



TÜRK NÖROLOJİ

YETERLİK SINAVI HAZIRLIK KİTABI

Yayına Hazırlayan

Neşe Çelebisoy
M. Akif Topçuoğlu

Katkıda Bulunanlar

İpek Midi
Levent Güngör
Murat Terzi
Necdet Karlı
Neşe Çelebisoy
Özden Şener
Sevim Erdem Özdamar
Sibel Velioglu
Taşkın Duman

Türk Nöroloji Derneği

Ankara - 2022

TÜRK NÖROLOJİ YETERLİK SINAVI HAZIRLIK KİTABI

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 taksir fotokopi veya başka teknikle çoğaltılamaz, bilgisayarda, dizgi makinelerinde işlenebilecek bir ortama aktarılamaz. İnternet sitelerinde kullanılamaz ve herhangi bir şekilde yayınlanamaz. Gerekliğinde kaynak gösterilerek alıntı yapılabilir. Tüm görseller izne tabiidir. İzinsiz kullanılamaz. Creative Commons Attribution - Non Commercial 4.0 (CC BY - NC 4.0) ticari olmayan amaçlar için, makalelerin dağıtımlarına veya kopyalanmalarına, ortak bir çalışma içinde kullanılmalarına, makalenin değiştirilmemesi ve kaynak gösterilmesi koşuluyla izin verir.



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

Ankara - 2022

ISBN: 978-605-73097-2-3

TÜRK NÖROLOJİ DERNEĞİ YAYINLARI - 8

1. Baskı



YAYINCI:

Baycınar 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 (e-mail): info@baycınartibbiyayincilik.com

Yayıncı Sertifika No: 52284

BASKI:

E M S A L
Matbaa Tarama Hizmetleri San. ve Tic. Ltd. Şti.

Bahçekapı Mah., 2477 Sokak, No: 6, Etimesgut, Ankara

Tel : +90 312-278 82 00 - Faks: +90 312-278 82 30

Etimesgut V.D.: 3340992742

Sertifika no: 46753

Basım tarihi: Kasım 2022

Baskı adedi: 1000



Türk Nöroloji Derneği

Kızılırmak Mah. 1446 Cad. No: 12 / 7 (Alternatif Plaza) Çukurambar / ANKARA

Tel: +90 312 435 59 92 - Faks: +90 312 431 60 90

E-Posta: info@noroloji.org.tr

ÖNSÖZ

Sayın meslektaşımız,

Türk Nöroloji Yeterlik çalışmaları pandemi sonrası dönemde hızla tekrar başlamış, yönerge güncellenmiş, kurul ve komisyonlar yeniden teşkil edilmiş ve müfredat oluşturma, yeterlik belgelendirmesi ve eğitim program akreditasyonu sistemi yeniden planlanıp organize edilmiştir. Yeterlik sınav sistemi elektronik ortama taşınmış ve modernize edilmiştir. Bu kapsamda yıllardır aralıksız gerçekleştirilebilmiş olan yeterlik kurslarına da devam edilmiştir. Bu kapsamda 2022 yılı yeterlik kursu 28 Eylül-2 Ekim arasında çevrim içi olarak başarı ile tamamlanmıştır. Kursta işlenen konular standart kitap bölümleri halinde kaleme alınarak "Nöroloji Yeterlik Hazırlık Kitabı" oluşturulmuştur.

Elli eğitici konumundaki nöroloji uzmanının güncel literatür gelişmelerini temel bilgilerle harmanlayarak pratik uygulamalara yönelik tarzda hazırladığı sunumların formel bölümlere dönüştürülmesi ile bu kitap oluşturuldu. Bu kitapta inme, Parkinson hastalığı, epilepsi, Alzheimer hastalığı, migren, nöromusküler hastalıklar, uyku bozuklukları ve multipl skleroz dahil olarak başlıca nörolojik hastalıklar fizyopatoloji, mekanizma, semiyoloji, etyoloji, tanı ve tedavi perspektifinde incelenmiştir. Nöroanatomi, nöroimmünoloji, nöro-oftalmoloji, nöro-otoloji, nörotoksikoloji, nöro-onkoloji ve nörogenetik gibi nörolojik çalışma sahalarına geniş şekilde yer verilmiştir. Çocukluk çağı nörolojik hastalıkları, klinik nörofizyoloji ve algoloji detaylı olarak ele alınmıştır. Girişimsel nöroloji ve nörogörüntüleme de nörolojinin bu temel alanları arasındaki yerini almıştır. Afazi, bilinç bozuklukları, beyin ölümü, yürüme bozuklukları, ataksi ve kranial sinir hastalıkları ile vaskülitler, nörolojik tutulumla seyreden enfeksiyon hastalıkları ve sistemik hastalıkların nörolojik komplikasyonları kitapta işlenen elli konu arasındadır.

Türk Nöroloji Derneği bu kitabın ülkemizde nöroloji uzmanlık eğitiminde kritik bir ihtiyacı gidereceği görüşündedir. Kitabın emeli nöroloji eğitimine yeni başlayanlar için bir "ilk kitap" olmaktır. Umarız bu kitap meslektaşlarımız tarafından bu yönden faydalı bulunur. Nörolojik hastalıkların durmaksızın artan sıklığı ve çeşitlenmesi ile hastalıklara dair artık devasa boyuta ulaşmış olan bilimsel bilgi yığını günlük pratikte çağdaş yöntemler izleyebilmek için uzmanı tarafından hedefine göre yazılmış bu kapsamdaki kitapları gerekli kılıyor. Sadece genç nörologlar için değil elbette, bilgisini tazelemek isteyen cümle nörologların ve ek olarak tıbbın diğer uzmanlık alanlarından meslektaşlarımızın da faydalı bulacağı bölümler çokça yer almakta kitapta.

Türk Nöroloji Yeterlik sınavı hazırlık kitabı yayınlandığı tarihte mevcut olan en güncel kanıtları yansıtmaktadır. Şüphesiz ki hem sınav hem de klinik başarı için önemli bir rehber olacaktır. Dileğimiz eğitim ve deneyim seviyesine bakılmaksızın kitabın nörolojik hastalık ve sorunları olan hastaları yönetirken size ek güven sağlaması ve heyecan vermesidir.

Faydalı olması hayali ile.

Prof. Dr. M. Akif Topçuoğlu

Türk Nöroloji Derneği Başkanı

Prof. Dr. Neşe Çelebisoy

Türk Nöroloji Yeterlik Yürütme Kurulu Başkanı

Yazar İndeksi

A. Esra Gürsoy, Prof. Dr.

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul

Ahmet Acarer, Doç. Dr.

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir

Aynur Özge, Prof. Dr.

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mersin

Aysel Milanlıoğlu, Prof. Dr.

Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Van

Ayşe İlksen Çolpak, Doç. Dr.

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara

Ayşegül Gündüz, Prof. Dr.

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul

Ayşin Kısabay, Doç. Dr.

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Manisa

Bülent Cengiz, Prof. Dr.

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara

Canan Togay Işıksay, Prof. Dr.

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara

Cansu Söylemez, Uz. Dr.

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir

Çiğdem Özkara, Prof. Dr.

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul

Demet Funda Baş, Doç. Dr.

Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir

Demet Özbabalık, Prof. Dr.

Eskişehir Osman Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi (emekli), Eskişehir

Dilcan Kotan, Doç. Dr.

Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Sakarya

E. Murat Arsava, Prof. Dr.

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara

Erdem Gürkaş, Doç. Dr.

Kartal Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

Esen Saka Topçuoğlu, Prof. Dr.

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi (emekli), Ankara

Esmek Ekizoğlu, Doç. Dr.

İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul

Eylem Özyayın Göksu, Doç. Dr.

Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Antalya

Feray Güleç Uyaroğlu, Doç. Dr.

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir

Filiz Koç, Prof. Dr.

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adana

Gençer Genç, Doç. Dr.

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

Gülnur Tekgöl Uzun, Doç. Dr.

Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Eskişehir

Güray Koç, Doç. Dr.

Ankara Şehir Hastanesi, Ankara

Hacer Durmuş Tekçe, Prof. Dr.

İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul

Hakan Kaleağası, Prof. Dr.

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mersin

Haluk Gümüş, Doç. Dr.

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Konya

Hatice Mavioğlu, Prof. Dr.

Celal Bayar Üniversitesi Hafsa Sultan Tıp Fakültesi, Manisa

Işın Ünal Çevik, Prof. Dr.

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara

İbrahim Öztura, Prof. Dr.

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir

İrsel Tezer, Prof. Dr.

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara

Levent Güngör, Prof. Dr.

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Samsun

Levent Sinan Bir, Prof. Dr.

Pamukkale Üniversitesi Eğitim Uygulama Araştırma Hastanesi, Denizli

Mehmet Akif Topçuoğlu, Prof. Dr.

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara

Mehmet Ufuk Aluçlu, Prof. Dr.

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Diyarbakır

Meltem Demirkıran, Prof. Dr.

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı, Adana

Mine Sorgun, Doç. Dr.

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara

Nerkes Bebek, Prof. Dr. PhD

İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul

Nihal Işık, Prof. Dr.

Anadolu Sağlık Merkezi, İstanbul

Nur Yüceyar, Prof. Dr.

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, İzmir

Nuray Bilge, Doç. Dr.

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Erzurum

Özgül Ekmekçi, Prof. Dr.

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir

Özlem Ethemoğlu, Doç. Dr.

Şanlıurfa Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Şanlıurfa

Pınar Ortan, Prof. Dr.

İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir

Pınar Topaloğlu, Doç. Dr.

İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul

Semai Bek, Prof. Dr.

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Muğla

Şebnem Bıçakçı, Prof. Dr.

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adana

Uğur Uygunoğlu, Prof. Dr.

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul

Yaprak Seçil, Prof. Dr.

İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir

Yasemin Biçer Gömceli, Prof. Dr.

Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Antalya

Yaşar Altun, Doç. Dr.

Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adıyaman

Katkıda Bulunanlar

İpek Midi, Prof. Dr.

Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İstanbul

Levent Güngör, Prof. Dr.

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Samsun

Murat Terzi, Prof. Dr.

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Samsun

Necdet Karlı, Prof. Dr.

Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Bursa

Neşe Çelebisoy, Prof. Dr.

Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İzmir

Özden Şener, Prof. Dr.

Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ankara

Sevim Erdem Özdamar, Prof. Dr.

Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ankara

Sibel Velioğlu, Prof. Dr.

Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Trabzon

Taşkın Duman, Prof. Dr.

Mustafa Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hatay

İçindekiler

Serebrum ve Serebellum	
Doç. Dr. Aysın Kısabay.....	3
Beyin Sapı	
Doç. Dr. Feray Güleç Uyaroğlu.....	31
Medulla Spinalis	
Doç. Dr. Nuray Bilge.....	39
Periferik Sinir Sistemi	
Prof. Dr. Filiz Koç.....	49
Serebrovasküler Anatomi ve Fizyolojisi	
Doç. Dr. Gülnur Tekgöl Uzuner.....	57
İskemik Serebrovasküler Hastalık ve Tedavi	
Doç. Dr. Demet Funda Baş.....	65
İntraserebral Kanama	
Prof. Dr. Mehmet Akif Topçuoğlu.....	73
Venöz Sistem Hastalıkları	
Prof. Dr. Aysel Milanlıoğlu.....	91
Vaskülitler	
Doç. Dr. Mine Sorgun.....	99
Nöro-görüntüleme	
Prof. Dr. Ethem Murat Arsava.....	105
Girişimsel Nöroloji	
Doç. Dr. Erdem Gürkaş.....	111
Ekstrapiramidal Sistem Anatomi ve Fizyolojisi	
Doç. Dr. Gençer Genç.....	121
Parkinson Hastalığı ve Tedavisi	
Prof. Dr. Meltem Demirkıran.....	125
Diğer Hareket Bozuklukları	
Doç. Dr. Ahmet Acarer.....	135
Yürüme Bozuklukları	
Prof. Dr. Levent Sinan Bir.....	151
Ataksiler	
Prof. Dr. Ayşegül Gündüz.....	155
Nöbet Semiyolojisi	
Prof. Dr. Semai Bek.....	171
Epilepsi Sendromları	
Prof. Dr. Yasemin Biçer Gömceli.....	175
Epilepside Mekanizmalar	
Prof. Dr. Pınar Ortan.....	183
Epilepside Medikal ve Cerrahi Tedaviler	
Prof. Dr. Çiğdem Özkara.....	193
Çocukluk Çağı Epilepsileri	
Doç. Dr. Pınar Topaloğlu.....	201
Çocukluk Çağında Sık Görülen Nörolojik Hastalıklar	
Prof. Dr. Özgül Ekmekci.....	209
Miyopatiler	
Prof. Dr. Hacer Durmuş Tekçe.....	215
Nöropatiler	
Prof. Dr. A. Esra Gürsoy.....	227
Nöromusküler Bileşke Hastalıkları	
Prof. Dr. Nur Yüceyar.....	235
Motor Nöron ve Spinal Kordun Dejeneratif Hastalıkları	
Prof. Dr. Yaprak Seçil.....	245
EEG	
Doç. Dr. Güray Koç.....	251
EMG	
Prof. Dr. Bülent Cengiz.....	257
Uyarılmış Potansiyeller	
Prof. Dr. İbrahim Öztura, Uz. Dr. Cansu Söylemez.....	261
Uyku Bozuklukları	
Prof. Dr. F. İrsel Tezer.....	267

Nörotoksik Hastalıklar	
Doç. Dr. Dilcan Kotan.....	277
Sistemik Hastalıkların Nörolojik Komplikasyonları	
Doç. Dr. Özlem Etheoğlu.....	281
Multipl Sklerozda İmmün Mekanizmalar	
Prof. Dr. Nihal Işık.....	295
Multipl Skleroz	
Prof. Dr. Mehmet Ufuk Aluçlu.....	297
Diğer Demyelinizan Hastalıkları	
Doç. Dr. Haluk Gümüş.....	305
Nöro-Onkoloji	
Prof. Dr. Uğur Uygunoğlu.....	313
Afaziler ve Diğer Kortikal İşlev Bozuklukları	
Prof. Dr. Esen Saka Topçuoğlu.....	321
Alzheimer Hastalığı	
Prof. Dr. Demet Özbabalık.....	325
Alzheimer Dışı Demanslar	
Prof. Dr. Hatice Mavioğlu.....	339
Bilinç Bozuklukları	
Prof. Dr. Levent Güngör.....	349
Beyin Ölümü	
Doç. Dr. Yaşar Altun.....	359
Nöro-Oftalmoloji	
Prof. Dr. Canan Togay Işıkyay.....	361
Nöro-Otoloji	
Doç. Dr. Ayşe İlksen Çolpak.....	371
Kranial Sinir Hastalıkları	
Prof. Dr. Şebnem Bıçakçı.....	375
Nörojenetik	
Prof. Dr. Nerses Bebek.....	393
Sınıflama ve Akut Başağrıları	
Doç. Dr. Esmek Ekizoğlu.....	399
Migren ve Varyantları	
Prof. Dr. Aynur Özge.....	411
Diğer Başağrıları	
Doç. Dr. Eylem Özyayın Göksu.....	421
BOS ve BOS Dolanımı Hastalıkları	
Prof. Dr. Şükrü Hakan Kaleağası.....	433
Algoloji ve Ağrı Tedavisi	
Prof. Dr. Işın Ünal Çevik.....	439

Serebrum ve Serebellum Anatomisi

Doç. Dr. Ayşın Kısabay Ak

Beyni korumak için mekanik olarak üç destek sistemi mevcuttur.

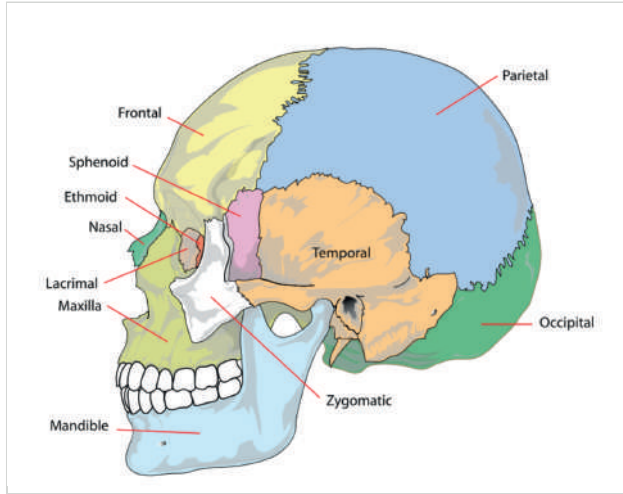
1. Kranium
2. Meninksler
3. Beyin Omurilik Sıvısı

A. KRANIUM

Kranium, omurgalılarda başı oluşturan kemik bir yapıdır. Yüzün yapılarını destekler ve beyin için koruyucu bir boşluk sağlar. İnsanlarda bu iki kısım, neurocranium (kafa kemikleri) ve en büyük kemiği olarak mandibulayı içeren viscerocranium (Splanchnocranium)'dur (yüz iskeleti).(1)

Kraniumun içinde anterior fossa (frontal lob), orta fossa (temporal lob) posterior fossa (beyin sapı, serebellum, vertebro-baziler damarlar) olmak üzere üç adet fossa mevcuttur.

Neurocranium (kafa kemikleri) beyinin yerleştiği, saçlı derinin altındaki alan alandır. 4 tek, 2 çift (toplam 8) kemik olmak üzere 22 kemikten oluşmaktadır [Os frontale (tek), Os parietale (çift), Os occipitale (tek), Os temporale (çift), Os sphenoidale, (tek), Os ethmoidale (tek)] Neurocraniumu oluşturan kemikler şekil 1'de gösterilmiştir (Şekil 1)

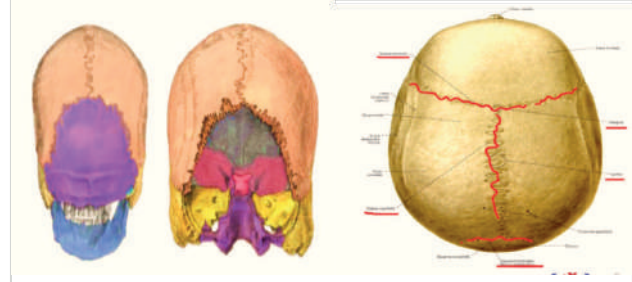


Şekil 1. Neurocraniumu oluşturan kemikler (Yandan görünümü) gösterilmektedir.

Kafatasının işlevleri arasında beynin korunması, stereoskopik görüşe izin vermek için gözler arasındaki mesafenin sabitlenmesi ve seslerin yönünün ve mesafesinin sesin lokalize edilmesini sağlamak için kulakların konumunun sabitlenmesi yer alır. Kafatası, beynin yanısıra gözler, kulaklar, burun ve ağız gibi çeşitli duyuşal yapıları da içermektedir Solunum havasının ve besinlerin vücuda girişine olanak tanıyan açıklıklar için bir çerçeve oluşturur. Kafatası kemikleri, mandibula hariç oynamaz eklemlerle birbirine bağlıdır. Sutura tipi eklemler sebebiyle kafa kemiklerinin birleşim yerleri tırtıklı bir görünüme sahiptir. Suturalar kafatasında kemikler arasında bağlantıyı sağlarlar

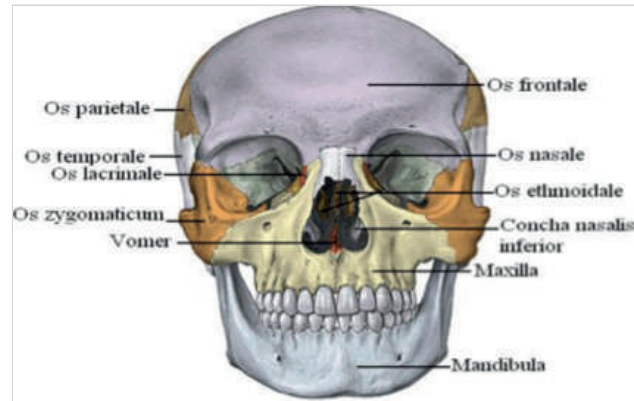
- Sutura Coronalis: Frontal kemik ile parietal kemikler arasındadır.
- Sutura Sagittalis: İki parietal kemik arasındadır.
- Sutura Lambdoidea: Parietal kemiklerle oksipital kemik arasındadır Suturalar şekil

2'de gösterilmiştir (Şekil 2).



Şekil 2. Kafatasında kemikler arasında bağlantıyı sağlayan suturalar gösterilmiştir

Splanchnocranium (Yüz Kemikleri) saçlı deri dışında kalan baş bölümünü yani yüz bölümünü oluşturmaktadır. 6 çift, 2 tek olmak üzere toplam 14 kemikten oluşur.[Os lacrimale (çift), Os zygomaticum (çift), Os nasale (çift), Maksilla (çift), Os palatinum (çift), Concha nasalis inferior (çift), Vomer (tek), Mandibula (tek)] Splanchnocraniumu oluşturan kemikler şekil 3'de gösterilmiştir (Şekil 3) (1).



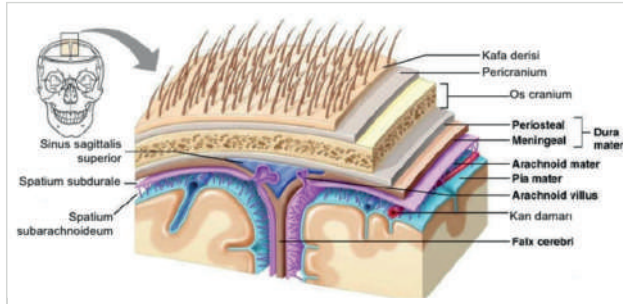
Şekil 3. Splanchnocraniumu oluşturan kemikler (önden görünümü) gösterilmektedir

B. MENINKSLER

Beyin ve spinal kord üç meningeal zar ile çevrilidir

1. Duramater veya dura (pakimeninks)
2. Araknoid
3. Piameter veya pia

Araknoid ve pia birlikte leptomeninks olarak isimlendirilmektedir. Tüm meninksler Şekil 4'de gösterilmiştir (Şekil 4) (2,3)



Şekil 4. Meninklerin (Duramater, araknoid, piamater) katmanları ile gösterilmiştir

1. Duramater:

a. Duramater (serebrum)

Dura iki tabaka kalın bağ dokusundan oluşmuştur. Dış tabaka periostium olarak görev yapar ve kemiğe sıkıca tutunmuştur. İç tabaka gerçek meningeal tabakadır ve çok dar olan subdural boşluğu sınırlar. Dural ve meningeal arterler bu iki tabaka arasında seyredir. Bunlar yalnızca dura tarafındaki kraniyal kemikleri beslemezler; aynı zamanda ısı stabilizatörleri olarak da görev yaparlar; böylece ısıdaki değişikliklere karşı beyni korurlar. (Şekil 4)(2-5)

Beslenmesi: Middle meningeal arter en büyükleridir ve tüm lateral konvekste boyunca uzanır. Eksternal karotid arterin bir dalı olan maksiller arterden kaynaklanır. Anterior meningeal arter nispeten küçüktür, mediyal duranın mediyal bölümünü ve anterior falksi besler. Oftalmik arterin bir dalı olarak lamina kribrosadan kafatasına girer, bu nedenle de internal karotid arterin kanını taşır. Posterior meningeal arter arka fossanın durasını besler ve eksternal karotid arterden orijin alan assendan faringeal arterin bir dalı olarak foramen jugulareden fossaya girer. Orta meningeal arterin orbitada lakrimal arterle olan bağlantısının bilinmesi önemlidir. Lakrimal arter optik kanalın veya internal açıklığın yanında internal karotid arterden orijinini alan oftalmik arterin bir dalıdır. Bu anastomoz nedeniyle oftalmik arter kökten tıkanca dahi retinal arterin kanlanması mümkün olabilir.

Duramater cranialis'in arteriyel beslenmesine, ayrıca; frontal kısmı için a. ophthalmica'dan, oksipital kısmı için a. occipitalis ve a. vertebralis'ten birçok dal yardım eder.

Venöz drenajını ise bu artere eşlik eden ve dura mater cranialis'in iki yaprağı arasında bulunan ven (v. meningeal media) yapar, foramen spinosum'dan geçerek plexus venosus pterygoideus veya sinüs sphenoparietalis'e açılır.

Duranın iç meningeal tabakası, dış tabakadan dural sinüslerin oluştuğu bölgelerde ayrılır. Superior longitudinal ve transvers sinüsler boyunca iç tabaka ayrılır ve kraniyal boşluğu falx ve tentorium olarak böler. Aynı zamanda falx serebelli de oluşturur. Falx serebelli, serebellar hemisferler, sellanın diafram ve gasserian ganglionunu da içeren Meckel kavitesi boyunca uzanır. Foramen magnumun dış kenarında dural tabakalar birbirinden tamamen ayrılırlar. Dış tabaka periostium olarak devam eder; meningeal tabaka ise spinal kordun dural kılıf kısmını oluşturur. İki tabaka arasındaki boşluk epidural ve ekstradural boşluk olarak adlandırılmaktadır (Şekil 4). Zayıf bağ dokusu, bir miktar yağ dokusu ve internal vertebral venöz plexusu içerir. Sadece ön ve arka köklerin intervertebral foramenlerden geçtiği yerlerde iki dural tabaka tekrar birleşirler. Bu dural tabakalar ikinci sakral vertebra seviyesinde sonlanırlar. Bu sonlanmadan önce kauda equinayı sararlar. Kaudal uçta fibröz koksigeal ligaman gibi koksiksin periostiumuna tutuna dural filum terminale olarak devam eder.

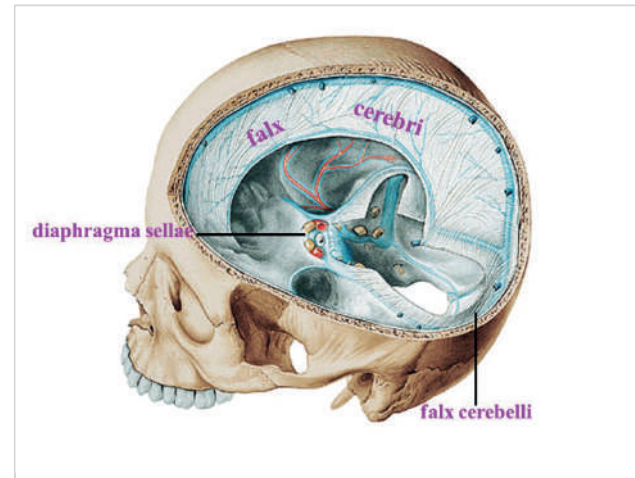
İnnervasyonu: Tentoriumun üzerindeki dura, trigeminal sinirinin dalları ile innerve olurken, intratentorial dura üst servikal spinal sinirler ve vagus ile innerve edilir. Spinal duranın sensorial sinirleri spinal sinirlerin arka köklerine aittir. Miyelinli ve miyelinizsiz liflerden oluşan dural sinirler tüm dura boyunca yayılırlar. Bunların terminal yapılar gerilmeye son derece duyarlıdır, bu nedenle dura üzerindeki herhangi bir çekilme çok ağrı uyandırır. Özellikle ağrıya hassas olan yapılar ise arterlere eşlik eden sinirlerin duysal lifleridir. Baş ağrılarının gerçekte dural ağrıları temsil ettiği düşünülmektedir (5).

Duranın iç ve dış yaprakları arasında kliniğimiz açısından çok önemli olan venöz sinüsler yer almaktadır

Kraniumu kompartmanlarına göre ayıran dural uzantılar falx yapılarıdır (3,4).

Falx

- **Falx serebri:** İki beyin hemisferi arasında, fissura longitudinalis serebri içerisinde, önde krista galli, arkada protuberentia oksipitalis interna'ya ve tentorium serebelli'ye tutunur. Konkav olan serbest (alt) kenarında sinüs sagittalis inferior, konveks olan üst kenarında da sinüs sagittalis superior oluşmuştur.
- **Tentorium serebelli:** Lobus oksipitalis ile serebellum arasında bulunur, yatay şekilde uzanmıştır. Tentorium serebelli'nin serbest ön kenarı bir çentik şeklinde olup incisura tentorii adını alır. Burası mezensefalon ile komşuluk yapar.
- **Falx serebelli:** Serebellar hemisferler (incisura serebelli posterior) arasına girer. Arka kenarı ise krista oksipitalis interna'ya tutunur.
- **Diaphragma sellae:** Sella turcica üzerinde tavan şeklinde uzanarak hipofiz serebri'yi örter. Ortasındaki aralıktan, hipofiz sapı infundibulum geçerek beyine tutunur (Şekil 5)



Şekil 5. Falx (Falx serebri, falx serebelli ve diaphragma sellae) gösterilmiştir

b. Duramater spinalis

Duramater spinalis, duramater cranialis'in lamina internasının (lamina meningealis) foramen magnumdan başlayan ve sakral 2 vertebra seviyesinde biten, kanalis vertebralis'teki uzantısıdır. Sakral 2 vertebra hizasında kapanarak ligamentum coccygeum (filum terminale eksternum = filum terminale) adı verilen bir bant şeklinde koksikse kadar uzanır. Duramater spinalis ile vertebral

kanalı oluşturan vertebraların periosteum'u arasında kalan aralığa spatium epidurale (epidural boşluk) adı verilir.

Epidural boşluğun içerisini plexus venosus vertebralis internus ile gevşek areolar doku ve yağ dokusu doldurur. Buradaki plexus venosus vertebralis internus (Batson's Pleksus), duramater kranialis'teki sinüs venosus'ların karşılığıdır (2-5).

Beslenmesi: Boyun bölgesinde rr. spinales (radiculares) (a. vertebralis'in dalları), göğüs bölgesinde r. spinalis'ler (aorta thoracica'dan ayrılan aa. intercostales posteriores dalları), bel bölgesinde r. spinalis'ler (aorta abdominalis'ten ayrılan parietal dallardan aa. lumbales'in dalları ve a. iliaca interna'nın parietal dallarından olan aa. sacrales laterales'in dalları) tarafından beslenir. Venler de bunlara eşlik etmektedir

Innervasyonu: Foramen intervertebrale'den çıkan her bir spinal sinirden ayrılan ve tekrar foramen intervertebrale'den vertebral kanala giren ramus meningeus'dur.

2. Araknoid:

a. Araknoid (Serebrum)

Araknoid denilen bu ince ancak sağlam yapı, dış hücresel membran ve iç bağ tabakası katlarından oluşmuştur. Gevşek gözenekli bir yapısı olan ince trabekül iç tabakaya tutunmuştur. Bu gözenekli yapı subaraknoid boşluk boyunca tıpkı bir örümcek ağı gibi seyrederek ve araknoid adını alır. Avasküler araknoid zar transparan ve incedir. Güçlüdür ve biyolojik maddelere karşı geçirgen değildir. Endotel benzeri hücrelerden oluşan bir dış tabakası vardır (Şekil 4) Bunlara meningotelial veya araknoidal hücreler denir. Bu hücrelerin oval çekirdekleri tekli, çiftli veya çoklu tabakalar halinde subdural boşluğu sınırlarlar. Bu hücrelerden meninjiomların endotelyoma veya meningotelyoma tipleri oluşur. Araknoidin iç tabakası ve subaraknoid trabeküller mezotelial hücrelerle kaplıdır ve bunlar değişik patojenik uyarılara cevap verebilme yeteneğindedirler, örneğin fagositleri oluştururlar (2,3,5).

Villuslar ya da pacchioni granülleri ile tutunduğu dural sinus alanları dışında, dura ile araknoid birleşmezler. Subdural boşlukta her zaman bir parça sıvı olduğu için araknoid, duraya göre daha kaygandır. Böylece intrakraniyal kompartmanları ile beraber serebral hemisferlerin osilasyonu ekstraserebral kan damarlarına ve beynin kendisine herhangi bir zarar vermeden tolere edilebilir (2,3).

Sinirlerin kraniumu ya da spinal kanalı terk ettiği yerlerde dura ve araknoid kısa bir mesafede, bu sinirlere eşlik ederler. Bu en iyi optik sinirlerde görülür, çünkü mesafe nispeten uzundur. Dura, optik kanalı sınırlar. Orbitaya ulaştığında, dış tabakası orbitanın periostiumu haline gelir ve meningeal tabakası tüm sinir boyunca devam ederek skleraya bağlanır. Bu dural kılıfın iç tarafında subdural ve subaraknoidal boşlukları ayıran araknoidal boşluk vardır. Bu anatomik konum nedeniyle intrakraniyal subaraknoidal kanamalar, sinirin orbital segmenti boyunca yayılabilirler. Optik foramenin yanındaki menenjiomalar gibi intrakraniyal tümörler de optik sinirin orbital bölümü etrafında subaraknoid boşlukta serbestçe yayılabilirler. Melanositom veya retinoblastom gibi gözün malign tümörleri de orbital subaraknoidal boşluklarda metastaz yapabilirler (2,5).

Ayrıca araknoid mater, sinüs sagittalis superiora yakın yerlerde, duramaterin lamina internasini delerek sinüs sagittalis superior'a açılan **villi arachnoideales** adı verilen ince uzantılar gönderir Bu uzantılar kümeleşerek granulationes arachnoideae'yi oluştururlar. Granulationes arachnoideae, beyin omurilik sıvısının subaraknoid boşluktan venöz sisteme sadece tek yönde geçişine izin verir ve drenajı sağlar (Şekil 6) (3-5).



Şekil 6. Villi arachnoideales adı verilen uzantıların kümeleşmesi ile oluşan granulationes arachnoideae görülmektedir

b. Araknoid mater spinalis:

Araknoid mater kranialis'in devamıdır. Araknoid mater spinalis, dura mater spinalis ile birlikte sakral 2 vertebra seviyesinde kapanır

3. Piamater:

a. Piamater (Serebrum)

Beyini örten parçasına piamater kranialis, medulla spinalis'i sarar kısmına piamater spinalis denir. Merkezi sinir sistemi zarlarının en incisi olan piamater, beyinin ve medulla spinalis'in bütün yüzünü, girintilerini aralıksız örter, damarların etrafında beyin dokusuna girer (Şekil 4). Piamater endotelium benzeri ince mezotelial hücrelerden oluşmuştur. Glial membran parankime giren ve çıkan tüm damarları takip eder ve Virchow-Robin perivasküler boşluklarının periferik sınırını oluşturur.

Kranial ve spinal sinirlerin etrafındaki perineurium'a piamater'den lifler gelir. Piamater, avasküler bir membrandır ve liquor cerebrospinalis (beyin omurilik sıvısı (BOS)) ile beslenir. Bazı yerlerde beyin ventriküllerinden 3. ve 4. ventriküllerin içine invagine olarak iki kat pia mater'den oluşan, tela koroidea ventrikuli tertii ile tela koroidea ventrikuli quarti'yi oluşturur. Bunlar da daha derinlerde bulunan ependim tabakası (lamina tectoria ventriculi) ile birlikte plexus koroideus ventrikuli lateralis, tertii ve quarti'leri oluşturarak beyin omurilik sıvısını salgılar. Merkezi sinir sistemini çevreleyen bu üç tabakanın beyinin travmalara karşı bütünlüğünü koruyabilmesi için subaraknoid aralık içerisinde bulunan beyin omurilik sıvısı tarafından desteklenmesi gerekir.

Subaraknoid trabeküllerin piaya tutunduğu yerlerde bazen epipial tabaka olarak adlandırılan yoğun, membran benzeri bir yapı meydana gelir. Bu tabaka duradakinden daha fazla sayıda sinir lifleri ve küçük kan damarları içerir. Dural sinirlerin tersine mekanik ya da termal uyarılara duyarlı olmayıp, kan damarlarının duvarlarındaki tonus ve gerginlik değişikliklerine duyarlıdır (2-5).

b. Piamater spinalis

Ligamentum denticulatum, piamater spinalis'in, spinal sinir kökleri arasında yoğunlaşan lamina eksterna'sı tarafından yapılırlar. Üçgen şeklinde olan ligamentum denticula tum'un tepe kısmı araknoid mater ve duramater spinalis'e tutunur, genellikle 21 çifttir. Pia mater spinalis, medulla spinalis alt ucunda kapanır (2,3,5).

Subaraknoid Boşluk:

Araknoid mater ile piamater arasında bulunan subaraknoid aralık içerisinde ise beyin-omurilik sıvısı dolur. Yine bu boşluk içerisinde, piamater'e uzanan, araknoid mater uzantıları yani tra-

beculae arachnoideae ile merkezi sinir sistemini besleyen damarlar yer alır.

Bu leptomeningeal boşluk, dolaşan beyin omurilik sıvısı ile doludur. Beyin ve spinal kordun tüm kan damarı ve sinirleri bu sıvının içinden geçerler. Bu nedenle eğer leptomeningeal boşluk enfekte olursa, kan damarları ve sinirler inflamatuvar süreçten etkilenir. Arterit ve flebit iskemik doku hasarının potansiyel nedenleri olarak bilinirler.

Subaraknoid boşluk, serebrumun pariyetal alanlarından kauda equina'nın sonuna, spinal-dural birlikteliğin sonlandığı koksigeal bölgeye dek devam eder. Subaraknoid boşluk, subdural boşlukla birleşmez. Bu nedenle leptomenenjit inflamasyonu subdural boşluğa yayılmaz. Bunun tek istisnası subdural boşluğa geçen serebral venlerin septik trombusu ile yayılmasıdır. Subaraknoid boşluk baş yukarı doğru dik pozisyonda iken, orbital bölümlerde ve tentoriyumda çok dardır. Genişlediği bölgeler sisternalar olarak adlandırılır. Tek olarak bulunan serebellomedüller sistern veya sisterna magna serebellar tonsiller ile medulla oblongata'nın dorsal yüzünde bulunur. Foramen Magendi' den geçen intraventriküler beyin omurilik sıvısının hemen hemen tümünü alır. Arka atlanto-oksipital membrandan suboksipital ponksiyonla ulaşılabilir. Bu yöntem bazen beyin omurilik sıvısı alımı için kullanılabilir (2,3,5).

Sisternalar

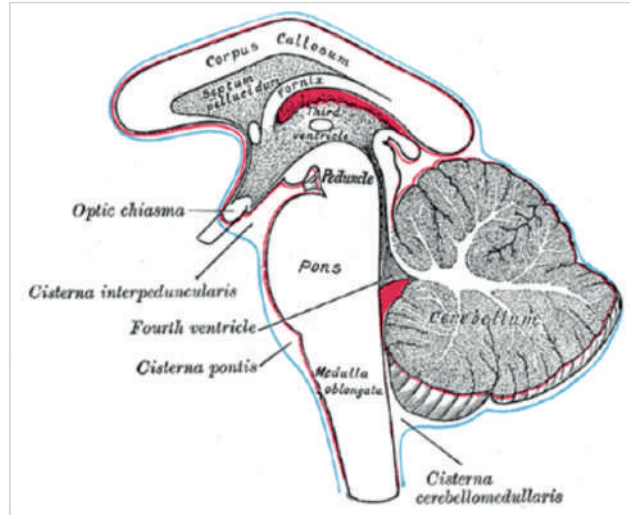
Subaraknoid boşluğun genişlediği mesafelere sisterna adı verilmektedir (3).

Bunların en büyüğü, **sisterna cerebellomedullaris** (= sisterna magna)'dir. Serebellum'un alt yüzü ile ventriculus quartus'un tavanı arasında bulunur **Sisterna magna**, spinal subaraknoid boşlukla ilişkilidir. Ventral yönde sisterna magna pontomedüller sisternalarla serbestçe bağlantılıdır. **Sisterna pontocerebellaris**; pons'un ön yüzü ile pons ve serebellum arasında bulunur, içerisinde a. basilaris vardır.

Sisternalar rostral yönde **pontin sisterna** olarak devam ederler. Bu sisterna, ponsun tabanı boyunca baziller arteri, trigeminal siniri ve kısmen abduşensisine içine alır. Geriye doğru interpedinküler fossayı içine alır, bazen **interpedinküler sisterna (sisterna basalis)** olarak da adlandırılır. Ponsun rostral sınırında pontin sistern büyük **bazal sisterna** olarak devam eder. Bu yapı, lateralde rostral hipokampal girus ve unku ile sınırlıdır.

Bu arterlerin ön ve orta serebral arterlere ayrıldığı yerlerde sisternal boşluk, bu arterlerin köklerini de içine alır ve sırasıyla **interhemisferik** (ön serebral arter) **ve lateral** (orta serebral arter) **sisternalar** olarak adlandırılırlar. İnterhemisferik sisterna tektir ve korpus kallozumun dış yüzeyinde kaudalden spleniumuna dek uzanır. Spleniumda göreceli olarak büyük olan Galen veninin sisterna ile birleşir ve **transvers sisterna (sisterna ambiens)** adını alır. Pineal bez bunun içine doğru uzanır.

Öne doğru optik kiazma seviyesine dek uzanır. **Sisterna chiasmatica**, optik kiazmanın etrafında bulunur. Aşağıda sisterna interpeduncularis ile devam eder. Bu ön, kiazmatik bölüm internal karotid arterin intrakranial bölümlerini ve Willis poligonunu kapsar(3). Sisternalar şekil 7' de gösterilmiştir



Şekil 7. Subaraknoid boşlukların genişlediği alanlar (Sisternalar) gösterilmiştir

Meningeal Aralıklar

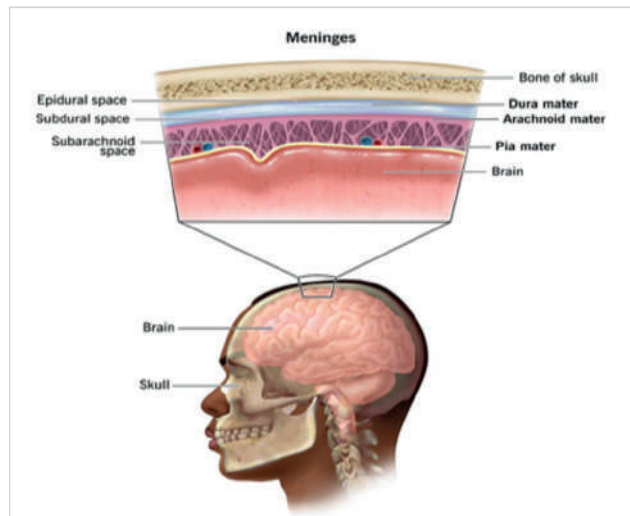
Epidural aralık (spatium epidurale): Vertebraların periost tabakası ile duramater spinalis arasında kalan aralıktır. Bu aralık duramater kranialis'in lamina eksternası ile kafa kemiklerinin iç yüzü arasında oluşur.

Subdural aralık (spatium subdurale): Duramater ile araknoid mater arasında oluşan aralıktır. Bu boşlukta seröz bir sıvı bulunur.

Subaraknoid aralık (spatium subarachnoideum): Araknoid mater ile piamater arasında yer alır. Bu aralıkta beyin omurilik sıvısı dolaşır.

Epidural ve subdural mesafelerin bilinmesi, özellikle kafa travmasına sekonder bu bölgede gelişebilen subdural ve epidural hematomlar açısından önem taşımaktadır. Bunun yanı sıra subaraknoid aralığında da travmaya ve vasküler nedenlere sekonder olarak subaraknoid kanamalar da görülmektedir(2,3,5).

Meningeal aralıklar şekil 8'de gösterilmiştir



Şekil 8. Meningeal aralıklar (Epidural, subdural, subaraknoid)

Ventriküller

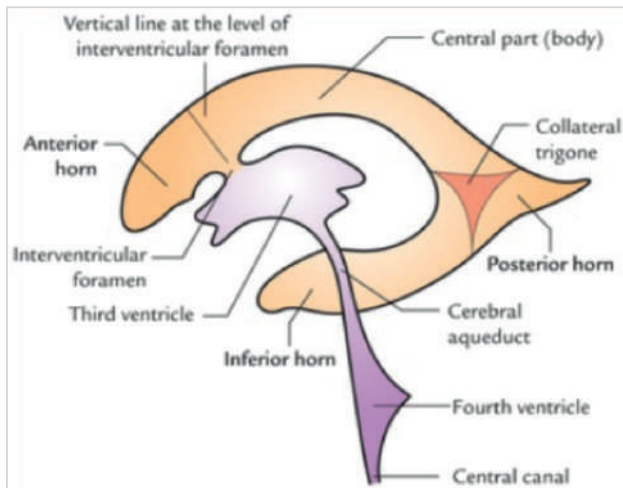
Beyin ve beyin sapı derinliklerinde, içlerinde beyin omurilik sıvısı bulunan boşluklara ventrikül adı verilir. İç yüzleri ependim hücreleri ile döşeli olan bu boşluklar birbirleri ile ve subaraknoid aralıklarla bağlantılıdır. Ventrikül sistem, iki lateral ventrikül ve birer tane üçüncü ve dördüncü ventriküllerden oluşur. Her ventrikül beyin omurilik sıvısı üretimini yapan pleksus koroideustan içermektedir. Bu sıvı beyin ve omuriliği çevreleyip ve koruma görevi yapar (5-11).

Lateral ventriküller beyin hemisferlerinin içinde yer almaktadır. Her lateral ventrikülün ön boynuzu, sella mediası, arka boynuzu ve alt veya temporal boynuzu vardır. Her iki ventrikül üçüncü ventriküle *Foramen Monro* (foramen interventriküler) aracılığıyla bağlanırlar. Üçüncü ve dördüncü ventrikülleri *Aquadukt Sylvius* bağlar. Orta beyinin önemli belirleyicilerinden birisidir. Dördüncü ventrikül subaraknoid boşluğa 3 yolla açılır; *iki adet Luschka foramen ve bir adet foramen Magendie*. Foramen Luschka'lar pontomedüller açıda yer alırlar. Dördüncü ventrikülün sonunda tek olarak bulunan Foramen Magendie de önemlidir. Bu Foramen Magendie medullanın arkasında bulunur ve sisterna magna ile yüz yüzedir(5-8).

Her 4 ventrikülde de koroid pleksus bulunur. Lateral ventriküllerdeki ikisi en büyük olanlarıdır. Sella mediyadan alt boynuzu doğru eğim yaptıkları yerde, en geniş çapa ulaşırlar ve glomus adını alırlar. Bu glomusların stroması sıklıkla dejeneratif değişikliklere uğrar. Bu değişiklikler sıklıkla rutin röntgenlerde simetrik olarak gözükken kalsifikasyonlardır. Bu simetrideki herhangi bir değişikliğin tanı değeri vardır(7,8).

Lateral ventriküllerin pleksusları foramen Monro'nun arka kenarında birleşirler ve geriye doğru dönerek üçüncü ventrikülün tabanındaki pleksusu oluştururlar. Üçüncü ventrikül her iki talamus ve hipotalamus arasında orta hatta yer almaktadır. Dördüncü ventrikülün pleksusu bağımsızdır. Ventrikül alt yan duvarlarına tutunmuştur ve pontomedüller bileşke seviyesinde, bu ventrikülün her iki tarafındaki yan çıkmalara doğru uzanır (5-8) (Şekil 9).

Omurilikteki kanalis sentralis ile devam eder ve beyin omurilik sıvısının omuriliğin iç yüzüne de akmasına izin verir (Şekil 9).



Şekil 9. Ventrikül sistemi ve geçiş noktaları şekilde gösterildiği gibidir

Beyin Omurilik Sıvısı:

Beyin Omurilik Sıvısı (BOS) çoğu lateral ventriküllerdeki koroid pleksuslar tarafından salgılanır. Koroid pleksuslar, piamater ve modifiye ependimal hücrelerle çevrili yoğun kapiller yumaklar-

dan oluşmaktadır. Subaraknoid boşluğa Luschka ve Magendi foramenleri aracılığıyla girer. Subaraknoid boşlukta BOS yukarı, beyinin etrafında doğru ve aşağı, spinal kord boyunca yayılır. Bu sıvının %20'si ventriküller içinde kalan %80'lik bölümü ise subaraknoid aralıktadır.

Kanın bir ultrafiltratı değildir, temel olarak bir sekresyondur. Berrak su gibidir ve çok az hücre (yaklaşık mm³ de 2 tane) ve az miktarda protein (25-40 mg /100 ml) içerir ve ayrı bir özelliği de -örneğin iyon içeriği bakımından kandan farklı olmasıdır. Pleksusun kapillerindeki kan BOS'tan kan- BOS bariyeri ile ayrılır. Bu bariyer bir kapiller endotelium, baziller membran ve pleksus epitelyumudur. Suyu, oksijene, karbondioksit ve çok az miktarda elektrolitlere geçirgendir, ancak kanın tüm şekilli elemanlarına geçirgen değildir.

Araknoid villuslar beyin omurilik sıvısının dural sinüslerdeki venöz kan akımına rezorbe olduğu yerlerdir. Diğer rezorpsiyon yerleri leptomeninkslerin kapillerleri ve ventriküllerin ependimleri, kranial ve spinal sinirlerin perinöral kılıflarıdır. Koroid pleksuslar aracılığıyla sıvının kesintisiz salgılanması ve subaraknoid bölgelerden kesintisiz rezorpsiyonu nedeniyle beyin omurilik sıvısı ventriküllerden beynin ve kordun eksternal yüzeylerine sürekli sirküle olmaktadır (3,9-11).

Erişkin beyindeki toplam miktarı 130-150 ml dir. Her 24 saatte yaklaşık 400-500 ml yapılır. Bu nedenle gün boyunca beyin omurilik sıvısı defalarca değiştirilmiş olur. Yatar konumda iken lomber ponksiyon açılış basıncı 70-120 mm H₂O'dur. İntrakranial hacmin %10'unu oluşturur. Beyine mekanik ve immünolojik koruma sağlar. Aynı zamanda darbelere karşı koruyan ve basıncın yayılmasını sağlayan yapısı mevcuttur. Beynin ağırlık hissini azaltılmasını sağlar. Böylece 1400 gram beynimizi 50 gram hissederiz. Gerekli besin ve hormon iletimini sağlar. Atık maddeleri uzaklaştırma görevi de mevcuttur (3,9,10).

Beyin omurilik sıvısı incelemeleri için lomber ponksiyon ile subaraknoid aralıktan (L3-L4 veya L4-L5 vertebra arasından girilerek sıvı alınır. Beyin omurilik sıvısının aşırı salgılanması geri emilimin bozulması veya akış yolunda tıkanmalar olması durumunda ventriküllerde veya subaraknoid aralıkta aşırı BOS birikimi olur. Bu duruma klinikte hidrosefali adı verilir (3,9,10).

Serebrum vücut ağırlığının %2 si oluşturmaktadır. İstirahat halindeki enerjinin %25'ini harcamaktadır. Serebrum denilince aklımıza serebral hemisferler bazal ganglionlar ve diensefalon (talamus, hipotalamus, epitalamus, subtalamus) gelmektedir (3,10).

Serebrumda beyaz cevherde miyelini lifler varken, gri cevherde serebral korteks, bazal ganglionlar ve talamus yer almaktadır.

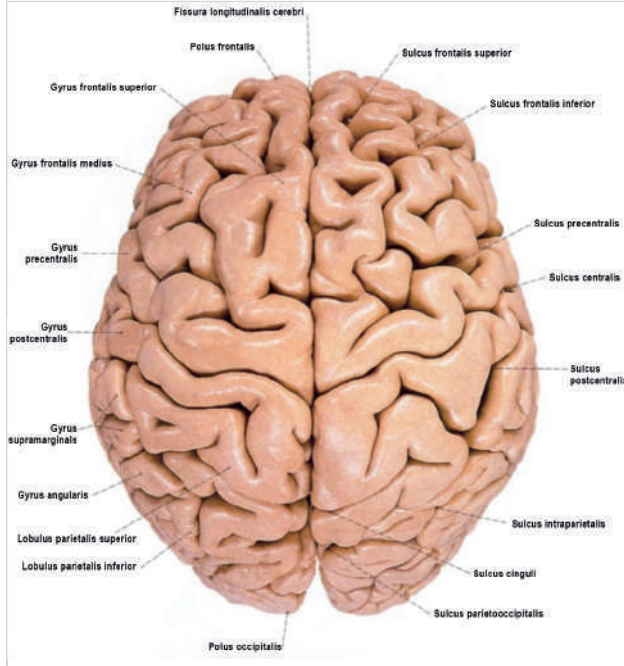
C. TELENSEFALON

Beyin hemisferlerinin (hemispherium cerebri) oluşturduğu telensefalon, santral sinir sisteminin en büyük kısmıdır. Beyin ağırlığı 1400 gram olup, bu ağırlığın yaklaşık 600 gramını serebral korteks oluşturmaktadır. Beyin hemisferlerini, dış tarafta yer alan *alan cortex cerebri (pallium, cerebral cortex)* ile bunun altında yer alan *beyaz cevher (substantia alba)* tabakası oluşturur. Beyin hemisferlerine ait beyaz cevher, miyelini liflerden oluşmuştur (12-22).

Beyin Hemisferlerinin Morfolojisi

Sağ ve sol beyin hemisferleri, fissura longitudinalis cerebri ile kısmen birbirlerinden; fissura transversa cerebri ile serebellum'dan ayrılmıştır. Fissura longitudinalis cerebri içerisine falks serebri, fissura transversa cerebri içerisine ise tentorium serebelli uzanır. Beyin hemisferlerinin dış yüzünde girus (gyri cerebri) adı verilen

kabartılar ile bunların arasında sulcus (sulci cerebri) adı verilen yarıklar alır. (Şekil 10) Giruslar ile sulkuların dağılımı kişiler arasında farklılık gösterdiği gibi aynı kişinin sağ ve sol hemisferleri arasında da farklılık gösterir. Ancak gelişmenin erken döneminde ortaya çıkan bazı sulkular, hemen her insanda belirgin olarak gözlenir (12-15).



Şekil 10. Serebral kortekste girus ve sulkular görülmektedir

Bu sulkulara göre her bir beyin hemisferi lobus frontalis, lobus parietalis, lobus occipitalis, lobus temporalis, lobus insularis ve lobus limbicus olmak altı lobusa ayrılır. Lobus limbicus'u hemisferlerin medial yüzünde lobus frontalis lobus parietalis, lobus occipitalis ve lobus temporalis'in birbirleri ile devam kısımları oluşturur.

Beyin hemisferlerinin dış yüzünde sulcus sentralis ve sulcus lateralis adı verilen iki belirgin sulkus vardır. Sulcus sentralis, her bir hemisferin üst kenarından başlar. Hemisferlerin dış yüzünü takip ederek öne ve aşağıya doğru uzanır. Bu sulkus dış yüzde frontal lob ile pariyetal lob arasındaki sınırı belirler. Sulcus lateralis ise frontal lobun alt kısmı ile temporal lobun ön kısmı arasından başlayarak arkaya ve yukarıya doğru uzanır. (12-15,18).

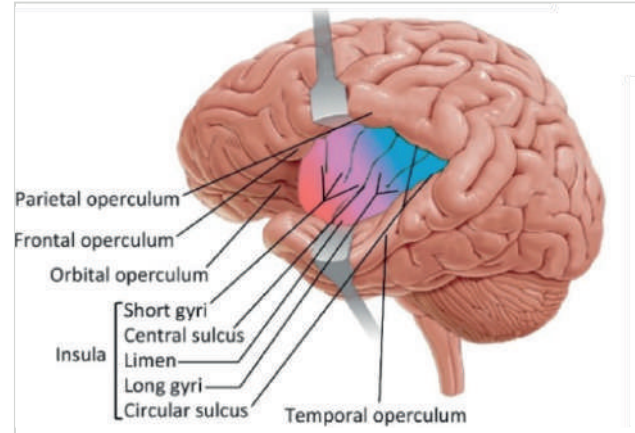
Lobus'lardan en büyüğü olan frontal lob sulcus sentralisin ön tarafında yer alır. Frontal lob, alt tarafta sulcus lateralis aracılığı ile temporalis lobdan ayrılmıştır. Frontal lobun dış yüzünde girus presentralis, girus frontalis superior, girus frontalis medius ve girus frontalis inferior adı verilen giruslar yer alır. Girus presentralisin ön tarafında sulcus precentralis uzanmaktadır. Girus frontalis inferior-u pars orbitalis, pars triangularis ve pars operkularis olmak üzere üç kısma ayrılmaktadır. Sulcus sentralis'in arka tarafında yer alan pariyetal lob, arkada oksipital lob ile komşudur. Pariyetal lobda sulcus sentralis'e paralel olarak uzanan girus postsentralis'i arka taraftan sulcus postsentralis sınırlar. Pariyetal lobun inferior'un alt kısmında girus supramarginalis ve girus angularis olmak üzere iki girus vardır.

Temporal lob, alt tarafta sulcus lateralis aracılığı ile pariyetal lob ve oksipital lobun ön kısmından ayrılmıştır. Temporal lobun dış yüzünde yer alan girus temporalis superior, girus temporalis medius ve girus temporalis inferior sulcus lateralise paralel olarak seyreder. Girus temporalis superior ile girus temporalis medius

arasında yer alan sulcus temporalis superior, arkada girus angularise doğru uzanır. Girus temporalis superiorun üst kısmından transvers yönde anteromediale doğru uzanan giruslara *gyri temporales transversi* [Heschl's transverse convolutions] adı verilir.

Lateral yüzde, oksipital lob ile buna komşu pariyetal lob arasında belirgin bir sınır yoktur. Ancak medial yüzde oksipital lob ile pariyetal lobu birbirinden ayıran sulcus parietooccipitalis lateral yüze doğru kısmen uzanır. Oksipital lobun kaudal ucuna polus oksipitalis adı verilir. (12-15,18).

Sulcus lateralis'in derininde, bu sulkus'a komşu lobus temporalis, lobus parietalis lobus frontalis kısımları kaldırıldığında görülen korteks kısmına *lobus insularis* adı verilir (Şekil 11) Kabaca üçgen şeklinde olan insulanın çevresisulcus *circularis insulae* ile sınırlanmıştır. Insulanın *limen insulae* adı verilen alt-ön kenarı ventromedialde substantia perforata anterior ile devam eder. Frontal lob, pariyetal lob ve temporal lobun insula'ya komşu kortikal kısımları daha fazla büyüyerek sulcus lateralis'in çevresinde yer alan ve operkulum adı verilen geniş katlantıları oluşturur. Frontal operkulumu, pariyetal operkulumu ve temporal operkulumu insulayı dış taraftan örter. Bu nedenle dış yüzden bakıldığı zaman insula görülmez. Her ne kadar görülmemekle birlikte çok dikkatli değerlendirilmesi gereken bir lobdur. Bu alanın konuşma için gerekli artikülasyon hareketlerini planlama veya koordine etmede önemli olduğuna inanılmaktadır. Özellikle insula bölgesinin lezyonu ani tansiyon arteriyel değişikliklerinde ve kalpte ritm bozukluklarına yol açmaktadır Bu nedenlerden dolayı bu bölgede lezyon olması kötü prognoz işaretidir(13,15,17).



Şekil 11. İnsulanın ayrıntılı görüntüsü şeklinde gösterilmiştir

Beyin hemisferlerinin birbirlerine bakan yüzüne *facies medialis* adı verilir. Facies medialis'te en belirgin olarak göze çarpan yapı, korpus kallosumun kesitidir. İki beyin hemisferini birbirine bağlayan ve miyelinli liflerden oluşan korpus kallosum, fissura longitudinalis serebri'nin tabanında yer alır. Korpus kallosum ile bunun üzerinde yer alan girus singulinin arasında sulcus korporis kallosi bulunur. Sulcus korporis kallosi, korpus kallosumun splenium kısmının etrafından dolandıktan sonra temporal lobda sulcus hippocampalis olarak devam eder. Girus singuli, üst tarafta sulcus singuli aracılığı ile önde girus frontalis medialis ve arkada parasentral lob ile komşudur. Sulcus singuli korpus kallosumun splenium kısmı hizasında yukarıya doğru dönerek, sulcus marginalis (ramus marginalis) adını alır (13-15).

Sulcus singuli'den korpus kallosumun orta kısmı hizasında yukarı doğru ayrılan sulcus parasentralis, parasentralis lob ile girus frontalis medialis'i birbirinden ayırır. Sulcus sentralis'in facies medialis'e doğru verdiği küçük bir uzantı, parasentralis lobu önde girus parasentralis anterior ve arkada girus parasentralis posterior

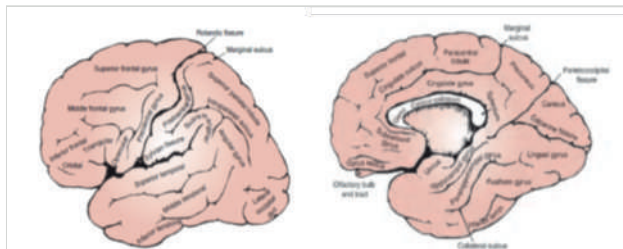
olmak üzere iki kısma ayırır. Parasentral lob, sulkus marginalis aracılığı ile arkada prekuneus ile komşuluk yapar. Prekuneus'un arkasında, paryetal lob ile oksipital lobu medial yüzde birbirinden ayıran sulkus paryetookspitalis bulunur. Sulkus paryetookspitalisin arkasında kuneus bulunmaktadır. Kuneusun kaudal sınırını sulkus kalkarinus oluşturur. Sulkus kalkarinus öne doğru uzanırken sulkus paryetookspitalis ile kesişir; ön ucu ventrikulus lateralis'in kornu posteriordaki *calcar avis* adı verilen kabartıyı oluşturur. Sulkus kalkarinus'un kaudalinde ise girus lingualis bulunur (13-15).

Limbik lobu, frontal lob, paryetal lob, oksipital lob ve temporal lobun medial yüzünde birbirleri ile devam eden ve korpus kallosum ile diensefalonu çevreleyen kortikal kısımları oluşturur. Girus singuli, girus fassiolaris, girus parahipokampalis, hipokampus, area subcallosa ve girus dentatus lobus limbicus'u oluşturan yapılarıdır (13-15).

Hemisferlerin medial yüzünde, lamina terminalis'in ön tarafında yer alan korteks kısmına girus paraterminalis adı verilir. Girus paraterminalis ön tarafta sulkus paraolfaktoriyus posterior ile sınırlanmıştır. Sulkus paraolfaktoriyus posterior ile bunun hemen ön tarafında yer alan sulkus paraolfaktoriyus anterior arasında kalan korteks kısmına *area subcallosa* (subcallosal girus) adı verilir. Korpus kallosumun üzerinde ve onun uzunluğu boyunca devam eden girus singuli, korpus kallosumun splenium kısmının altında yer alan ve isthmus girus singuli adı verilen korteks kısmı aracılığıyla girus parahipokampalis ile devam eder. Temporal lobun en medial kısmında yer alan girus parahipokampalis'i lateralde sulkus rhinalis ve sulkus kollateralis, üst medialde ise sulkus hipokampalis sınırlar. Girus parahipokampalis'in mediale ve arkaya doğru kıvrılan uç kısmına *uncus* adı verilir.

Frontal lobun alt yüzünde bulunan sulkus olfaktoriyus içerisinde bulbus olfaktoriyus ve traktus olfaktoriyus yer alır. Kaudalde *stria olfactoria medialis* ve *stria olfactoria lateralis* olmak üzere, iki dala ayrılır. *Stria olfactoria medialis* ve *lateralis*'in üzeri ince birer korteks tabakası ile örtülmüştür. Bunlara girus olfaktoriyus medialis ve girus olfaktoriyus lateralis adı verilir. *Stria olfactoria medialis* ve *stria olfactoria lateralis* arasında kalan üçgen şeklindeki alana *substansia perforata anterior* adı verilir. Sulkus olfaktoriyusun medialinde girus rektus, lateralinde ise orbitales bulunur. (13,15).

Facies inferior'un daha büyük olan arka kısmında, oksipital lobun yakınından başlayan ve temporal lobun uzunluğu boyunca öne doğru uzanan sulkus kollateralis ile sulkus kalkarinus arasında girus lingualis yer alır. Girus lingualis, ön tarafta isthmus girus singuli ile birleşir ve girus parahipokampalis ile devam eder. Sulkus kollateralis'in lateralinde ve ona paralel olarak uzanan sulkus oksipitotemporalis'in medialinde girus oksipitotemporalis medialis, lateralinde ise girus oksipitotemporalis lateralis bulunur (13,15) (Şekil 12).



Şekil 12. Serebral korteksin dıştan ve içten kesitlerle görünümü

Korteks Yapısının Filogenetiği

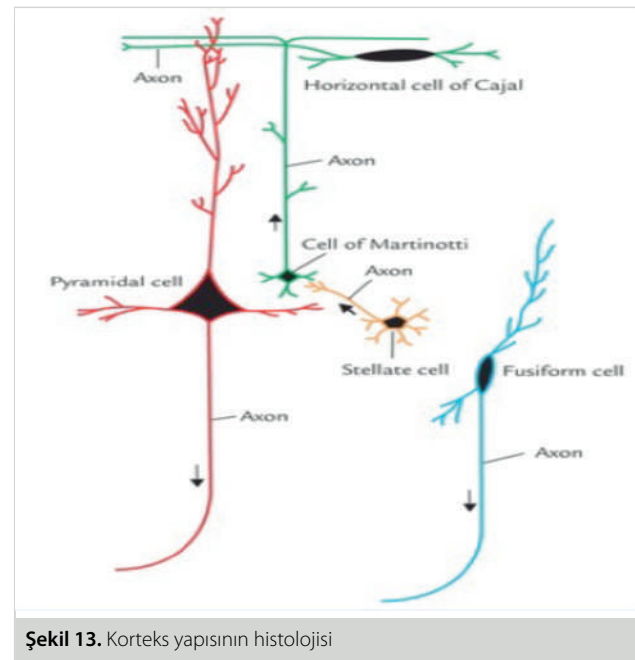
Beyin hemisferlerinin dış yüzünü örten cortex cerebri (serebral korteks), yaklaşık olarak 0.25 m² civarında bir alanı kaplamasına

rağmen büyük kısmı sulkusların ve fissuraların derinliklerinde bulunduğu için dış yüzden bakıldığında tüm yüzeyinin ancak 1/3'ü görülebilir. Korteksin kalınlığı girus'lann en çıkıntılı kısımlarında daha fazla (4.5-5.0 mm), sulkus'ların derininde daha azdır (1.2-1.6 mm).

Filogenetik gelişim ve histolojik yapı bakımından serebral korteks allokorteks ve neokorteks olmak üzere iki kısımdan oluşmuştur. Filogenetik açıdan daha eski olan allokorteks'in *archicortex* (*archipallium*) ve *paleocortex* adı verilen iki kısmı vardır. Formatio hipokampi ve girus dentatus'un oluşturduğu *archicortex* ile piriform korteksin oluşturduğu *paleocortexin* histolojik olarak üç tabakası vardır. Filogenetik daha yeni olan ve korteksin yaklaşık olarak %90'ını oluşturan neokorteks ise histolojik olarak altı tabakadan oluşmuştur (13,20).

Korteks Yapısının Histolojisi

Yaklaşık olarak 14 milyar kadar nöron içermesine rağmen serebral korteksteki nöron tipleri çok çeşitli değildir. Temel olarak piramidal (piramidal) hücreler, stellate (granuler) hücreler ve fusiform hücreler olmak üzere üç tip nöron bulunur (Şekil 13).



Şekil 13. Korteks yapısının histolojisi

Piramidal hücreler, en fazla sayıda bulunan nöron tipi olup, hücre gövdeleri histolojik kesitlerde tepesi korteksin dış yüzüne doğru uzanan üçgen şeklinde görülür. Şekilleri piramide benzeyen hücrelerin, tepesinden çıkan belirgin birer apikal dendritleri, tabanından çıkan çok sayıda bazal dendritleri ve yine tabanından çıkan birer aksionları vardır. Piramidal hücreler korteksin esas efferent nöronlarıdır. Bu nedenle, piramidal hücrelerin birçoğunun aksionu hemisferlerin beyaz cevherine uzanır. Bu aksionların bir kısmı aynı hemisfer içerisinde diğer kortikal alanlara (assosiasyon lifleri), bir kısmı karşı hemisfer içerisindeki kortikal alanlara (komisural lifler), bir kısmı ise kapsula interna içerisinde geçerek santal sinir sisteminin daha alt seviyelerine (projeksiyon lifleri-kortikal efferent lifler) gider. Sayılan yaklaşık 30000-40000 kadar olan Betz'in dev piramidal hücreleri sadece primer motor kortekste bulunur.

Stellate (granuler) hücreler, poligonal şekilli multipolar nöronlardır. Hücre gövdelerinden bütün yönlerde uzanan dendritleri stellate hücrelere bir yıldız görünümü verir. Bu hücrelerin, uzun

aksonlu olan Golgi tip I nöronlar ve kısa aksonlu olan Golgi tip II nöronlar olmak üzere iki tipi vardır.

Fusiform hücreler, korteksin en derin tabakalarında yer alan küçük nöronlar olup, uzun eksenleri korteksin yüzeyine dik olarak uzanır. Bu hücrelerin, piramidal hücrelere benzer şekilde birer apikal dendritleri ve alt uçlarından çıkan birer aksonları vardır. Fusiform hücrelerde, apikal dendritin dışında da çok sayıda dendrit vardır.

Serebral kortekste yukarıda bahsedilen üç ana hücre tipinin dışında, aksonları korteksin yüzeyine paralel olarak uzanan *cajal'in horizontal hücreleri* ve aksonları korteksin yüzeyine doğru dik olarak uzanan *martinotti hücreleri* de yer alır (16-18).

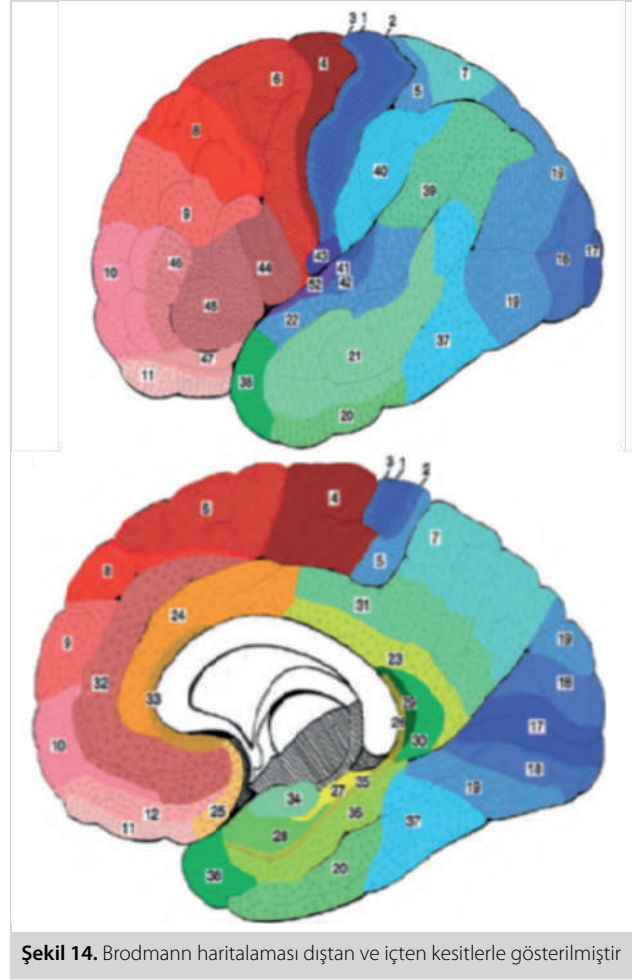
Serebral Korteksin Laminar Organizasyonu

Nöronların organizasyonu ve yoğunluğu, nöron tipleri ve aksonların seyri serebral korteksin değişik seviyesinde farklılıklar gösterir. Bu nedenler kesitlerde laminar benzeri görünüm vardır. Buna göre neokortekste altı farklı lamina tespit edilmiştir (13,19,20).

- 1. Lamina molecularis (moleküler tabaka):** Korteksin en yüzeysel kısmında yer alan ve hücreden fakir olan bu tabakada cajalın horizontal hücreleri Golgi tip II hücreler ve horizontal yönde uzanan aksonlar vardır. Talamus veya korteksten gelen nonspesifik afferent lifleri içerir.
- 2. Lamina granularis externa (Dış granüler tabaka):** Bu tabakada stellate hücreler ve küçük piramidal hücreler yoğun olarak bulunur.
- 3. Lamina pyramidalis externa (Dış piramidal tabaka):** Bu tabaka, orta boy ve büyük piramidal hücreler ile az sayıda stellate hücreler içerir.
- 4. Lamina granularis interna (İç granüler tabaka):** Bu tabakada horizontal yönde uzanan miyelinli sonların oluşturduğu *stria laminae granularis internae* yer alır. Bu stria, primer görme korteksinde daha belirgin olup *stria occipitalis* (stripe of Gennari) adını alır. Lamina granularis intema'da miyelinli aksonların içinde çok sayıda stellate hücreler ile az sayıda orta boy ve küçük piramidal hücreler de vardır.
- 5. Lamina pyramidalis interna (İç piramidal tabaka):** Motor kortekste daha kalın olan bu tabaka, orta boy ve büyük piramidal hücreler ile az sayıda stellate hücreler içerir. Betz'in piramidal hücreleri, sadece primer motor korteksin lamina pyramidalis internasında bulunur.
- 6. Lamina multiformis (Fuziform-multiform tabaka):** Korteksin en derindeki tabakası olan lamina multiformiste fuziform hücreler ile orta boy piramidal hücreler vardır. Bu tabakanın derininde beyin hemisferlerin beyaz cevheri yer alır. Düzensiz yapıdadırlar.

Bu laminaların kalınlıkları, laminalar içerisindeki nöronların tipleri ve dağılımı serebral korteksin her yerinde aynı değildir. Bazı yerlerde görülmez. Bu tip korteks bölgelerine heterotipik korteks adı verilir. Altı laminanın da belirgin olduğu korteks bölgelerine ise homotipik korteks denir.

Birçok araştırmacı, çeşitli bölgelerde nöron tipleri ve bunların dalları ile miyelinli liflerin seyrindeki farklılıkları değerlendirerek, serebral korteksin sitolojik haritalarını çıkarmıştır. Bunlardan günümüzde en yaygın olarak kullanılan Brodmann isimli araştırmacının 1909 yılında ortaya koyduğu haritadır. Brodmann serebral kortekste elli farklı bölge tanımlanmıştır. Bu harita oldukça eski olmasına rağmen serebral korteksin fonksiyonel bölgelerini tanımlamakta oldukça faydalıdır (13,20) (Şekil 14).



Şekil 14. Brodmann haritalaması dıştan ve içten kesitlerle gösterilmiştir

Serebral Korteksin Fonksiyonel Bölgeleri

Serebral korteks fonksiyonlarının lokalizasyonu ile ilgili bilgiler büyük ölçüde korteks belirli bölgelerinde lezyonu olan hastaların klinik değerlendirilmesi ve anestezi altındaki hastalarda beynin belirli bölgelerinin uyarılması sonucunda elde edilen verilere dayandırılmıştır. Daha yeni bir yöntem olan pozitron emission tomography (PET)'nin ve fonksiyonel görüntüleme çalışmalarının kullanılması ile kortekste değişik fonksiyonlar ile ilgili bölgeler hakkında daha fazla bilgi edinmek mümkün olmuştur.

Serebral kortekste, duyunun şuura ulaştığı duyu bölgeleri ile motor fonksiyonların istek doğrultusunda başlatıldığı veya sonlandırıldığı motor bölgeler belirlenmiştir. Bunların dışında, insanlarda diğer canlılara göre çok daha fazla gelişmiş olan assosiyasyon bölgeleri vardır. Assosiyasyon bölgeleri, kompleks bağlantılan sayesinde birçok duyunun bir arada ve edinilmiş deneyimler doğrultusunda değerlendirilmesi, uygun hafızaları çağrıştırarak kişiye özel davranış özelliklerinin ortaya konulması gibi daha üst düzey fonksiyonların oluşturulduğu bölgelerdir (13-22).

Duyu Bölgeleri

Primer duyu bölgeleri, serebral kortekse talamokortikal lifler aracılığı ile gelen duyunun ilk olarak şuura ulaştığı ve spesifik duyunun değerlendirildiği kortikal merkezlerdir. Ancak bazı duyunun talamus seviyesinde algılandığı kabul edilmektedir. Primer somatik duyu merkezi (primer somatostatik alan) (Brodmannın 3.1.2. numaralı alanları) primer görme merkezi (Brodmannın 17 numaralı alanı) primer işitme merkezi (Brodmannın 41 numaralı alanı) ve tat merkezi (Brodmannın 43 numaralı alanı) tespit edilen primer duyu bölgeleridir. Primer koku merkezi olarak tarif edilen

piriform korteks ile periamygdaloideus korteks, Brodmann tarafından numaralanmamıştır. Primer duyu bölgelerine gelen impulslar burada değerlendirildikten sonra sekonder duyu bölgelerine iletilir (13,15,16,20).

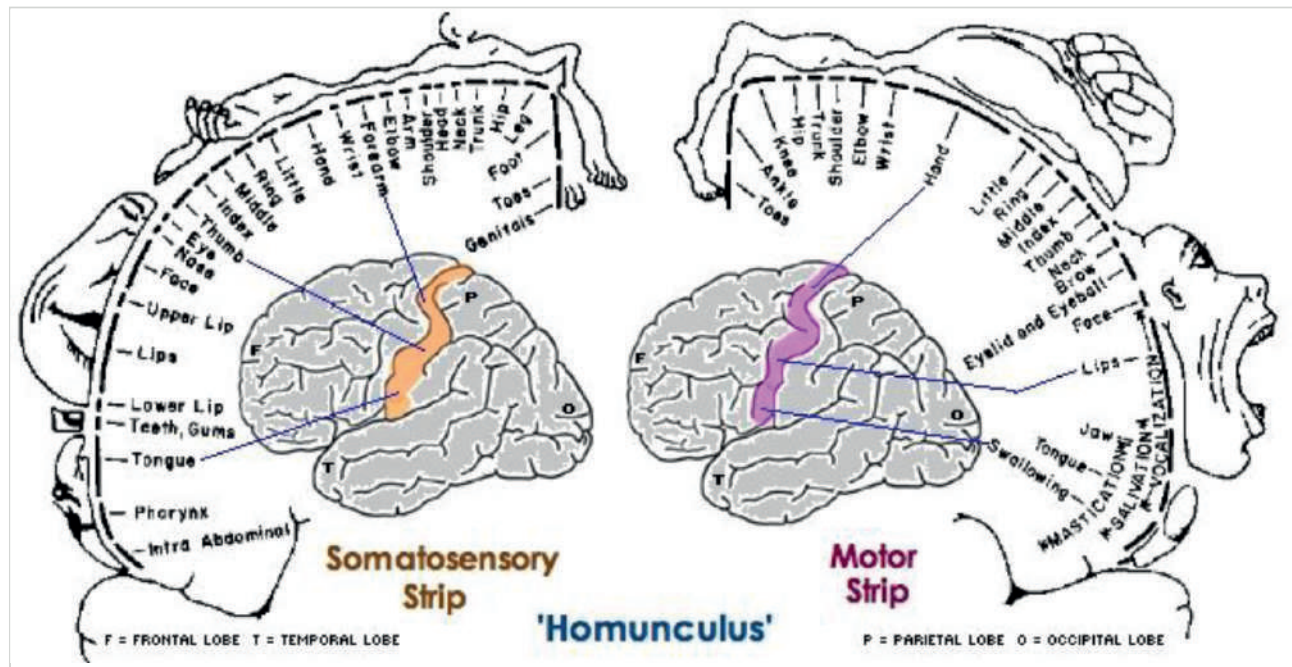
Sekonder duyu bölgeleri (sekonder somatostatetik alan), genellikle primer duyu bölgelerinin yakınında yer alan bölgelerdir. Sekonder duyu bölgelerinde primer duyu bölgelerinden gelen spesifik duyarlar daha üst düzeyde değerlendirilir ve bu duyarlar ile ilgili impulsların integrasyonu sağlanarak ayırt edici özellikleri algılanır. Bu bölgeler genellikle talamustan direkt lifler almaz. Sekonder duyu bölgelerinin afferent liflerinin çoğul primer duyu bölgelerinden başlar (13,15,16,20).

Primer Somatik Duyu Merkezi (Primer Somatostatetik Alan)

Paryetal lob primer somatik duyu merkezidir. Genel somatik duyarlar ile ilgili olan primer somatik duyu alanı, girus postsentralis ile parasentralis lobun arka kısmında yer alır. Bu merkez Brodmann'ın ve 3 (3a ve 3b) 1 ve 2 numaralı alanlarına karşılık gelir. Histolojisine bakıldığında granüler hücreler ön planda olup seyrek olarak piramidal hücreler içermektedir. Primer somatik duyu merkezine talamus gelen lifler ventralposterolateral (VPL) ve

ventralposteromedial (VPM) çekirdeklerinden başlar ve vücudun karşı yarımı ile ilgili somatik duyu impulslarını taşır. Bir taraftaki primer duyu merkezinde vücudun karşı yarımı temsil edilir ve farklı vücut kısımları ile ilgili bölgeler somatotopik bir organizasyon gösterir. Buna göre, girus postsentralis'in kaudal kısmından kranial kısmına doğru yüz, üst ekstremiteler, gövde ve alt ekstremiteler şeklinde bir sıralanma vardır. Primer somatik duyu merkezinde vücut kısımlarının bu şekilde sıralanması ile elde edilen temsili vücut şekline **duyu homunculusu** adı verilir. (Şekil 15)

Alt ekstremitenin ve anal bölgenin temsil edildiği bölge lobulus parasentralis'e karşılık gelir. Primer somatik duyu merkezinde el, yüz ve ağız bölgeleri ile ilgili kısımlar diğerlerine göre oldukça geniş bir yer tutar. Vücudun özel bir alanının kortekste temsili onun büyüklüğünden daha çok fonksiyonel önemi ile ilgilidir. Yüz, dudaklar, el baş ve işaret parmağı daha büyük alanda temsil edilirler. Farinks larinksten ve perineden gelen duyu uyarılar her iki kortekse giderken, diğer bölgelerden gelen uyarılar karşı hemisfere geçerler. Afferent lifler kortekse girdiği zaman 4. tabakadaki nöronları eksite eder. Sonra sinyaller serebral kortekse ve derin tabakalara doğru yayılır.



Şekil 15. Homunculus (duyu ve motor) haritaları şeklinde gösterilmiştir

Primer somatik duyu merkezindeki Brodmann alanlarının hepsi bütün vücut bölgelerinden somatik duyarlar almakla birlikte, belirli alanların farklı duyarlar ile uyarılabildiği gösterilmiştir. Buna göre, Brodmann'ın 3b ve 1 numaralı alanlarının deriden gelen mekanik stimullara, 2 numaralı alanının derin dokulardan gelen basınç duyusu ile ilgili stimullara, 3a numaralı alanının ise kas iççiklerinden gelen stimullara daha hassas olduğu gösterilmiştir.

Primer somatik duyu merkezi uyarılan hastalar, vücudun karşı tarafında ve uyarılan bölgenin karşılık geldiği vücut kısmında uyuşma, iğnelenme ve elektriklenme şeklinde duyarlar algılar. Bu hastalar, bazen belirli vücut kısımlarının hareket ettiği hissine kapılır (13,15,16).

Sekonder Somatik Duyu Merkezi (Sekonder Somatostatetik Alan)

Bu merkezde paryetal lobda bulunmaktadır. Bu merkez, sulkus lateralis'in üst kenarında, sulkus sentralis'ten başlayarak arkaya doğru uzanır. Bu bölge, aynı zamanda paryetal operkulumu karşılık gelir. Bu alan primer somatostatetik alandan daha küçük olup daha az önem taşımaktadır. Sekonder somatik duyu merkezinde de, yüz önde ve vücudun diğer kısımları arkada olmak üzere, vücut bölgeleri somatotopik bir şekilde temsil edilmektedir. Sekonder somatik duyu merkezinin afferentleri thalamusun VPL ve VPM nükleusları ile ipsilateral ve kontralateral taraftaki primer somatik duyu merkezlerinden gelir. Böylece bir taraftaki sekonder somatik duyu merkezinde vücut kısımları bilateral olarak temsil edilir. Sekonder somatik duyu merkezinden başlayan efferent liflerin

önemli bir kısmı, aynı hemisferdeki primer somatik duyu merkezi ile primer motor merkeze gider.

Primer somatik duyu merkezinin lezyonlarında iki nokta diskriminasyonu, stereognosia, pozisyon duyu ve vibrasyon gibi duyuların algılanmasında bozukluklar ortaya çıkar. Ağrı ve ısı duyu ile ilgili kayıplar çok az olmakla birlikte, hastalar bu tür duyu ların lokalizasyonunu belirlemede güçlük çeker. Sadece sekon der somatik duyu merkezini etkileyen lezyonlarda ise önemli bir duyu kaybı gözlenmez. Ancak mekanik stimulusların (hafif fırça dokunması veya deriye vurma gibi kısa süreli uyarılar) daha üst düzeyde değerlendirilmesi ve bellekte saklanması gibi kortikal fonksiyonlar etkilendir (16,17).

Somatik Duyu Assosiasyon Merkezleri

Bu alan da paryetal lob içerisinde yer almaktadır. Posterior parietal assosiasyon bölgeleri, Brodmann'nın 5, 7, 39 ve 40 numaralı alanlarına karşılık gelir. Bu bölgeler, birçok duyu modalitesinin integre edildiği önemli assosiasyon bölgeleridir. Esas fonksiyonu farklı duyu ları almak ve düzenlemektir. Örneğin görme yardımı olmaksızın kişinin elinde bulunan nesnelere tanımasını sağlamak tadır (madeni paranın yapısının tanınması). Daha önceki duyu deneyimleri ile ilişkilidir. Böylelikle bilgi yorumlanması ve cisimlerin tanınması mümkün olmaktadır (13-17).

Motor Bölgeler

Kortikofugal lifler serebral korteksin bütün bölgelerinden başlayarak daha alt merkezlere giden ve motor fonksiyonlar ile ilgili olan liflerdir. Lamina piramidalis interna'da yer alan piramidal hücreler, korteksteki esas efferent nöronlardır. Bu nöronların hepsi aktivatör etkili olup, nörotransmitter madde olarak glutamat kullanırlar. Serebral kortekste primer motor bölge, premotor bölge ve yardımcı (suppletary) motor bölge olmak üzere üç ana motor bölge vardır. Bunlardan başka, frontal göz alanı (frontal eye field) adı verilen ve istemli göz hareketleri ile ilgili olan bir motor bölge daha vardır. Primer motor bölgenin uyarılması sonucunda, uyarılan bölgeye bağlı olarak, vücudun karşı tarafında basit motor hareketleri ortaya çıkar. Premotor ve yardımcı motor bölgenin uyarılması ise daha kompleks hareketlere sebep olur (13,15,17,21).

Motor bölgelerinden başlayan lifler *fibrae corticospinales* (tractus corticospinalis) aracılığı ile medulla spinalis'teki motor nöronlar üzerinde *fibrae corticonucleares* aracılığı ile de beyin sapındaki motor nöronlar üzerinde etkili olur. Bu yollar istemli kas hareketlerinin yapılmasını sağlayan direkt yollardır. Ancak istemli kas hareketlerinin yapılmasında etkili olan indirekt yollar da vardır. Örneğin motor bölgelerinden başlayan bazı lifler *fibrae corticoreticulares* aracılığı ile beyin sapına ve buradan da traktus retikulos-pinalis aracılığı ile medulla spinalis'e ulaşır.

Traktus kortikospinalis içerisindeki liflerin yaklaşık olarak % 20-30'u primer motor bölgeden başlar. Bu lifler, medulla spinalis'in cornu anteriusundaki motor nöronlara yakın olarak sonlanır. Korteksin diğer bölgelerinden başlayarak traktus kortikospinalis içerisinde seyreden liflerin büyük çoğunluğu ise cornu posterius'ta sonlanır. Dolayısıyla, sayıları daha az olmasına rağmen, primer motor bölgeden başlayan liflerin, medulla spinalis'in cornu anterius'undaki motor nöronların aktivitesi üzerindeki etkisi daha fazladır. Traktus kortikospinalis içerisindeki liflerin çok küçük bir kısmı lamina IX'daki motor nöronlar ile direkt olarak sinaps yapar. Liflerin büyük çoğunluğu ise lamina IX'daki motor nöronlar ile sinaps yapan aktivatör veya inhibitör etkili internöronlar ile sinaps yapar (13,15,17,21).

Kortekste motor bölgelere gelen afferentlerin üç ana kaynağı vardır Bunlardan birincisi, motor bölgelere periferden bilgi taşıyan afferentlerdir. Bu afferentler, direkt olarak primer somatik

duyu merkezinden veya talamustan primer motor bölgeye veya indirekt olarak assosiasyon bölgelerinden premotor bölgeye impulslar taşır. Motor bölgelere gelen afferentlerin diğer iki ana kaynağı ise bazal ganglionlar'ın efferent merkezi olan globus pallidus ile serebellum'dur (13,15,17,21,23).

Primer Motor Alan

Frontal lobda yer almaktadır. Girus presentralis ile parasentralis lobun ön kısmında yer alan primer motor bölge, Brodmann'ın 4 numaralı alanına karşılık gelir. Primer motor bölgedeki piramidal hücrelerin yaklaşık % 3 kadarını Betz'in dev piramidal hücreleri oluşturur. Traktus kortikospinalis ve traktus kortikobulbarisin büyük çoğunluğu bu alandaki hücrelerden orjin almaktadır. Primer motor bölgede de primer somatik duyu merkezindeki benzer şekilde somatotopik bir organizasyon vardır. Buna göre, girus presentralis'in alt kısmından yukarıya doğru baş bölgesi, üst ekstremiteler, gövde ve alt ekstremiteler şeklinde bu sıralanma söz konusudur. Alt ekstremitenin temsil edildiği bölge parasentral loba karşılık gelir. Primer motor bölgede vücut kısımlarının bu şekilde sıralanması ile elde edilen temsili vücut şekline **motor homunculus** adı verilir (Şekil 15) Primer motor bölgede, eldeki parmaklar ve özellikle baş parmağın temsil edildiği bölge, diğerlerine göre oldukça geniş bir yer tutar (13,21).

Premotor Alan

Bu alan da frontal lobda bulunmaktadır. Beyin hemisferlerinin lateral yüzünde yer alan bu bölge, Brodmann'ın 6 numaralı alanının alt kısmına karşılık gelir. Premotor bölge, primer motor bölgeden farklı olarak daha yüksek uyarılma eşiğine sahiptir. Burada Betz'in dev hücreleri bulunmaz. Bu bölge işitme, görme ve somatik duyu lar ile aktive olur. Ancak hareket başladıktan sonra aktivitesi azalır. Bu durum premotor bölgenin spesifik bir duyu stimulusuna bağlı olarak yapılan istekli motor hareketlerin planlanmasından ve başlatılmasında rolü olduğunu düşündürmektedir. Vücudun karşı tarafında harekete neden olur. Premotor alan, duyu korteksi talamus ve bazal gangliondan çok sayıda afferent inputlar alır. Bu bölgenin işlevi geçmiş deneyimler sonucu kurulan motor aktivite programlarını depo etmektedir (13,17,21).

Yardımcı (Suppletary) Motor Bölge

Bu alan da frontal lobunda olup, parasentral lobun önündedir. Büyük kısmı hemisferlerin medial yüzünde yer alan bu bölge, Brodmann'ın 6 numaralı alanının üst kısmına karşılık gelir. Bu alanın uyarılması kontralateral ekstremitelerin hareketleri ile sonuçlanmaktadır. Fakat primer motor alanın uyarılmasından daha kuvvetli uyarı gereklidir Bu alanın çıkarılması kalıcı hareket kaybı oluşturmaz.

Yapılan çalışmalarda her ne kadar yardımcı motor bölge insanlarda ve maymunlarda proksimal ve distal kas grupları üzerinde etkili ayrı bir motor alan olarak belirtilmişse de bu bölgenin motor fonksiyonlara katkısı kesin olarak gösterilememiştir. Kompleks hareketlerin yapılmasında performans düşüklüğü görülür. Yardımcı motor bölgedeki nöronların primer motor bölgedeki nöronların aktivitesini düzenlediği ve öğrenilmiş motor cevapların programlanmasında rol oynadığı ileri sürülmüştür. Motor hareketlerin zamansal organizasyonu ve koordinasyonu söz konusudur (13,17,21).

Frontal Göz Alanı (Frontal Eye Field)

Bu alan frontal lobda bulunmaktadır. Premotor bölgenin hemen önünde yer alan bu alan, Brodmann'ın 6 ve 8 numaralı alanının alt kısmında yerleşmiştir. Bu alanın, istemli doğrultusunda yapılan ve objelerin görüntüsünü odaklamaya yönelik konjuge göz hareketleri ile ilgili olduğu kabul edilmektedir. Frontal göz alanından başka, oksipital lobun birçok bölgesinde göz hareketleri ile

ilgili alanlar tespit edilmiştir. Frontal alanının uyarılması ile her iki gözde karşı tarafa konjuge bakış ortaya çıkar. Bu alandan çıkan sinir liflerinin kesin seyri bilinmemekle birlikte, sinir liflerinin kollikulus superiora ulaştığı düşünülmektedir. *Formatio reticularis* aracılığı ile ekstraokuler kasların çekirdeklerine bağlanmaktadır. Gözün istemsiz tarama hareketlerini de yaptığı düşünülmektedir. Bu alanın lezyonlarında, gözler lezyon tarafına dönük durumda kalır ve gözler ile karşı tarafa bakış hareketi yapılamaz (13,17,21).

Broca'nın Motor Konuşma Alanı

Inferior frontal lobda yer alan Brodmann'ın 44 ve 45 numaralı alanları motor konuşma merkezi (Broca's area, motor speech area) olarak kabul edilir. Bu merkez dominant hemisferde yerleşmiştir. Broca'nın konuşma alanı komşu primer motor alanlar ile bağlantıları sayesinde kelimelerin oluşumunu sağlamaktadır. Motor konuşma merkezindeki lezyona bağlı olarak ortaya çıkan konuşma bozukluklarına motor afazi, (Broca afazisi) denilmektedir. Sağ hemisferi daha dominant olan bireylerde ise sağ taraftaki alan önemlidir. Dominant olmayan hemisferde bu bölgenin çıkarılması konuşmayı etkilemez (13-22).

Prefrontal Korteks

Bu alan da frontal korteksin bir parçasıdır. Presentral alanın önünde yer alan geniş bir alandır. *Girus frontalis superior*, *medius*, *inferior*, *girus orbitales* *girus frontalis medialis*in büyük kısmı ve *girus cingulinin* ön yarısını kapsar (Brodmann'ın 9,10,11. ve 12. alanları) *Frontalis medialis* ile *talampus*, *hipotalamusu* ve *korpus striatum*a afferent ve efferent lifler aracılığı ile bağlar. Buradan da *serebelluma* bağlantı sözkonusudur. Bu alan bireyin kişiliğinin oluşması ile ilgilidir. Çoğu kortikal ve subkortikal uyarıların sonucu olarak kişinin duygusal derinliğini düzenler. Aynı zamanda bireysel girişim, karar verme ve yorum yapmada önemlidir (13-22).

Sağ ve Sol Hemisferlerin Görevleri

Sağ ve sol beyin hemisferleri anatomik olarak birbirinin simetrisi olmadığı gibi fonksiyon bakımından da farklılıklar gösterir. Bazı belirli üst düzey fonksiyonların yerine getirilmesinde sağ veya sol hemisferlerden biri daha ön plandadır; bu hemisfere dominant hemisfer adı verilir. Örneğin lisan ile ilgili fonksiyonları dominant hemisfer üstlenir. Benzer şekilde, kişinin sağ veya sol elini daha iyi kullanması genellikle dominant hemisferine bağlıdır. İnsanların çoğunda beyinin sol hemisferi dominanttır Sol hemisferi dominant olan şahıslar genellikle sağ ellerini daha iyi kullanırlar.

Hemisferler sağ ve sol olmak üzere ikiye ayrılır. Her iki hemisferin görevleri de farklıdır. Sol hemisfer temelde akılcı ve mantıklı olan taraftır. Çözümsel analitik düşünme, (adım adım işlem ve focal dikkat), mantıklı veya ardışık sırada sonuca varabilme, lisan, konuşma, anlama, okuma, yazma, matematik ve bilimle ilgilidir. Sağ hemisfer ise duygusal ve yaratıcı olan taraftır. Bütünsel düşünme, (bütünü detaydan önce görme) üç boyutlu düşünme, emosyonel durum, global dikkat, sezgi, yüz tanıma, yaratıcılık, sanat ve müzik ile ilgili olan taraftır (13,15,17).

Primer Görme Alanı

Oksipital lobda yer alan ve Brodmann'ın 17 numaralı alanı olarak bilinen bu korteks bölgesine, *lamina granularis interna*'da yer alan *stria occipitalis* (stripe of Gennari)'ten dolayı *striate cortex* adı verilir. Bu merkez, oksipital lobun medial yüzüne yerleşmiştir. Medial yüzde yer alan *sulkus kalkarinus*, primer görme merkezini üstte *kuneus* ve altta *girus lingualis* olmak üzere iki kısma ayırır. Primer görme merkezinin afferent lifleri, *korpus geniculatum laterale*'den radyasyo optika (*fibrae geniculocalcarinae*) aracılığı ile gelir. Primer görme merkezinde retinotopik bir organizasyon vardır. Bir taraftaki *kuneus*'a gelen lifler, görme alanının kontralateral yarımının alt kısmı ile; bir taraftaki *girus lingualis*'e

gelen lifler ise görme alanının kontralateral yarımının üst kısmı ile ilgili impulslar taşır. Primer görme merkezinin ön kısımları, görme alanının periferik kısmı ile; oksipital lob ise görme alanının santral kısmı ile ilgilidir. Primer görme merkezinde santral (makular) görmenin temsil edildiği bölge, periferik görmenin temsil edildiği bölgeye göre oldukça geniştir.

Primer görme merkezinde, görüntünün spesifik modaliteleri ile ilgili nöronlar, laminalar boyunca uzanan kolumnar bir organizasyon gösterir. Aslında bu tür bir organizasyon tüm primer duyu merkezlerinde vardır. Görme ile ilgili belirli stimuluslara hassas olan nöronların oluşturduğu oryantasyon kolonları ile renk kolonları, görme alanındaki objelerin yerlerinin ve renklerinin algılanmasında; göz tercihli kolonlar ise, her iki görme alanından gelen impulsları değerlendirerek, derinliğin algılanmasında rol oynamaktadır (3,20).

Sekonder Görme Alanı

Oksipital alanında yer alır. Primer görme alanının etrafında yer alır. Bu alan 17. alan diğer kortikal alanlar ve talamustan afferent lifler alır. Brodmann'ın 18 ve 19 numaralı alanları (*middle temporal visual area*) sekonder görme alanları olarak değerlendirilir. Bu alanlar, primer görme merkezinden gelen impulsları değerlendirerek objelerin şekillerinin analiz edilmesi, hareket eden objelerin gözlenmesi, aynı renklerin değişik toplarının ayırtılması gibi daha üst düzey fonksiyonların yerine getirilmesinde rol oynar. Geçmiş görme deneyimleri arasında ilişki kurmaktadır Böylece bireyin gördüğünü değerlendirme ve tanımasına olanak sağlamaktadır.

Primer görme merkezinin lezyonlarında, görme kayıpları ortaya çıkar. Sekonder görme alanı lezyonu olan hastalarda ise objeleri, çizimleri ve yüzleri tanıyamama, renkleri isimlendiremememe ve ton farklarını ayırt edememe, objelerin hareketini algılayamama gibi bozukluklar ortaya çıkar (3,20).

Primer İşitme Alanı

Temporal lobun, gyri temporales transversi (Heschl's transverse convolutions)'de yer alan bu alan, Brodmann'ın 41 ve 42 numaralı alanına karşılık gelir. Primer işitme merkezine *korpus geniculatum mediale*'den *radiatio acustica* (*fibrae geniculotemporales*) aracılığı ile afferent lifler gelir. Sesin şiddeti, melodisi ve perdesi hakkında bilgi verir. Kapsula intema'nın *pars sublentiformis*'inden geçen bu liflerin bir kısmı Brodmann'ın 42 numaralı alanında sonlanır. Bu işitme ile ilgili bir assosiasyon bölgesi olarak kabul edilir.

Aynı frekanstaki seslere hassas nöronlar izofrekans kolonlarını oluşturur. Buna göre primer işitme merkezinin rostral kısmı daha yüksek frekanslı sesler ile, kaudal kısmı ise daha düşük frekanslı sesler ile ilgilidir. İşitme alanının tek taraflı lezyonu karşı tarafta daha fazla olmak üzere her iki kulakta kısmi sağırılık oluşturur. Bunun dışında her iki kulağa verilen ses stimuluslarına hassas nöronların oluşturduğu sumasyon kolonları ile kontralateral taraftaki kulağa uygulanan ses stimulusları ile uyarılan ancak ipsilateral stimuluslar ile inhibe olan nöronların oluşturduğu supresyon kolonları tespit edilmiştir (13-22).

Sekonder İşitme Alanı

Primer işitme merkezini bir kuşak gibi çevreleyen bölge sekonder işitme merkezleri olarak kabul edilir. Bu alan primer işitme alanının arkasında assosiasyon alanı olarak da değerlendirilir. Superior temporalisde olan bu merkez Brodmann'ın 22 nolu alanıdır. Talamus ve primer işitme alanından impuls alır. Seslerin yorumlanması ve diğer duyu bilgisi ile işitme inputunun birikteliği için bu alana ihtiyaç vardır (3,20).

Wernicke'nin Duysal Konuşma Alanı

Temporal lobda yer alan Brodmann'ın 22 numaralı alanı (Wernicke's area) işitme ile ilgili önemli bir assosiasyon merkezidir. Bu merkez işitilen veya okunan kelimelerin anlamlarını değerlendirilmesi ve anlaması ile ilgilidir. Somatik görme işitme ve assosiasyon alanlarının tümünün beraber temsil edildiği serebral korteks bölümünü teslim ettiğinden çok önemlidir. Motor konuşma merkezi gibi dominant hemisferdedir. Bu iki merkez arasında fasikulus arkuatus ile bağlantılıdır. Dominant hemisferde, Brodmann'ın 22 numaralı alanını etkileyen lezyonlarda duyu tipi *aphasia* (Wernicke's *aphasia*) ortaya çıkar. Bu tür hastalar, işitme kaybı olmamasına rağmen işittiklerini anlayamaz (13-22).

Tat Merkezi

Paryetal operkulumda yer alan bu merkez, Brodmann'ın 43 numaralı alanına karşılık gelir. Bu merkeze talamus'un VPM nucleus'undan tat ile ilgili afferent lifler gelir. Tat merkezi, primer somatik duyu merkezindeki dil ile ilgili bölgeye oldukça yakındır (3).

Primer Vestibular Alan

İnsanlarda vestibular sistem ile ilgili korteks bölgeleri çok iyi tanımlanmamıştır. Ancak girus temporalis superior'un bazı bölgelerinin uyarılması ile, hastalarda baş dönmesi hareketi şeklinde duylar ortaya çıkmıştır. İşitme alanının karşısındadır. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, Brodmann'ın 3a numaralı alanı ile 2 numaralı alanının arka kısmının vestibular sistem ile ilgili korteks bölgeleri olduğunu düşündürmektedir. Bu alan başın uzaydaki hareket ve pozisyonlarının değerlendirilmesi ile ilgilidir. Gözlerin hareketleri ile gövde ve ekstremitelerin kasların ve posturun sağlanmasında etkilidir (3,19,20).

Assosiasyon Bölgeleri

Assosiasyon bölgeleri, birden fazla duyunun integre edildiği ve motor hareketlerin planlandığı merkezlerdir. Bu merkezlerin hem duyu bölgeleri ile hem de motor bölgeler ile bağlantıları vardır. Assosiasyon bölgeleri, insanlarda oldukça fazla gelişmiş olup santral sinir sisteminde birçok üst düzey fonksiyonların yerine getirilmesini sağlar. Assosiasyon bölgeleri çevrede olup bitenlerden haberdar olma, düşünme, sonuç çıkarma, planlama, hafıza, lisan ve emosyonel davranışlar gibi üst düzey fonksiyonlar ile yakından ilgilidir.

Assosiasyon bölgeleri loblara göre, posterior parietal assosiasyon bölgeleri, prefrontal assosiasyon bölgeleri ve temporal assosiasyon bölgeleri olmak üzere sınıflanmıştır.

Posterior parietal assosiasyon bölgeleri, somatostetik assosiasyon alanları bölümünde anlatılmıştır.

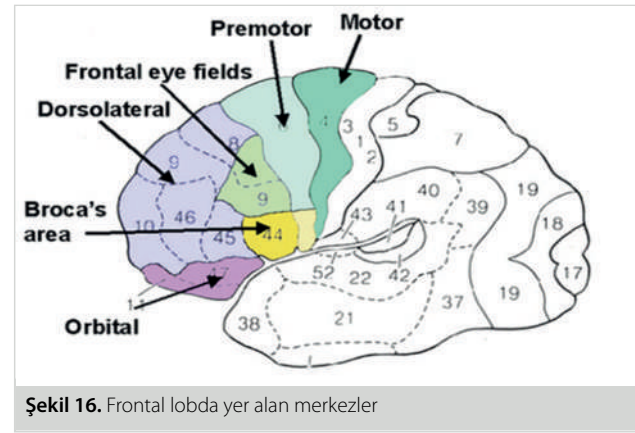
Prefrontal assosiasyon bölgeleri de lobus frontalisin Brodmann'ın 6 nolu alanının rostralinde kalan kısımlarını içerir. Bu bölgeler genel olarak bazı motor fonksiyonların planlanması ve emosyonel davranışlar ile ilgilidir. Prefrontal assosiasyon bölgeleri ile ilgili lezyonlar, bazı emosyonel değişikliklerin yanı sıra, genellikle karar verme, plan yapma ve problem çözme gibi kompleks fonksiyonların etkilenmesine yol açar. Emosyonel durumları oldukça labil olan bu tür hastalarda, genellikle kişilik değişiklikleri ve sosyal olarak kabul edilmeyen emosyonel davranışlar gözlenir. Bu tür hastalarda ayrıca, belirli bir işin planlanması, bu iş yapılırken ortaya çıkan problemler doğrultusunda stratejinin değiştirilmesi elde edilen veriler doğrultusunda sonuç çıkarılması ve yeni kararlar verilmesi gibi üst düzey fonksiyonların yerine getirilmesinde eksiklikler vardır.

Temporal assosiasyon bölgeleri, temporal lobun primer işitme merkezi dışında kalan tüm bölgelerini kapsar. Bu bölgeler ge-

nel olarak bellek ile ilgilidir. Temporal lobun alt kısımlarındaki assosiasyon bölgelerinin (Brodmann'ın 20, 21 ve 37 numaralı alanları) lezyonlarında, görüntüler ile ilgili bilgilerin değerlendirilmesinde ve bu bilgilere bağlı olarak yapılan motor hareketlerin planlanmasında ve başlatılmasında problemler ortaya çıkar. Bu tür lezyonlarda ayrıca yakın bellek ile ilgili kayıplar görülür. Sağ hemisferde temporal lobu etkileyen lezyonlarda, görüntü ile ilgili bellek kayıpları ortaya çıkar. Bu tür hastalar daha önce gördükleri yüzleri veya şekilleri hatırlayamaz. Sol hemisferdeki temporal lobun lezyonlarında ise sözel bellek de kayıplar ortaya çıkar. Sözel bellek kayıplarının sol taraftaki lezyonlarda ortaya çıkması, lisan ile ilgili fonksiyonların, genellikle dominant olan sol hemisfere ait olmasıyla bağlantılıdır (3,4,18,20).

Lob tutulumuna göre kısaca özetleyecek olursak;

Frontal lob'da yer alan merkezler primer motor korteks (4. alan), premotor korteks (6. ve 8. alan), frontal göz alanı, suplementer motor alan, parasantral alan ve Broca konuşma alanıdır. Ayrıca prefrontal ve orbitofrontal korteks (9.10.11.12.) de aklımızda olmalıdır. (Şekil 16)



Şekil 16. Frontal lobda yer alan merkezler

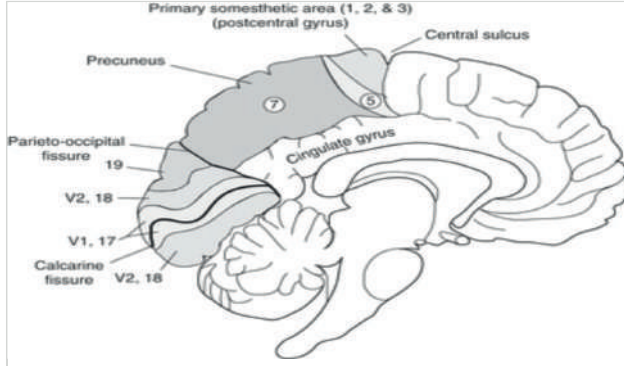
Frontal lobun görevleri arasında soyut düşünme, çağırışım, fikir ve aktivitenin entegrasyonu, yaratıcılık, olgun düşünme, emosyonel durum, bellek, reaksiyonların koşullara göre ayarlanması, karar verme, plan yapma, affektif davranışlar, motivasyon ve dikkat yer almaktadır.

Frontal lob semptomları arasında ise hemipleji/hemiparezi, ilkel refleksler, gözler ve başta deviasyon, motor afazi, kişilik değişikliği, davranış bozukluğu, akinetik mutizm ve inkontinans yer almaktadır (Tablo 1).

Tablo 1. Frontal lob lezyonları ve klinik bulgular

Semptomlar	Lezyon yeri
Hemipleji	Kontralateral Motor/Premotor korteks veya İnternal kapsül
İlkel refleksler	Kontralateral suplementer motor alan
Gözler ve başta deviasyon	İpsilateral 8. alan
Motor afazi	Dominant Broca
Kişilik değişikliği, davranış bozukluğu	Prefrontal alan (genellikle bilateral)
Akinetik mutizm	Bilateral prefrontal korteks
Inkontinans	Parasantral lobül

Paryetal lob'da yer alan merkezler primer somatostatik alan (3.1.2.), sekonder somatostatik alan ve somatostatik assosiyasyon alanlarıdır (5. 7. 39. 40.) Ayrıca tat merkezi (43.) ve vestibüler korteksi (2.3.7.) de aklımızda olmalıdır (Şekil 17)



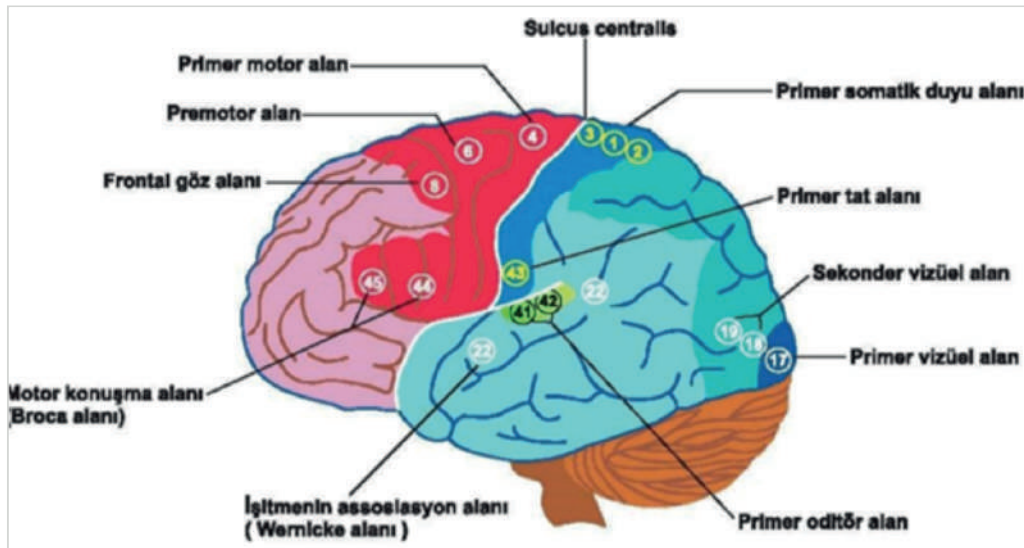
Şekil 17. Paryetal ve oksipital lobda yer alan merkezler

Paryetal lobun görevleri arasında [Primer somatosensöriyal korteksi (alan 3.1.2.)] Tüm yüzeysel ve proprioseptif duyuların algılanması, (Somatosensöriyal assosiyasyon korteksi [alan 5 ve 7]) dokunarak objelerde şekil büyüklük ağırlık doku ve cins tayininin yapılması ve [major assosiyasyon korteksi (alan 39 ve 40)] ile tüm sensorial kortikal alanlarla bağlantılı kompleks algılamaların yapılması yer almaktadır.

Parietal lob semptomları arasında kortikal duyu bozuklukları, astereagnozi, agrafestezi, iki nokta ayırımı, hafif hemiparazi, ideomotor ve ideasyonel apraksi, anasognozi, giyinme apraksisi, konstriksiyonel apraksi, alt kuadransopsi ve Gerstman sendromu (akalkuli, aleksi, agrafi, parmak agnozisi, sağ-sol dezoryantasyonu) yer almaktadır (Tablo 2).

Semptomlar	Lezyon yeri
Kortikal duyu bozuklukları (astereagnozi, agrafestezi, iki nokta ayırımı)	Kontralateral postsantral girus
Hafif hemiparazi	Kontralateral postsantral girus
İdeomotor ve ideasyonel apraksi	Dominant parietal lob.
Anasognozi	Nondominant parietal lob.
Giyinme apraksisi	Nondominant parietal lob.
Konstriksiyonel apraksi	Nondominant anguler girus
Alt kuadransopsi	Kontralateral subkortikal lezyon
Gerstman sendromu (akalkuli, aleksi, agrafi, parmak agnozisi, sağ-sol dezoryantasyonu)	Dominant anguler girus

Temporal lob'da yer alan merkezler primer işitme alanı (41.42.), Wernicke alanı (dominant 22), primer vestibüler alan, psişik korteks ve işitmenin assosiyasyon alanı (22.24.)dır. Bellekte görevli alanlar arasında medial temporal lob, hippocampal formasyon, amigdala, parahippokampal korteks ve entorinal korteks yer almaktadır. (Şekil 18) Bu lobun görevleri arasında işitme, anlama, bellek, dengenin sağlanması ve görme alanının tam olması yer almaktadır.



Şekil 18. Serebral kortekste görülen önemli alanlar

Temporal lob semptomları arasında duysal afazi, oditer agnozisi, amuzia, görsel ve/veya işitsel halüsinasyon, kortikal sağırılık, amnezi, vertigo, üst kuadransopsi ve Kluver-Bucy sendromu (uyşallık, korku ve öfke yokluğu, ilgi azlığı, yeme alışkanlıklarında değişiklik, hiperseksüalite) yer almaktadır (Tablo 3).

Oksipital lobda yer alan merkezler arasında ise primer vizüel korteks (17.alan) ve vizüel asosiyasyon alanları (18. ve 19.alan) yer almaktadır. Bu lobun görevi görme, görmenin şekli, rengi, yönü, derinliği, yüz tanıma, persepsiyonun sağlanmasıdır (Şekil 17, şekil 18) Oksipital lob sendromları arasında ise homonim hemianopsi, obje agnozisi, renk anomisi, kortikal körlük, akromatopsi, prosopagnozi ve görsel anasognozi yer almaktadır (Tablo 4).

Tablo 3. Temporal lob lezyonları ve klinik bulgular

Semptomlar	Lezyon yeri
Duysal afazi	Dominant Wernicke alanı
Oditer agnozi , amuzia	Nondominant Wernicke alanı
Görsel ve /veya işitsel halusinasyon	Sağ veya sol temporal korteks
Kortikal sağırılık	Bilateral primer işitsel korteks
Kluver-Bucy sendromu (uysallık,korku ve öfke yokluğu ,ilgi azlığı yeme alışkanlıklarında değişiklik ,hiperseksüalite)	Bilateral temporal korteks
Amnezi	Bilateral temporal korteks
Vertigo	Kontralateral temp ve/veya paryetal korteks
üst kuadronopsi	Kontralateral subkortikal temporal lezyon

Tablo 4. Oksipital lob lezyonları ve klinik bulgular

Semptomlar	Lezyon yeri
Homonim hemianopsi	Kontrlat oksipital korteks
Obje ognozisi	Dominant oksipital lezyon
Renk anomisi	Dominant oksipital lezyon
Kortikal körlük	Bilateral oksipital lezyon
Akromatopsi	Bilateral oksipital lezyon
Prosopagnozi	Bilateral oksipital lezyon
Görsel anasognozi	Görsel assosiyasyon alanları

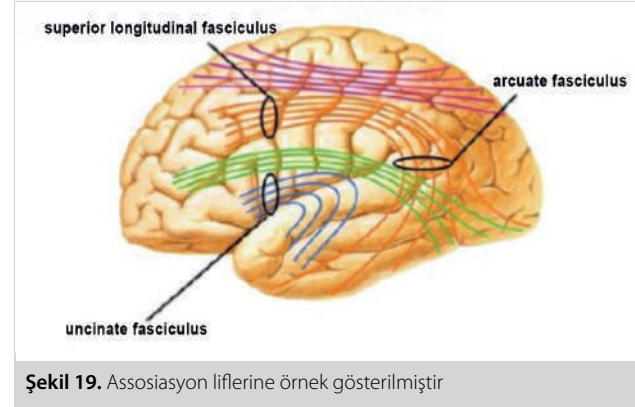
BEYAZ CEVHER

Hemisferin önemli bir kısmını oluşturan beyaz cevher, miyelinli liflerden meydana gelir; bu lifler aynı hemisfer içerisinde serebral korteksin çeşitli merkezlerini, daha alt merkezleri ve iki beyin hemisferindeki çeşitli merkezleri birbirine bağlar. Beyaz cevher içerisinde yer alan lifler, fonksiyonlarına göre assosiyasyon lifleri (*fibrae associationis telencephali*), kommissural lifler (*fibrae commissurae telencephali*) ve projeksiyon lifleri olmak üzere üç kısımda incelenir (3,19-21).

Assosiyasyon Lifleri

Bu lifler, kısa (*fibrae associationis breves*) ve uzun (*fibrae associationis longae*) olmak üzere iki kısımda incelenir. Korteks içerisinde veya korteksin hemen altında yer alan kısa assosiyasyon lifleri, birbirine komşu iki girus'u birleştirir. Daha belirgin demetler oluşturan uzun assosiyasyon lifleri ise aynı hemisfer içerisinde daha uzak merkezleri birbirine bağlar. Uzun assosiyasyon yollarının içerisinde yer alan lifler değişik uzunluklarda olabilir; bunlardan daha uzun olanları daima beyaz cevherin daha derin kısımlarında yer alır. Uzun assosiyasyon lifleri içerisinde belirlenmiş olan fasciculuslar; fasciculus arcuatus, fasciculus uncinatus, cingulum, fasciculus longitudinalis inferior ve fasciculus frontooccipitalisdir

Fasciculus arcuatus, insula'nın etrafından dolanan bu fasciculus'un yelpaze şeklinde açılmış olan ön kısımları frontal lobun ön tarafına arka kısımları ise temporal lobun içine kadar uzanır. Fasciculus arcuatus içerisindeki liflerin bir kısmı Broca'nın konuşma merkezi ile Wernicke alanını birbirine bağlar (Şekil 19).

**Şekil 19.** Assosiyasyon liflerine örnek gösterilmiştir

Fasciculus uncinatus, lobus frontalis'in alt yüzündeki gyri orbitales ve Broca'nın konuşma merkezi ile temporal lobun yakın olan kısımlarını birbirine bağlar. Bu fasikulus içerisinde daha derinde yer alan ve fasikulus oksipitofrontalis inferior adı verilen liflerin, frontal lob ile oksipital lob arasında bağlantıyı sağlamaktadır

Singulum hemisferlerin medial yüzünde görülen bu yapı, korpus kallosumun rostrum kısmının hemen altından başlar. Girus singuli'nin kıvrımına uygun bir yönde seyreden singulum, frontal lob ve paryetal lobun medial kısımları ile girus parahipokampalis ve temporal lobun girus singuli'ye komşu kısımlarını birbirine bağlamaktadır.

Bunların yanısıra superior/inferior longitudinal fasikuluslar da mevcuttur. Fasikulus longitudinalis inferior oksipital lob civarından başlar. Liflerinin büyük kısmı Brodmann'ın 18 ve 19 numaralı alanlarıyla temporal lobun çeşitli kısımlarını birbirine bağlar

Fasikulus frontooccipitalis frontal lobdan başlar, arkaya doğru seyreden lifleri yelpaze şeklinde açılarak oksipital lob ve temporal lob içerisinde dağılır.

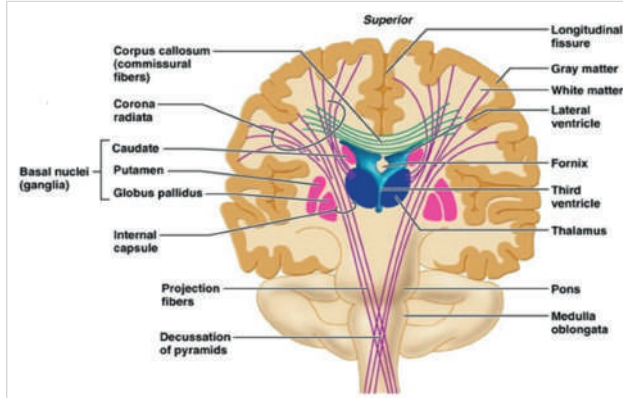
Kortiko-kortikal assosiyasyon lifleri tarafından oluşturulan bu yapılardan kapsula eksterna, putamen ile klastrum arasında; kapsula eksterna ise klastrum'un lateralinde ve insulanın medialinde yer alır (13,19-21).

Kommissural Lifler

Her iki hemisferdeki kortikal alanları birbirine bağlar. Korpus kallosum sağ ve sol beyin hemisferlerindeki ilgili merkezleri birbirine bağlayan, kalın miyelinli liflerden oluşmuş bir yoldur. Fissura longitudinalis serebri'nin tabanını ve ventrikulus lateralis'lerin büyük bir kısmının tavanını oluşturan korpus kallosum yaklaşık 8 cm uzunluğundadır. Korpus kallosuma ait lifler, laterale doğru gittikçe yelpaze şeklinde açılarak (*radiatio corporis callosi*) serebral korteksin çeşitli bölgelerine gider. Korpus kallosum, bir hemisfere ulaşan bilginin diğer hemisfere iletilmesinde rol oynayan en büyük ve önemli yoldur (Şekil 20).

Korpus kallosum önden arkaya doğru rostrum, genu, truncus ve splenium olmak üzere dört kısma ayrılır. Rostrum'u oluşturan lifler her iki frontal lobun orbital yüzlerini, genu'yu oluşturan lifler ise öne doğru kıvrılarak her iki frontal lobun çeşitli kısımlarını birbirine bağlar. Genu'yu oluşturan liflerin meydana getirdiği kıvrım *forceps minor*(forceps frontalis) adı verilir. Korpus kallosumun truncus kısmından geçen lifler laterale doğru, splenium kıs-

mindan geçen lifler laterale arkaya doğru uzanarak iki hemisfer arasında yoğun bağlantılar sağlar. Spleniumu oluşturan lifler mediale doğru bir seyir takip ederek her iki oksipital lobun içerisine girer, bu liflerin meydana getirdiği kıvrıma *forceps majör*(forceps occipitalis) adı verilir.



Şekil 20. Kommissural ve projeksiyon liflerine örnek verilmiştir

Kommissura anterior, fonksiyon olarak daha çok koku yolları ve limbik sistem ile ilgili olan kommissura anterior, kolumna fornix'in rostralinde orta hattı çaprazlayan lifler tarafından oluşturulur. Her iki hemisferdeki bulbus olfactorius'ları birbirine bağlar. Kommissura anterior yanısıra kommissura posterior da bu grupta yer almaktadır

Hem projeksiyon hem de kommissural liflerden oluşan bir yol daha olan fornix adı verilen bu yol, formatio hipokampinin en önemli efferent yollarından birisidir. Fornix içerisindeki lifler hem daha alt merkezlere gider, hem de karşı hemisfere giderek iki formasyon hipokampi arasında bağlantı sağlar. Formasyon hipokampi ve fornix, yakın belleğin depolanması ile ilgili olduğu için fornixin harabiyetinde yakın bellek ile ilgili problemler ortaya çıkar (13,19-21).

Projeksiyon Lifleri

Projeksiyon lifleri kortikopedal (afferent) ve kortikofugal (efferent) şeklinde seyredebilmektedir. Serebral korteks ile daha alt merkezleri kortikofugal ve daha alt merkezler ile serebral korteksi kortikopedal birbirine bağlayan bu lifler korpus striatum civarında **korona radiata** adı verilen yelpaze şeklindeki geniş beyaz cevher kitlesini oluşturur (Şekil 20) Biraz daha kaudale doğru gidildiğinde, korona radiata'nın lifleri birbirine yaklaşır ve kapsula interna adı verilen oluşumu meydana getirir. Kapsula interna, hemen hemen tüm projeksiyon liflerini kapsar. Horizontal bir kesitte V harfi şeklinde olan kapsula interna'nın krus anterior, krus posterior ve genu olmak üzere üç kısmı vardır. Kapsula internanın krus anterior'u nucleus lentiformis ile nucleus caudatus'un caput'u arasında, krus posterior'u ise thalamus ve nucleus lentiformis arasında yer alır.

Kapsula interna'nın değişik kısımlarından değişik lifler geçer. Krus anterior'tan geçen lifler radiatio thalami anterior ve traktus frontopontinus'tur Kapsula interna'nın genu kısmından traktus cortikonüklearis adı verilen lifler geçer. Bu lifler Brodmann'nın 4 numaralı alanından başlayıp beyin sapındaki kranial sinir motor çekirdeklerine gider. Frontal göz alanından başlayan ve beyin sapında ekstrinsik göz kasları ile ilgili motor çekirdeklere giden lifler de kapsula internanın krus anterior ve genusundan geçer. Kapsula interna'nın krus posterior kısmından geçen yolların en önemlisi traktus kortikospinalistir (13-20).

Fornix bu grup içerisinde de yer almaktadır. Kommissural lifler bölümünde anlatılmıştır.

D.BAZAL GANGLİONLAR

Anatomi

Klinik ve fonksiyonel yönden, beş çift temel çekirdekten oluşmaktadır (23-30).

Bu çekirdekler (nucleus) aslında ganglion olmamalarına rağmen, bazal ganglionlar adı ile anılmaktadır.

Son sınıflamaya göre;

Nucleus caudatus

Putamen

Globus pallidus

Substantia nigra ve

Nucleus subthalamicus'tur.

Nucleus caudatus, putamen ve globus pallidusâtelensefalonda

Substantia nigra mezensefalonda

Nucleus subthalamicus diensefalonda yer almaktadır.

Daha önceki bir sınıflamaya göre substantia nigra ve nucleus subthalamicus yerine korpus amygdaloideum ve klastrum bazal ganglionlara dahil edilmekte idi. Ancak korpus amygdaloideum'un limbik sisteme entegre olması ve klastrum'un insanlardaki fonksiyonel önemi bilinmediği için bu sınıflamadan çıkarılmış, buna karşılık daha yakın fonksiyonel ilişkileri nedeni ile substantia nigra ve nucleus subthalamicus bazal ganglionlara dahil edilmiştir (23-25).

Bazal çekirdekleri tanımlamak için yaygın olarak kullanılan terminoloji Tablo 5'de özetlenmiştir

Tablo 5. Bazal çekirdekleri tanımlamak için kullanılan terminoloji gösterilmiştir

NÖROLOJİK YAPI	BAZAL ÇEKİRDEKLER
Nucleus caudatus	Nucleus caudatus
Nucleus lentiformis	Globus pallidus +putamen
Clastrum	Clastrum
Corpus striatum	Nucleus caudatus + Nucleus lentiformis
Neostriatum (striatum)	Nucleus caudatus +putamen
Corpus amygdaloideum	Nuclei amygdaloidei

Bazal Ganglionların Döngüleri

Dört ana döngüde incelenmektedir

1.Motor döngü

2.Okulomotor döngü

3.Prefrontal döngü

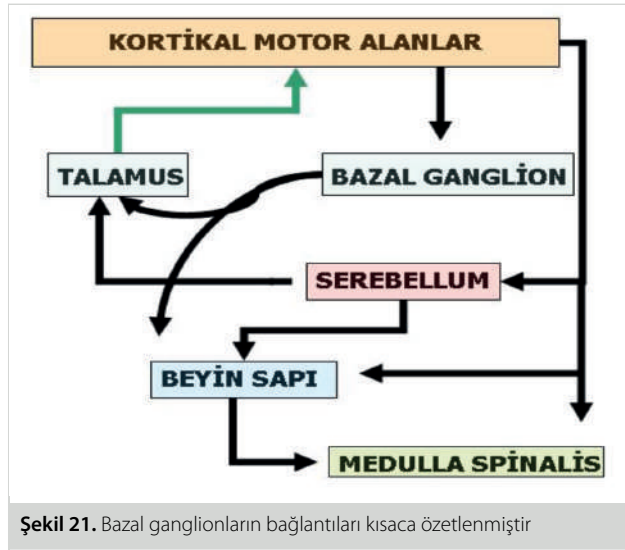
4.Limbik döngü

Bazal ganglionlara gelen afferentlerin tamamına yakını neostriatum (nucleus caudatus ve putamen)'da sonlanır. Afferentlerin çoğunluğu serebral korteks ve *nuclei intralaminare thalami*'den gelir. Bunların dışında substantia nigranın pars compacta'sı,

korpus amygdaloideum'un bazal lateral çekirdekleri ve beyin sapındaki *nucleus raphealis posterior*'dan da afferentler gelmektedir.

Serebral korteksten neostriatum'a afferent lifler; özellikle motor, duyu, assosiyasyon alanlarından ve limbik sahalardan olmak üzere korteksin tüm bölgelerinden gelmektedir. Afferent lifler neostriatum'da topografik olarak sonlanır. Bu sebeple neostriatum'un değişik bölgeleri farklı fonksiyona sahiptir. Putamen esas olarak motor hareketlerin kontrolüyle, nukleus kaudatus ise bazı mental ve emosyonel fonksiyonlar ile göz hareketlerinin kontrolüyle, ventral striatum (*nucleus accumbens-olfaktor tuberkül*) ise limbik fonksiyonlar ile ilgilidir.

Bazal ganglionların afferent merkezi olan neostriatum'un **effereentleri** globus pallidus medialis ve substantia nigra'nın pars reticularisinde topografik olarak sonlanır. Serebral korteksin spesifik bölgelerinden gelen impulslar neostriatum aracılığı ile globus pallidus ve substantia nigra'nın spesifik bölgelerine etki eder. Talamustaki çekirdeklerden çıkan **effereentler** ise serebral korteksin motor, premotor, yardımcı motor ve prefrontal motor bölgelerinde sonlanır. Kısacası primer olarak afferentlerini serebral korteksten alır. Effereentleri, beyin sapına ve talamus aracılığıyla motor ve premotor kortekse gider. Bazal ganglionlar'dan gelen ve serebral kortekse ulaşan çıktılar sadece motor fonksiyonları etkilemez; sensorimotor entegrasyonu, bilişsel aktiviteyi ve emosyonları da etkiler (23-25,30) (Şekil 21).



Şekil 21. Bazal ganglionların bağlantıları kısaca özetlenmiştir

Ayrıca nukleus akkumbens, limbik sistemin farklı yapıları ile bazal çekirdekler arasında bağlantıyı sağlayan önemli bir yapıdır. Psikomotor (duygu - motivasyon motor fonksiyon) olayların oluşmasını sağlar. Psikiyatrik hastalıkların oluşumunda etkilidir, *area tegmentalis ventralis* ile birlikte bağımlılık oluşumuna katılır.

Serebral korteks ile bazal ganglionlar arasında biri direkt, biri indirekt olmak üzere iki bağlantı vardır. Bu bağlantılardan direkt olanı korteksin aktivitesini artırırken, indirekt olanı korteks aktivitesini azaltır. İndirekt olması durumunda hipokinetik hareket bozuklukları görülürken, direkt olması durumunda ise hiperkinetik hareket bozuklukları da görülmektedir (23-30).

Bazal Ganglionların Görevleri

Vücutumuzda hareketler esas olarak beyin korteksi ve beyin sapı tarafından kontrol edilmektedir. Karmaşık hareketlerin varlığında ise devreye bazal ganglionlar ve serebellum girmektedir. Birlikte motor hareketlerin koordinasyonunda görev yaparlar. An-

cak, bazal ganglionların; serebellumdan farklı olarak, motor hareketler üzerindeki etkileri serebral korteks aracılığı olmaktadır. Serebelluma göre daha komplike hareketlerin düzenlenmesinde rol oynamaktadırlar.

Klinik gözlemlere dayanarak, motor hareketlerin kontrolü ile ilgili, birbirlerine paralel, ancak birbirlerinden bağımsız olarak çalışan iki sistem olduğu; bunlardan piramidal sistemin serebral korteksin etkisi altında çalıştığı, ekstrapiramidal sistemin bazal ganglionların etkisi altında çalıştığı kabul edilirdi. Ancak artık piramidal sistem ve ekstrapiramidal sistemin dışındaki bazı yapıların da (serebellum gibi) motor hareketlerin yapılmasında rol oynaması ve bu iki sistemin birbirlerinden bağımsız olarak çalışmadığı ve piramidal- ekstrapiramidal sistemin bir bütün olarak çalıştığı kabul edilmektedir.

Bazal çekirdeklerin aktivitesi, premotor korteks ve motor kortekse ilave alanlar, primer duysal korteks, talamus ve beyin sapından gelen bilgilerle başlatılır. Bazal çekirdeklerden bilgi çıkışı, daha sonra serebral korteksin motor alanları veya beyin sapındaki diğer motor merkezlerin aktivitelerini etkileyen globus pallidus'a doğru yönelir. Böylece bazal çekirdekler, beyin sapı ve medulla spinalis'e doğrudan inen yollarla değil, serebral korteksi etkileyerek (indirekt yollarla) kas hareketlerini kontrol ederler. Bu yollar dahilinde bazal çekirdekler, istemli hareketlerin düzenlenmesine ve beceri isteyen motor hareketlerin öğrenilmesine yardım eder.

Alfabe harflerini yazma, grafik çizme, futbol oynama, konuşurken veya şarkı söylerken ses tellerini kullanma ve bir nesneye bakarken göz kaslarını kullanma gibi hareketler, bazal çekirdeklerin beceri isteyen kortikal motor hareketlerini etkilediğini gösteren birkaç örnektir.

Primer motor serebral korteks hasarı, bireyin vücudunun karşı tarafındaki el ve ayaklarının farklı ince hareketleri yapmasını engeller. Ancak hasta hala karşı taraf ekstremitelerinde büyük kaba hareketleri yapmaya yeteneklidir. Eğer daha sonra korpus striatum hasarı olursa vücudun karşı tarafındaki ekstremitelerin geri kalan hareketlerinde de paralizisi ortaya çıkar.

Bazal çekirdekler, ekstremiteletin özel beceri isteyen hareketleri yapmayı etkilemekle kalmaz, bu hareketlerin hazırlanması için de yardım eder. Bu durum ekstremiteletin proksimal parçalarının pozisyonunu ve vücudun aksial veya kavşak hareketlerini kontrol ederek başarılı olunabilmektedir. Distal ekstremitte kaslarında aktif hareketler oluşmadan önce globus pallidusun belirli nöronlarında aktivasyon artar. Serebral korteksin primer motor bölümü el ve ayaklardaki bu ince becerili hareketleri aktive etmeden önce, önemli fonksiyonel hazırlık (globus pallidus'daki nöron aktivasyonu) gövde ve ekstremiteletin uygun pozisyonlarda yer almasını sağlamaktadır (23-26).

Bazal ganglionların motor hareketler dışında anlama, değerlendirme gibi mental ve emosyonel fonksiyonlarla da ilgili olduğu bilinmektedir (23,25).

Görevlerini maddeler halinde özetleyecek olursak;

- İskelet kaslarının hareketleri üzerinde; hareketi başlatma, planlama, durdurma, kontrol ve koordinasyonu sağlar.
- Hareket hız ve büyüklüğünün ayarlanmasını,
- öğrenilmiş motor programların (yürüme, bisiklete binme gibi) otomatik olarak uygulanmasını,
- Ardırsa veya simultan hareketlerin yapılmasını ve öğrenilmesini,
- Kas tonusunun regülasyonunu,
- Otomatik hareketlerin düzenlenmesini sağlamaktadır.
- Bunun yanısıra istem dışı hareketlerin bastırılmasına yol açmaktadır.

- Trunkal stabilitenin sağlanmasında önemlidir
- Diğer önemli fonksiyonları arasında belleğe olan etkisi de vardır. (sözel (verbal) anlık bellek üzerine)
- Hareketin yapılması için gerekli motivasyonu ve emosyonu da sağlamaktır (örgü örme, bisiklete binme gibi).

Bazal Ganglion Lezyonlarında Klinik (maddeler halinde özetlenirse)

- Rijidite
- Tremor
- Ataksi, koordinasyon bozukluğu
- Kas güçsüzlüğü
- Karar verme yetisinde bozulma
- Unutkanlık ve dikkat kaybı
- Hipokinetik hareket bozukluğu (Parkinson Hastalığı)
- Hiperkinetik hareket bozukluğu (Kore, atetoz)

Özellikle Parkinson hastalığında görülen bulgulardan kısaca bahsedilmiştir (24-26).

Akinezi: Hastanın hareket etme yeteneği yavaş yavaş azalır. Bütün mimikler ve yüze anlam veren hareketler ve assosiyete hareketler yavaş yavaş kaybolur. Bir harekete başlamak, örneğin yürümeye başlamak çok güçleşir. Hasta önce kısa ve sürüyerek birkaç adım atmalıdır. Bir kere harekete başlayınca da yürümenin birdenbire durdurması zordur; durmadan önce fazladan birkaç adım atmak zorundadır. Çünkü karşı innervasyon gecikmiştir bu devam eden aktiviteyi atılan son adımların yönüne bağlı olarak propulsiyon, retropulsiyon veya lateropulsiyon denir. Mimik hareketleri donuklaşırken, yüz anlamı maske halini alır (hipomimi). Sadece gözler hareketli kalır, kişi istenen yöne doğru başını hareket ettirmek yerine, sadece gözlerini hareket ettirebilir. Konuşma, kısmen dildeki rijidite ve tremor nedeniyle, monoton ve dizartiktir. Bütün vücut gergin, antefleksiyon konumunda durur. Bütün hareketler son derece yavaştır ve tam olarak yapılamaz. Kişi herhangi bir gereksiz hareketten kaçınır, yürürken kollar sallanmaz.

Rijidite: Spastik kas tonusu artışının tersine rijidite, bütün pasif hareketlere karşı ekstensörlerde kalıcı balmumu direnci şeklinde hissedilebilir. Kaslar gevşetilemez pasif hareketler sırasında antagonist kasların tonusunun aynı miktarda ve devamlı bir biçimde değil, derece derece azaldığı hissedilir (dişli çark fenomeni). Uzanmış bir kişinin yataktan kaldırılan başı aniden bırakıldığında genellikle aşağı düşmez, yavaş yavaş yastığa konur (baş düşme testi). Spastik durumda görülen özelliklerin aksine proprioseptif refleksler artmaz ve patolojik refleksler saptanamaz. Tonik germe refleksinde artma söz konusudur.

Tremor: birçok olguda pasif bir tremor (istirahat tremoru) vardır. Eğer tremor yoksa bu durum ajitasyonsuz parali olarak isimlendirilir. Pasif tremor saniyede 4-8 Hz frekanslı yavaş bir tremordur; ritmik ve agonist ve antagonist kasların arka arkaya alternan olarak kasılmasından kaynaklanır (antagonist tremor) İntensiyonel tremorun tersine antagonist tremor harekete başlayınca durur. Hap yapar veya para sayar tarzında hareketler Parkinson tremorun özelliğidir.

E. DİENSEFALON

Diensefalonda, rostral lamina terminalis' ten pineal beze, (epifiz) kadar üçüncü ventrikülün iki tarafında uzanır. Ventral olarak bazal sistem ve mezensefalonda sınırlar; dorsal olarak üçüncü ve lateral ventrikülde koroid pleksusun tela koroidea'sını sınırlar. Lateral olarak kapsula internaya komşudur. Üçüncü ventrikül duvarının arka kısmını talamus oluşturur ve sulkus hipotalamikusun arkasındaki duvar ise hipotalamus tarafından oluşturulur. Rostral talamusun önündeki foramen Monro fornixin dirsek kısmından oluşur. Mamillar cisimler ile birlikte tuber sinereum ve infundibu-

lum, posterior pitüiter bez ile birleşirken optik kiazma, optik traktuslar ve mezensefalonda serebral pedünlükleri ile çevrilidir. İnsanların % 70-80'inde talamuslar gri veya yumuşak komissür olarak da adlandırılan massa intermedia ile birbirine bağlıdır. Diensefalonda rostral mezensefalonda takip eder (31,32).

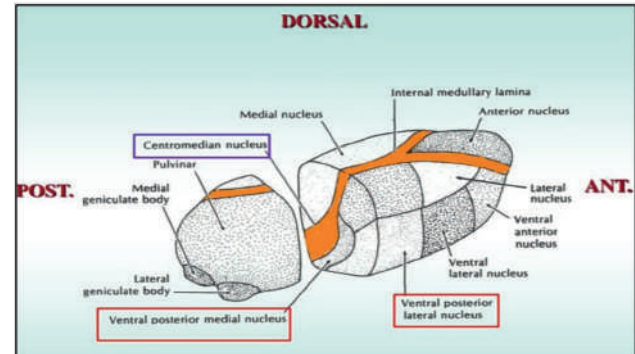
Diensefalonda aşağıdaki belirtilen parçalardan oluşmaktadır.

1. Talamus
2. Hipotalamus
3. Epitalamus
4. Subtalamus

1. TALAMUS

Anatomi

Talamus büyük, yumurta şeklinde simetrik, üçüncü ventrikülün iki tarafında yer alan ve en geniş yerinde yaklaşık olarak 3 x 1.5 cm kadar olan, iki adet gri madde kompleksidir. Tek bir nöron ve lif kümesi yerine her bir talamus, değişik nukleuslar ve nöronal birikintilerden oluşmuştur. Her bir kısmının kendine ait afferent bağlantıları ve serebrumun değişik bölgeleri ile bağlantıları bulunmaktadır. Genel olarak bakıldığında her bir talamus beyaz myelinli lifler ile (internal medullary lamina) ana bölümlere ayrılmışlardır, lateral nukleus en büyük olanıdır. Mediyal çekirdek üçüncü ventrikül duvarı boyunca uzanır. Anterior çekirdek ise en küçüğüdür ve foramen Monro'nun yanındadır. Bazı küçük hücre grupları da lateral ve mediyal çekirdekleri ayıran internal medullary laminanın içinde bulunmaktadır. Bu internal medullary laminanın içinde bulunan en büyük hücre grubu sentromediyal çekirdektir. Talamusun kaudal parçası pulvinarın ventral yüzünde mediyal genikülat cisim (işitme) ve lateral genikülat cisim (görme) bulunur. Talamusun lateral kısmında kapsula interna ile arasında kalan kısımda eksternal medullary lamina bulunmakta olup bu yapıya da retiküler talamik çekirdek yerleşmiştir (33-37) (Şekil 22).



Şekil 22. Talamusun çekirdekleri gösterilmiştir

Talamusun Bağlantıları ve Fonksiyonları

Talamus olfaktor uyanlar hariç, gelen bütün uyanlar, talamik kortikal nöronlara transfer eden santral bir geçiş istasyonu görevi yapmaktadır. Santral nöronlarla talamusun bağlantısına karşılık gelen, iyi tanımlanmış kortikal bölgelerle, santral nöronların bağlantılarının olduğu değişik sonlanma istasyonlarını bulunmaktadır. Talamik nöronlar medulla spinalis ve beyin sapından (örneğin mediyal lemnisküs üzerinden) gelen uyanları somatotopik sırada alır ve uyanları bire bir olarak ilgili serebral kortikal bölgelere iletir

Vücudun iyi tanımlanmış bölgelerinden gelen periferik uyanları alıp, sınırlanmış belirli olan serebral kortekste primer projeksiyon bölgelerine ileten talamik çekirdeklere özgün talamik çekirdekler denir. Özgün olmayan talamik çekirdekler, talamusa bir-

kaç değişik duyu organlarından gelen uyarıları retiküler formasyondaki çaprazlaşmadan sonra alırlar. Bu özgün olmayan çekirdeklerden gelen uyarılar bazal gangliaya uğrarlar ve daha sonra kortikal özgün olmayan bölgelerin hepsine, assosiasyon bölgelerine de dahil olmak üzere yayılırlar.

Bütün somatosensoryel yolların (mediyal lemnisküs, spino-talamik traktus, trigeminotalamik traktus ve diğerleri) lateral ventroposterior talamik komplekste geçiş istasyonları vardır. Bu yollar daha özgün olarak nükleus ventrokaudalis internus, nükleus ventrokaudalis internus, ventrokaudalis internus parvoselülaris, nükleus ventrokaudalis eksternus ve nükleus ventralis intermediusa gelirler. Bu çekirdeklerden çıkan uyanlarda sınırları çok iyi şekilde belirlenmiş olan somatosensoryel kortekste 3a, 3b, 1 ve 2 alanlarına giderler (33-37).

Solitaryus çekirdeğinden gelen tat duygusu uyarıları nükleus ventrokaudalis internusun mediyal parçasına gelir ve insulanın tam üzerinde yer alan posterior santral bölgedeki ventral veya uç kısmına giderler.

Diğer özgün talamik çekirdekler ise lateral ve mediyal genikülat cisimlerdir. Lateral genikülat cisim optik traktus üzerinden görsel uyarıları alır ve bu uyarıları optik radyasyo üzerinden görme korteksine (17. alan) retinotopik sırada gönderir.

Oral ventral çekirdek, dentatotalamik traktus aracılığıyla dentat çekirdek ve rubral çekirdekten uyarılar alır, kortikal motor bölgeye iletir. Nükleus ventralis oralis anterior ve nükleus ventralis anterior, pallidumdan gelen afferent uyarıları alır ve premotor kortekse iletirler (31-37).

Kısacası talamus, vücuttan gelen duyular için hem bir aktarma istasyonu, hem de işlem merkezi olarak görev yapar. Beyin kabuğunun hemen her noktası ile yaptığı "talamo-kortikotalamik" (talamustan kortekse ve oradan tekrar talamusa giden hücre uzantılarından oluşan) yollarla, serebral korteks ile sürekli iletişim halindedir. Beyin korteksine gidecek bilginin derlenmesi ve süzülmesi gibi işlevleri de yürütmektedir.

Talamus' un içinde kabaca 120 çekirdek (10-12 tanesi major çekirdektir) yer almaktadır. Koku duygusu dışındaki tüm duyu impulsları serebral kortekse ulaşmadan önce talamustaki nöronlarla sinaps yapar. Yani serebral kortekse açılan kapı görevi görür. Talamus sadece duyuların kortekse iletilmesinde rol oynamaz. Duysal uyarıların alınması, cevap verilmesinde ve farklı bölümlerden gelen duysal bilgilerin modifiye edilmesi ve entegrasyonunda da rol oynamaktadır.

Talamusun kortekse olan iki yönlü ilişkisi nedeniyle motor korteksten de bilgi alır. Ekstrapiramidal sistem ile olan kollateral devrelerden dolayı serebellumdan farklı olarak motor hareketlerin üzerinde düzenleyici etkisi vardır.

Çevrede olanlardan haberdar olma (Bilinç düzeyi), bu durumlara karşı tetikte olma ve dikkat gibi fonksiyonların sağlanması ve düzenlenmesinde, affektif (duygusal) davranışlar ve hafıza üzerinde etkilidir. Limbik sistemle bağlantıları sayesinde kişinin emosyonel durum ve davranışlarının düzenlenmesine katkı yapar (düşünme, yaratıcılık, yorumlama, dikkatli ve tetikte olma durumu gibi). Beyin sapı, bazal ganglionlar, serebellum ve omurilikten aldığı uyarıları (afferent) kortekse gönderir. En fazla serebral korteksten uyarı (efferent) alır.

Anterior çekirdeğin mamillar cisim, fomiks ve mamillotalamik fasikül aracılığı ile resiprokal bağlantıları vardır. Anterior çekirdeğin, limbik sistemin bir parçası olan singulat girusun 24. alanın her noktasına projeksiyonu vardır. Limbik sistem, parahipokampal girusun hipokampusunun korteksi, dentat girus ve singulat girusdan oluşmaktadır. Bu sistem mezensefalik, diensefalik ve neokortikal yapıların arasındaki uyanların değişimini kolaylaştırır. Limbik sistemin duygulanım, kendini koruma ve türlerin devamlılığı içgüdücü davranışı ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Hipokampusun yeni hafızanın depolanmasını sağlayan önemli bir fonksiyonu vardır.

Posterior çekirdek (pulvinar) bölgesi hem pariyetal hem de oksipital lobdaki asosiasyon alanlarına resiprokal olarak bire bir projekte olur. Bu asosiasyon bölgesi somatosensoryel, görsel ve işitsel projeksiyon alanları ile çevrilidir.

Son olarak, daha önce belirtildiği gibi talamus, çıkan retiküler aktive edici sistemin çok önemli bir kısmıdır. Talamusun özgün bir çekirdeğinin tek başına uyanılması serebral korteksin özgün bölgelerini tek olarak aktive eder. Özgün olmayan talamik nükleus ile birlikte mezensefalik retiküler formasyonun uyarılması da serebral korteksin tümünü aktive eder. Bu suretle, tüm serebral korteksi özgün olmayan olarak aktive ederken ve özgün olarak da özel kortikal bölgeleri aktive edebilir. Özgün düşünceler üzerinde yoğunlaşabilirken diğerlerinin baskılanması bu özellikle açıklanabilir (35-37).

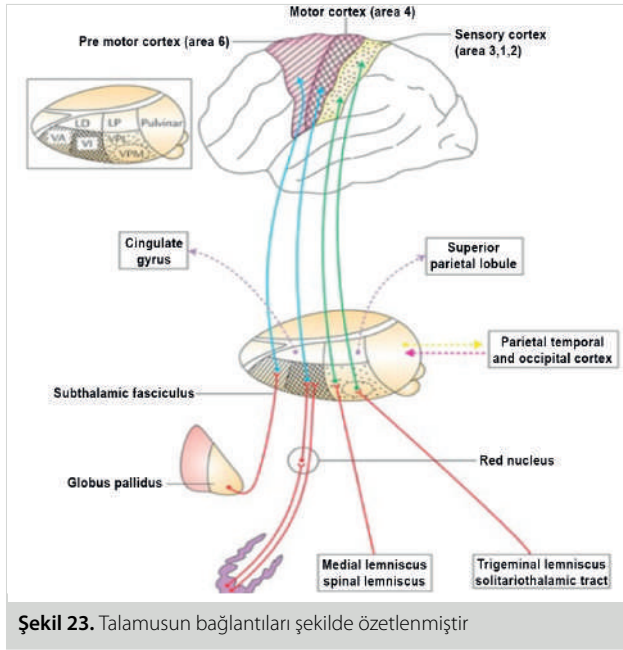
Talamus bir geçiş istasyonu olmasının yanı sıra, vücudun değişik bölgelerinden gelen uyanları kontrol ederek ve bütünleştirerek duygulanım ile renklendirir. Farklı temel duyular, ağrı, memnuniyetsizlik, iyi hissetme ve diğerleri, talamustaki duyularla birleşip serebral kortekse iletilirler. Bazı temel duyular, ağrı, sıcak ve soğuk duyulan korteksinin ablasyonuna rağmen talamusta hissedilebilir,

Ekstrapiramidal sistem ile olan bağlantılarından dolayı talamus koordinasyon merkezi olarak ağırlı ve emosyonel etkisi olan uyanlara cevap olarak oluşan ekspresif duygusal hareketleri kontrol eder (33-35).

Mediyal çekirdek premor bölgenin rostralinde kalan prefrontal lobdaki asosiasyon alanlarına iki yol üzerinden bire bir projekte olur. Bu çekirdek talamusun diğer bölgelerinden hipotalamustan, mezensefalik çekirdeklerden ve pallidumdan afferent uyarıları alır. Bu çekirdek bölgesinin tümör veya herhangi bir hastalık nedeniyle yıkılması, frontal beyaz maddenin koagülasyonu ile kişilik değişiklikleri olduğu frontal lob sendromuna neden olur. Hipotalamustan gelen visseral uyanlar nuhtemelen mutluluğa veya depresyona neden olan duygulanım değişikliklerine yol açar (31-38).

Emosyonel labilite zorlayıcı ağlama veya gülme ile birlikte olan duygulanım bozuklukları, anterior çekirdek ve hipotalamus veya limbik sistem ile olan bağlantılarındaki lezyonlarda görülebilir (31-36).

Talamusun yollarını kısaca özetleyecek olursak, koku hariç tüm duysal çıkan yollar motor korteks, anterior ve posterior asosiatif alanlar, bazal ganglionlar, serebellum, limbik sistem, görme ve işitme yolları vardır (Şekil:23)



Şekil 23. Talamusun bağlantıları şekilde özetlenmiştir

Kısacası talamusun ana görevleri arasında uyanıklık ve bilinç durumu, duyu motor sistemleri entegrasyonu, öğrenme ve bellek, davranışların oluşumu, görme ve işitme fonksiyonları yer almaktadır

Serebellotalamik, rubrotalamik veya pallidotalamik liflerin lezyonu ile koreatetotik hareketlerle birlikte intansiyon tremoru veya hemiataksi görülebilir. Sıklıkla ellerde görülen acayip kontraksiyonlar gelişebilir (talamik el) (33,34) (Şekil:24)

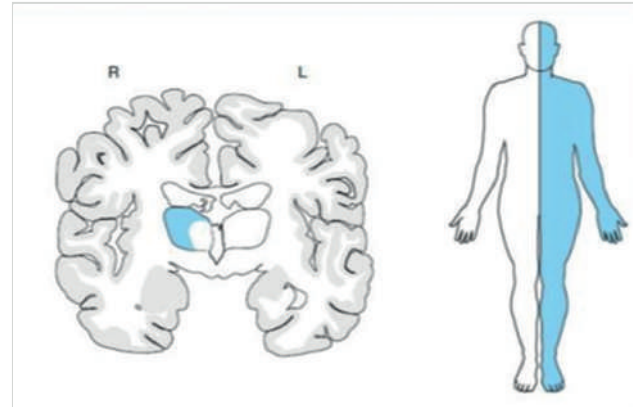


Şekil 24. Talamik el ile uyumlu bulgusu olan hastanın fotoğrafı paylaşılmıştır

Dejerine ve Roussy, 1906 yılında, ilk kez talamik sendromu detaylı olarak tanımlamışlardır.

1. Kontralateral periferik duyu ve hatta derin duyu yoğun bozuklukları
2. Astereognosis ve hemiataksi
3. Kontralateral vücut yarısında spontan ağrı
4. Spastik kasılmalar olmaksızın hafif, geçici hemipleji
5. Koreatetotik hareketler bildirilmiştir.

Bu sendrom sıklıkla ventral posterolateral çekirdek bölgesini besleyen talamogenikülat arterin infarktında gözlenir (33,34) (Şekil:25)



Şekil 25. Talamogenikülat arter infarktı olan hastanın görüntüleme ve muayenedeki patolojinin lokalizasyonu gösterilmiştir

Talamus'un bazı bölgelerinin veya serebral kortekse çıkan yolların tek taraflı lezyonunda; başlangıçta kontralateral anestezi ortaya çıkar. Bir süre sonra ağrı, ısı ve dokunma duyu geri döner, ancak geri gelen duyu lokalizasyonunu belirlemede güçlük, duyu impulslarının integrasyonu sonucunda algılanan hareket ve pozisyon hissi, iki nokta diskriminasyonu gibi duyu algılama bozuklukları ortaya çıkar. Hemiparezi-hemipleji görülebilir.

Hastalarda vücudun karşı yarısında şiddetli spontan ağrılar ortaya çıkar, Normalde rahatsız edici olmayan duyu dayanılmaz duyu olarak algılar (*thalamic syndrome*-talamik hiperpati). Nadir olarak rahatsız edici duyu hoş giden duyu olarak da algılayabilirler (33-35).

2.HİPOTALAMUS

Anatomi

Vücudun bütün otonomik fonksiyonlarının serebral merkezi hipotalamustur. Talamik massa intermediaya kadar horizontal olarak uzanan sulkus hipotalamikusun altında kalan üçüncü ventrikülün gri maddesi hipotalamusu oluşturur. Diencephalon'un en alt ventral bölümüdür. Hipotalamus; ağırlığı az (4 gr.) olmasına rağmen, fonksiyonel özelliği çoktur. Hipotalamusun nöronlarının fonksiyonlarını gerçekleştirebilmesi için çevresi çok yoğun kapiller bir ağ ile sarılmıştır. Bu hipotalamusa nöronal olduğu gibi nörosekretuar ve humoral mekanizmaların kontrol edilme olanağını sağlar. Otonom fonksiyonların temel kontrol merkezidir. Endokrin sistem üzerinde de etkin rol oynar (38-42).

Hipotalamus, üçüncü ventrikülün her iki dış duvarının sulkus hipotalamikusun altında kalan kısmı ve üçüncü ventrikülün tabanında yer alır. Hipotalamus önde, aşağıdan yukarıya doğru kiazma optikum, lamina terminalis ve kommissura anterior; lateralde subthalmus'un ön kısmı, kapsula internanın crus anterioru ve traktus optikus; arkada aşağıdan yukarıya doğru korpus mamillare, mezensefalunun tegmentum kısmı ve talamus ile sınırlanmıştır. Korpus mamillareler, fossa interpedunkularis'in hemen ön tarafında bulunan bir çift oval yapıdır.

Lamina terminalis'in hemen arkasında yer alan bölgeye area preoptica adı verilir. Area preoptica gelişim açısından telencephalon'un bir parçası olmasına rağmen yapı ve fonksiyon açısından hipotalamus'un bir parçası olarak değerlendirilir.

Mamillar cisimler ile birlikte tuber sinereum, infundibulum ve pitüiter sapın kalınlaştığı bölgede bulunan pitüiter bezin posterior lobu (nörohipofiz) hipotalamusu oluşturur. Pitüiterin anterior lobu bez yapısındadır ve adenohipofiz olarak isimlendirilir. Rathke kesesinden köken alır ve yüzeysel olarak nörohipofize bağlıdır.

Kraniofaringeoma veya suprasellar epidermoid kist de Rathke kesesi artıklarından köken alır ve intrasellar kistler olarak küboidal veya silyalı epitel ile kaplı olarak pitüiter bezi sıkıştırırlar (38,39,41).

Visseral afferentler:

Visseral afferentler periferik otonomik sistemden ve solitarius (tat) çekirdeğinden köken alır. Bunlar beyin sapının retiküler formasyona, tegmental ve interpedinküler çekirdeklere iletilirler. Hipotalamusa hem mediyal ön beyin demeti üzerinden hem de dorsal longitudinal demet ve mamiller cisim pedinkülü üzerinden de ulaşırlar. Erojen bölgelerden (genital organlar ve meme uçları) gelen somatosensöriyel bilgiler benzer yollardan hipotalamusa çıkarlar ve uygun olan otonomik cevaplar indüklenir. Hipotalamus mediyal talamik çekirdekten, frontoorbital neokorteksten ve pallidumdan ilave bilgiler alır (38-41).

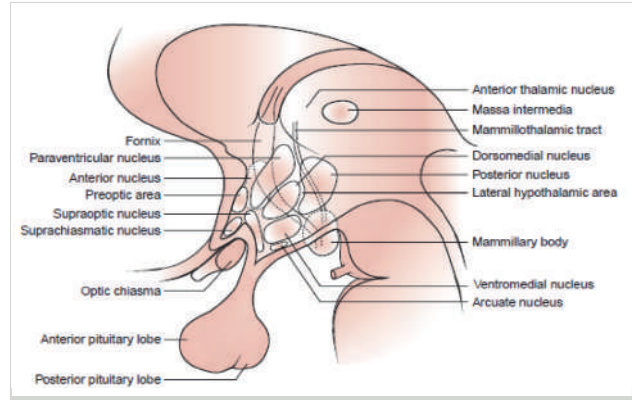
Visseral efferentler:

Hipotalamus ve beyin sapını birleştiren en önemli yollardan, her iki yönde iletim sağlayan dorsal longitudinal fasikül ve mediyal ön beyin demetidir. Bu yollar üzerinden hipotalamik uyarılar, özellikle retiküler formasyona gibi aracı istasyonlardan geçerek beyin sapındaki parasempatik çekirdeklere ulaşırlar. Bu çekirdekler Edinger-Westphal çekirdeği (miyozis), salivator çekirdek (tükürük fonksiyonu), lakrimal çekirdek (göz yaşı fonksiyonu) ve vagusun dorsal çekirdeğidir. Beyin sapındaki otonomik çekirdeklere ulaşan diğer uyarılar ise dolaşımı, solunumu, yemek yemeyi ve diğer fonksiyonları düzenler. Hipotalamik uyarılar aynı zamanda yemek ve içmek ile ilgili kranial sinirlerin motor çekirdeklerini: trigeminal sinirin motor çekirdeğini (çiğneme fonksiyonu), fasyal sinirin çekirdeğini (yüzün ifade hareketlerini), vagus sinirinin ambiguus çekirdeğini (yutma fonksiyonu) ve hipoglossus sinir çekirdeğini (yalama fonksiyonunu) etkiler. Hatta spinal motor nöronlar da hipotalamik uyarıları retikülospinal traktüs üzerinden alırlar. Bu uyarılar vücut ısısının kontrolünde önemli rol oynarlar (kasların titremesi).

Mamillotegmental fasiküller mezensefalonun retiküler formasyonu ve tegmentumunu mamillar cisim ile birleştirir. Mamillotalamik traktus hipotalamusa singulat girus ile her iki yönde bağlayan talamusun anterior çekirdeğine bağlar. Anterior talamik çekirdek ve singulat girus limbik sistemin önemli parçalarıdır. Bu sistemin kendini koruma ve türlerin devamlılığını sağlayan emosyonel davranışlar için önemli olduğu düşünülmektedir (38-41).

Hipotalamusun Bağlantıları ve Fonksiyonları

Preoptik, supraoptik ve paraventriküler çekirdekler rostral grubun en önemli yapılarıdır. Hipofizin posterior lobu olan nörohipofizin hipotalamik çekirdeklerle, özellikle supraoptik ve paraventriküler çekirdeklerle supraoptikohipofizer traktus aracılığıyla doğrudan bağlantısı vardır. Bu traktus nöronal uyarıları iletmeyen yanısıra nörosekretuar ürünler olan vazopressin ve oksitosin gibi hormonları da dolaşım sistemine dahil olan hipofizin posterior lobuna taşırlar. Vazopressin (antidiüretik hormon=ADH) supraoptik çekirdekten salgınır (Şekil 26)



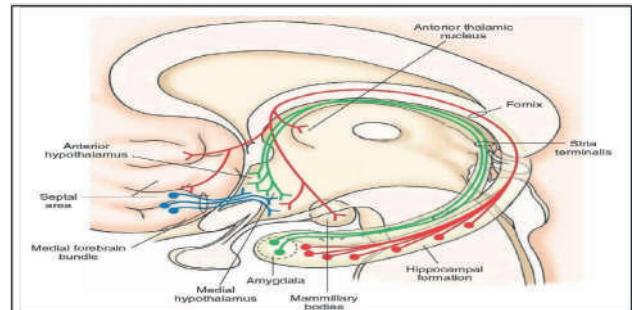
Şekil 26. Hipotalamusun çekirdekleri gösterilmiştir

Plazma ozmotik basıncının yükselmesi veya kan basıncının düşmesi sonucunda supraoptik ve paraventriküler çekirdeklerden vasopressin'in salgılanması artar. Vasopressin'in kan seviyesinin yükselmesi, böbreklerde sıvı atılımının azalmasını ve vücutta su tutulmasını sağlar. Deneysel çalışmalarda hipotalamusun lateral kısmında susuzluk merkezi olarak da bilinen bir bölge tespit edilmiştir. Bu bölge stimüle edildiğinde vasopressin salgısının arttığı gösterilmiştir.

Supraoptik ve paraventriküler çekirdeklerinin veya hipofiz ile bağlantılarının harabiyetine bağlı olarak vasopressin salgılanmasındaki azalma sonucu diabetes insipidus adı verilen hastalık ortaya çıkar. Bu hastalık, bol miktarda dilüe idrar çıkarma ve aşırı su içme ile karakterizedir. Hastalarda vasopressin eksikliğine bağlı böbreklerden suyun reabsorpsiyonu bozulur ve vücut sıvılarının ozmotik basıncı artar ve bunun sonucunda susuzluk hissi başlar ve hasta aşırı su içmeye başlar. Bu çekirdeklerden oksitosin hormonu da salgılandığı için bu hormon azlığına ait bulgular doğumda ve laktasyon sırasında ortaya çıkar.

Faktörlere cevap oluşturan hücrelere eozinofilik veya alfa hücreleri ve bazofilik veya beta hücreleri denir. Eozinofilik hücreler büyüme hormonunu (GH) veya STH (somatotrofik hormon) ve prolaktin (PRL) ve LTH (laktotrofik hormon) üretirler. Bazofilik hücreler ise tiroid stimulating hormon (TSH) ve adrenokortikotrofik hormonu (ACTH) üretirler

Hipotalamusun afferent ve efferent bağlantıları çok sayıdadır ve oldukça komplekstir. Bunlar vücudun bütün otonomik süreçlerini koordine etmesi için bütün sinir sistemini içerir. Gerçekten serebral kortekste, özellikle singulat girus, frontal lob ve hipokampus ve hatta talamus, bazal ganglion, beyin sapı ve spinal kord ile çok fazla sayıda bağlantısı vardır (Şekil 27).



Şekil 27. Hipotalamusun çok yönlü bağlantıları gösterilmiştir

Stria terminalis amigdaloid çekirdekten köken alır. Bu yapı inferior ventriküler boynuzun koroid pleksusunun yanındaki temporal lob beyaz cevherine kadar gider. Preoptik bölgede ve ön hipotalamik çekirdekte sonlanır. Bu yapı muhtemelen olfaktör duvarın yanı sıra affektif güdüsel davranışları da taşır.

Mamillotalamik traktı, anterior talamik çekirdek ve dorsal intralaminar çekirdeklerle birleştirir. Bazı lifler kaudal olarak mezen-sefalonun tegmentumuna ilerlerler. Forniks limbik sistem içinde oldukça önemli bir yolaktır.

Saldırganlık veya kaçış gösteren bir hasta aynı zamanda otonomik semptom ve bulgularla ilişkili olarak kızgınlık, öfke veya korku gibi duygulanım ifadeleri gösterebilirler. Bu tür duygulanım değişiklikleri hipotalamik bölgenin ameliyatını geçiren hastalarda görülmektedir. Foerster (1934) lokal anestezi ile rostral hipotalamustaki bir tümörü çıkardığında komşu rostral hipotalamik yapı-lara olan basınç hastanın duygulanımında değişikliğe neden olmuştur. Hasta öforik ve logore olmuştur, ve aptalca sınırsız fikirler üretmiştir. Kaudal hipotalamik bölgenin ameliyatı stupor, akinezi ve hatta komaya neden olabilir.

Her türlü duygulanım coşkuluğu, çarpıntı kan basıncında artma, utanma, yüz renginin solması, ağızda kuruma, acil idrar yapma hissi ve artmış peristaltizm gibi değişik otonomik semptomlarla birlikte görülür. Bu tür coşkuluklar sıklıkla hoş olan ve olmayan durumlarda veya duygulanım deneyimlerinde veya bilinmeyen veya tehdit edici durumların neden olduğu korku hallerinde ortaya çıkar. Bu tür hafif duygulanım değişiklikleri limbik sistemin kortikal, talamik ve hipotalamik bağlantılarına bağlı olarak da gerçekleşir.

Hipotalamusta özel reseptörler bulunur, bunlar bir çeşit ölçüm yapan hassas yapılardır ve böylece vücudun bütün otonomik fonksiyonlarını kontrol ederler ve iç çevre içinde, normal yaşamı sürdürebilmek için faktörlerin gerekli düzeylerini korurlar (homeostaz).

Rostral hipotalamus, kısmen de preoptik bölge özel bir rol oynar. Hipotalamusa ulaşan kanın sıcaklığı, bu bölgedeki nöronların, hipotalamusun kaudalinde yer alan ve aynı zamanda ciltteki soğuk reseptörlerinden gelen uyarıları da alan, özelleşmiş çekirdek bölgesine giden uyarıların artmasına neden olur. Bu kontrol merkezleri ısı kaybını ve ısı üretimini inen yollar aracılığıyla kontrol ederler. Eğer vücut ısısı düşerse ciltte daha fazla ısı kaybını önlemek için vazokonstriksiyon oluşur. Eğer bu mekanizma yetersiz olursa, kaslarda titreme şeklinde vücut ısısını önlemeye yönelik kasılmalar başlar (soğukta ürpermek gibi). Enerjiden zengin yağ ve karbonhidratlar gibi maddelerin metabolizmasının artması ile ısı oluşur. Vücut ısısı yükseldikçe, derideki kan damarlarında genişleme veya terleme yoluyla ısı dışarı verilir. Aynı zamanda, metabolik hız azalır. Vücut ısısının ayarlandığı çekirdek bölgesinin yer aldığı hipotalamusun kaudal kısmının harabiyeti poikiloterimiye neden olur. Bu durumda vücut ısısı çevre ısısının değişimiyle değişir. Eğer hipotalamusun rostral kısmının harabiyeti olursa hasta sıcak ortamlarda gerekli ısı kaybını gerçekleştiremez. Oluşan bu yüksek vücut ısısına santral ateş denir. Hipotalamusun kaudal kısmının harabiyeti serin ortamlarda vücut ısısının anormal derecede düşmesine neden olur.

Hipotalamus aynı zamanda gıda alımını da düzenler. Tuber sinereumun lateral bölgesi, ventromedial çekirdekte yer alan doyumma duyusunun bulunduğu, açlık ve oburluk merkezi olarak hareket eder. Hayvan deneylerinde lateral tuber bölgesinin uyarılması oburluğa neden olurken, ventromedial çekirdek bölgesinin uyarılması ile bu durum hemen sonlanır. Eğer bu bölge bir lezyon ile harap olursa yeme merkezi baskın çıkar ve hayvanlar doymak bilmez iştah gösterirler. İhtiyaçtan daha fazla yerler ve kısa zaman

çinde obez olurlar. Farklı olarak lateral çekirdeğin harabiyeti ile total iştah kaybına neden olurlar ve zayıflığa yol açarlar.

Eğer tuber sinereum insanda harabiyete uğrarsa adiposogenital distrofi (Fröhlich Sendromu) oluşabilir. Çünkü bu lezyonla gonadotropik maddelerin salınımını sağlayan hücrelerde harab olur, obezite de hipogenitalizm ile birlikte gelişir. Gıda alım kontrolü daha önce belirtilen iki kısımlı kontrol mekanizması ile sağlanır, ve seksüel fonksiyonda böylesi bir mekanizmanın varlığından şüphelenilmektedir. Hayvan deneylerine dayanılarak gonadotropik merkez infundibuler çekirdek veya ventromedial çekirdeğe lokalizedir ve gonadotropik hipofizer hormon salgırlarlar. Seksüel davranış veya baskılayıcı merkezin, muhtemelen ventromedial çekirdeğin harabiyetine neden olan inflamasyon veya tümörü olan çocuklarda görülmektedir. Baskılayıcı merkezin kaybı da pubertase prekoksun nedeni olarak düşünülmektedir.

Hipotalamus bütün periferik otonomik sinir sisteminin primer merkezidir. Hipotalamusun rostralinin, özellikle preoptik bölgenin uyarılması terleme, vazodilatasyon, tükürük salgısında artma, hipotoni, nabızda yavaşlama, mesanenin kontraksiyonu ve peristaltizmde artmanın (hipotalamusun gastrointestinal traktusun fonksiyonlarını da düzenlediğini göstermektedir) görüldüğü parasempatik aktivitenin (trophotropik) artmasına neden olur. Hipotalamik lezyona bağlı akut gastrointestinal kanama pek de nadir değildir (stres kanaması).

Kaudal hipotalamusun, özellikle posterior çekirdeğin ve lateral bölgenin (area lateralis) uyarılması midriazis, hipertansiyon, taşikardi, takipne, peristaltizmde azalma ve hiperglisemik gözlemlendiği sempatik aktivitenin artmasına neden olur.

Nukleus suprakiazmatikus, vücuttaki biyolojik ritimleri düzenleyen merkez olarak kabul edilir. Gece-gündüz ritmi ile ilgili olarak traktus retinohipotalamikus aracılığı ile retina'dan direkt lifler gelir. Bu çekirdek, gece-gündüz ritmine bağlı olarak uyku ve uyanıklık dışında da birçok aktiviteyi periyodik olarak düzenler. Vücuttaki birçok aktivite gün boyunca dalgalanmalar gösterir. Örneğin uyku ve uyanıklık durumu, gece-gündüz ilişkisi ile düzenlenen biyolojik bir ritimdir. Ancak ışık, biyolojik ritmi düzenleyen tek faktör değildir. Çalışma zamanı, yemek zamanı ve gürültü gibi birçok faktör de biyolojik ritmi etkiler. Bu çekirdeğin biyolojik ritmi ne şekilde düzenlediği tam olarak bilinmemektedir. Bilateral lezyonunda kortikosteroid salınımı, beslenme, lokomotor aktivite gibi birçok fonksiyonun 24 saat içindeki ritmi bozulur.

Hipotalamusun ön bölgesi uyuma merkezi, arka bölgesi ise uyanma merkezi olarak fonksiyon yapar. Hipotalamusun lezyonlarında uyuma ve uyanma ile ilgili bozukluklar ortaya çıkar. Ön bölge lezyonunda insomni, arka bölge lezyonunda narkolepsi (düzensiz aralıklarla ortaya çıkan ve kontrol edilemeyen uyku hali), hipersomni tablosu gelişir.

Gonadotropinler, prolaktin ve oksitosin salgılanması hipotalamusun kontrolündedir. Area preoptica'daki nöronların, adenohipofiz'den gonadotropinlerin salgılanmasında önemli rolü vardır. Doğumdan sonraki ilk hafta içerisinde kandaki testesteron seviyesi, bu nöronlardan gonadotropinlerin salgılanmasını cinsiyete göre farklı şekilde belirler. Gonadotropinler erkeklerde sürekli olarak belirli bir seviyede salgılanırken, kadınlarda salgılanması menstrüel periyoda uyan bir ritim gösterir. Limbik sistem, hipotalamus aracılığı ile eş bulma ve çoğalma gibi seksüel davranışları düzenler. Hipotalamustaki patolojiler, seksüel gelişmeyi de etkiler. Bu lezyonlar ya puberte precoksta olduğu gibi primer ve sekonder seks karakterlerinin beklenen yaştan önce gelişmesine veya hypogonadizmde olduğu gibi gelişmemesine yol açar. Bu semptomlar genellikle hipotalamusun arka kısmını tutan lezyonlarda ortaya çıkar.

Hipotalamus kısacası otonom sinir sistemi merkezidir. Anterior kısmı parasempatik posterior kısmı sempatik sistemden sorumludur. Hormon regülasyonu, açlık, tokluk sıvı dengesinin sağlanması, yağ metabolizmasının düzenlenmesi, ısı regülasyonu, emosyonel cevaplar, uykuda sirkadiyen ritminin sağlanması, üreme ve seksüel davranışlar, sıvı elektrolit dengesi, gıda alımı ve enerji dengesi üzerine görevleri vardır. Birçok emosyonel cevabın otonom ve endokrin sistemler aracılığı ile düzenlenmesini sağlar (38-42).

Hipotalamusun lezyonlarında sıvı alımı, şeker ve yağ metabolizması, vücut ısısının regülasyonu, uyku düzeni ve birçok endokrin fonksiyon ile ilgili otonomik mekanizmalarda bozukluk görülür. Hipotalamus, nispeten küçük bir yapı olduğu için, bu bölgenin lezyonları genellikle birkaç çekirdeği birden tutar. Buna bağlı olarak hipotalamusun lezyonlarında genellikle yukardaki fonksiyonların bir veya birkaç tanesi bir arada etkilenebilir (38-41).

3.EPİTALAMUS

Diencephalon'un üst kısmının arka tarafında bulunan epitalamus korpus kallosumun splenium kısmının altında, ventriculus tertius'un üst-arka duvarında ve talamusun dorsomedialinde yerleşmiştir. Epitalamus içerisinde hebenula, glandula pinealis, stria medullaris talami, kommissura posterior ve ventriculus tertius'un tela choroidea'sı yer alır.

Glandula Pinealis

Glandula pinealis (corpus pineale epiphysis cerebri), her iki kollikulus superior'un arasındaki çukurlukta ve orta hatta yer alan bir yapıdır. Glandula pinealis, pinelosit adı verilen hücreler ile bunların arasında yer alan glia hücrelerinden oluşmuştur.

Glandula pinealisten serotonin, melatonin ve norepinefrin gibi bazı biyojenik aminler salgılanır. Serotonin, pinelositlerden salgılanarak hücreler arası boşluğa verilir. Melatonin ise, bazı enzimlerin etkisi ile serotoninden sentezlenir. Sempatik stimülasyon ile artan melatonin sentezi, retina gelen ışık impulslarına bağlı olarak gün içerisinde ritmik dalgalanmalar gösterir. Buna göre gece artan melatonin sentezi, gündüz azalır (43-45).

4.SUBTALAMUS

Subtalamusun temelini oluşturan subtalamik çekirdek (korpus subtalamikum Luysi) küçük, eliptik bir yapıda mamillar cismin dorsolateralinde uzanır ve substansiya nigranın önünde yer alır. Başlangıçta subthalamus bölgesinde yer alan, ancak gelişim esnasında capsula interna'nın lifleri aracılığıyla göç eden globus pallidus da subthalamus yapısı olarak kabul edilebilir. Ayrıca birçok duysal lif demeti de bulunmaktadır. Ayrıca corpus striatumdan, frontal korteks (4.,6. alan), talamus ve retiküler formasyondan afferent lifler alır. Efferentleri globus pallidus ve substantia nigra'ya gider.

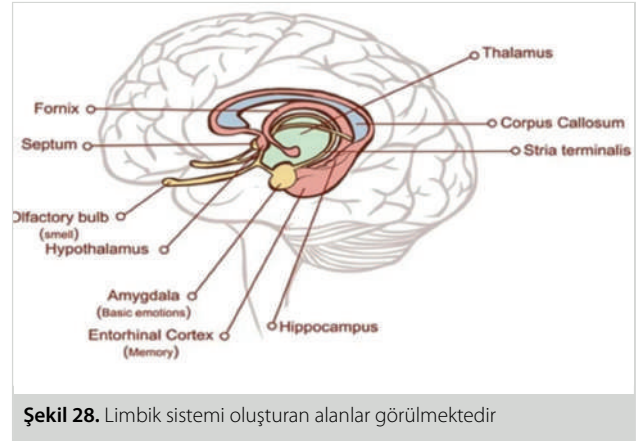
Subthalamus, motor yolların ara istasyonu olup ekstrapiramidal sistemde görev yapar. Fonksiyonel olarak, bazal çekirdekler kapsamındadır. Kas kontraksiyonunun kontrolünde rol oynayan bu çekirdeğin hasarında vücudun karşı yarısında hemiballismus (istem dışı ve ani, hızlı, şiddetli hareketler) oluşur (46-47).

LİMBİK SİSTEM

Anatomi

Her bir serebral hemisferin korteksinin kaynaklandığı veya ilişkide olduğu bir hat korpus kallozumla yüzyüzedir ve mezensefalonu çevreler. Bu yapıların yanında, singulat girusun istmusu ile spleniyumun arkasında birleşen singulat korteks ve hipokampal girus yer alır. Limbik sistem, limbik lob ve ilişkili olan entorinal ve

septal bölgeler, indisiyum griseum, amigdaloid kompleks ve mamillar cisim gibi yapılardan oluşur. (Şekil28)



Şekil 28. Limbik sistemi oluşturan alanlar görülmektedir

Amigdalin gri maddesi, çok fazla sayıda ve değişik çekirdeklerden oluşmuştur. Bu kompleksin afferent bağlantılarının büyük bir kısmının, olfaktör sistemden almaktadır. Bu yapının mediyal ve santral parçalan limbik sistem ve buradan köken alan striya terminalis ile ilişkilidir.

Entorinal korteks, allokorteks içinde multimodal asosiyasyon merkezi olarak tek başına, hafıza fonksiyonunu sağlayarak izokorteks ve allokorteks arasındaki en önemli bağlantıyı ve oluşturur. Entorinal bölge parahipokampal girusun yanında hipokampusun lateralinde yer alır (Brodmann'ın 28. bölgesi), ve rostral olarak amigdaloid komplekse bitişiktir. Hipokampal kortekse uyarılan geri göndererek nöronal devreyi tamamlar Hipokampus, Ammon'nun boynuzuna bağlı olarak limbik sistemin en önemli kısımlarından birini oluşturur (48-51).

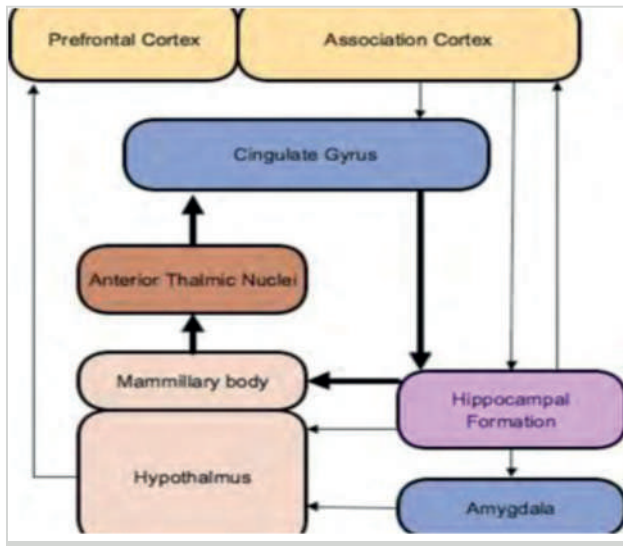
Hipokampus, Ammon'nun boynuzuna bağlı olarak limbik sistemin en önemli kısımlarından birini oluşturur. Korteksinin üç tabakası vardır; orta tabaka daha çok büyük piramidal hücrelerden oluşur. Ammon'nun boynuzu bütün beyinde en epileptoje-

nik bölge olarak bilinir. Bu bölgenin içinde veya yakın çevresindeki lezyonlar, küçük tümörler, enflamasyon bölgeleri, skar dokusu ve Ammon'nun boynuzunu dejenere etmeyen lezyonlar psikomotor ataklar nöbet benzeri durumlara ve elektroensefalografide senkronize deşarjlara neden olur. Ataklar diğer semptomların yanısıra, kısa absans veya rüyamsı durumlara, nöbet benzeri yabancılaşma hissine, makropsi veya mikropsi geçişlerine, dejavu deneyimlerine ve geçici depresyona neden olabilir. Bu durumlar olfaktör halüsinasyonlar veya çiğneme, yutkunma ve dudağın emilmesi gibi oral komponenti olan değişik tipte aura birlikte görülebilir. Epileptik deşarjlara, beyin diğer bölgelerine yayılarak jeneralize epileptik nöbetlere neden olması söz konusu olabilir

Limbik sistemden köken alan uyarılar singulat girus dışında anterior talamik çekirdek üzerinden ve hatta asosiyatif lifler aracılığıyla neokorteks üzerinden iletmektedir. Otonomik sistemden köken alan uyarılar orbitofrontal kortekse hipotalamus ve mediyal dorsal çekirdek üzerinden ulaşabilmektedir Duygusal coşkunluk otonomik bozukluklarla birlikte olabilir (sistemik kan basıncında artma, utançla yüzün kızarması, solukluk ve diğer semptom ve bulgular); bunun tam tersi olarak, otonomik bozukluklar duygusal ifadelerine neden olabilir (psikosomatikler). Bu reaksiyonların oluşmasına neden olan sürecin nasıl geliştiği henüz tam olarak ortaya konulamamıştır.

Limbik sistemde yer alan yapılar arasındaki yoğun bağlantıdan dolayı, 1937'de Papez duyguların, duygulanımın ve içgüdü-

sel davranışların afektif parçalarının anatomik karşılığı olarak değişik birimler arasındaki bir devreye karşılık gelen bir teori geliştirilmiştir (Papez devresi). Papez devresi, hippokampusdaki ammon boynuzundan köken alan uyarıları forniks yayı üzerinden mamillar cisime iletirler. Mamillar cisimden gelen mamillotalamik traktus anterior talamik çekirdeğe uyarıları iletir, burdan da talamosingulat radyasyo ile uyarıları singulat girusa iletir, singulat girusun singulumundan çıkan kısmen korpus kallozumu çevreleyen subkortikal asosiyasyon liflerine ve oradan posterior talamusun arkasından geçer ve liflerinin bir kısmını habenular çekirdeğe iletir. Buradan da kaudat çekirdek ve talamus arasındaki oluktan öne doğru ilerler. Foramen Monro'ya ulaştıktan sonra lifler bölünür, bir kısmı septal bölgeye ve kalanı da rostral hipotalamusa doğru ilerler. Amigdaloid kompleksin mezensefalon ve talamusa da bağlandığı düşünülmektedir Ayrıca her iki amigdaloid kompleks birbiriyile bağlantılıdır (48-51) (Şekil 29).



Şekil 29. Papez devresi kısaca özetlenmiştir

Amigdalın limbik parçasını deneysel olarak uyarılması, stria terminalisin aktivasyonu ile emosyonel patlamalara neden olmaktadır. Bu tip reaksiyonlar limbik sistemin diğer parçaları uyarıldığı zaman oluşmazlar. Limbik sistem ifade etme, duyguların oluşumu, karakter ve içgüdüsel davranışların mekanizmalarının devresidir.

Psikomotor epilepsisi olan hastalarda her iki temporal lob, Ammon boynuzları dahil olmak üzere kesilmiştir. Hastaların nöbetleri geçmiştir ancak girişim kaybı, içgüdüsel inhibisyonun kalktığı kişilik değişikliği, patolojik olarak kolay kontrol edilebilirliği ve çabuk etkilenebilirliğin olduğu şiddetli psikik değişiklikler görülmüştür.

Amnestik sendrom, geçici kardiyak arrest, suda boğulmak, bağırsak düğümlenmesi, glottisin akut ödeminde veya karbonmonoksit zehirlenmesinde gelişen geçici serebral anoksi veya hipoksi nedeniyle oluşabilir. Bu amnestik durum mamillar cisimler ve Ammon boynuzlarının harabiyetine bağlı olabilir. Alzheimer hastalığında dejeneratif bir sürece bağlı olarak gözlenen bu yapılarıdaki (mamiller cisim ve Ammon boynuzu) lezyon, diğer nedenlerden farklı olarak daha hızlı bir bellek kaybına neden olur.

Singulat girusun bilateral ekstirpasyonu; insiyatif kaybı, duygulanımda donukluk ve inhibisyonda kayıp ile kliniğe yansır. Buna rağmen ezberleme fonksiyonu sağlam kalır. Bunlar ve benzer gözlemler yeni bilgilerin ezberlenmesi ve depolanması hipokampus- forniks mamillar cisimlerden oluşan sistemin sağlam olmasını gerektirir.

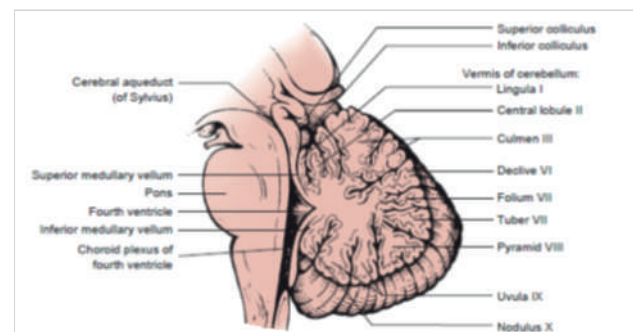
Kısacası limbik sistemin fonksiyonları arasında bellek oluşumu ve depolanması, öğrenme, emosyonel cevap, davranış, agresyon, koku, otonomik tutulum, seksüel aktivite, saldırılara defansif postürler hormonal sekresyon, ağrı ve haz duygusu yer almaktadır (48-50).

F. SEREBELLUM

Anatomi

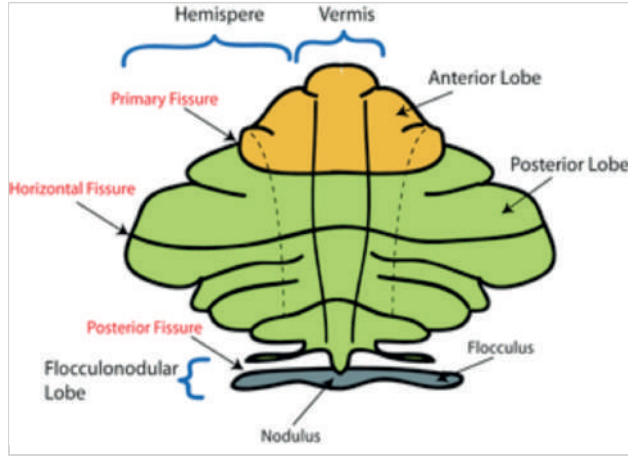
Serebellum ve beyin sapı posterior fossada yer alır, tavanım serebellumu serebrumdan ayıran tentorium oluşturur. Beyinsapındaki her yapının serebellumla bağlantısı serebellar pedüncül çiftleriyle olur. Bunlar mezensefalon düzeyinde süperior serebellar pedüncüller, pons düzeyinde orta serebellar pedüncüller ve medulla oblongata düzeyinde inferior serebellar pedüncüllerdir

Serebrumun aksine, serebellar yapıda birbirine paralel, aynı ufaklıkta, oldukça dar sulkuslarla ayrılan folyolar olduğu için, serebellumun oldukça karışık görünümü bir yüzeyi vardır. çok sayıda folyo bir araya gelerek, daha derin fissürlerle ayrılan alt bölümler oluşturur. Vermiform görünümü nedeniyle vermis adı verilen kortikal bölüm, serebellar hemisferleri birbirine bağlayan, sagittal kesitte hemen hemen dikey bir yapıdır. Devamlılığı, sadece ventralde dördüncü ventrikül tarafından kesilir. Vermisin buradaki rostral ucuna lingula, ventrikül sınırındaki kaudal ucuna nodulus adı verilir. Nodulusun korteksi iki yana uzanarak karakteristik görünümü flokkulus'ları oluşturur; flokkuluslar inferior ve orta serebellar pedüncüllerin kaudolateralinde yerleşmiştir. Onlardan dördüncü ventrikülün lateral resesleriyle ayrılır. Bu resesler foramen Luschka yoluyla pontoserebellar köşedeki subaraknoid aralıkla ilişkidir. Foramenlerin bulunduğu bölgede koroid pleksuslar minik bir buketeye benzeyen bir çıkıntı yapar (bochdalek'in çiçek sepeti) (52-59). Serebellum anatomisi ana hatlarıyla gösterilmiştir (Dikey kesitte) (Şekil 30).



Şekil 30. Serebellum anatomisi ana hatlarıyla gösterilmiştir (Dikey kesitte)

Serebellum, kendi içerisinde tekrar alt bölümlere ayrılabilen ve vermis'e bağlanan iki simetrik hemisfere ayrılır Serebellumun lobları şekilde gösterilmiştir (Şekil 31).



Şekil 31. Serebellumun lobları gösterilmiştir

Serebellumun Filogenetiği

Serebellumu filogenetik olarak üç büyük alt bölüme ayrılmaktadır

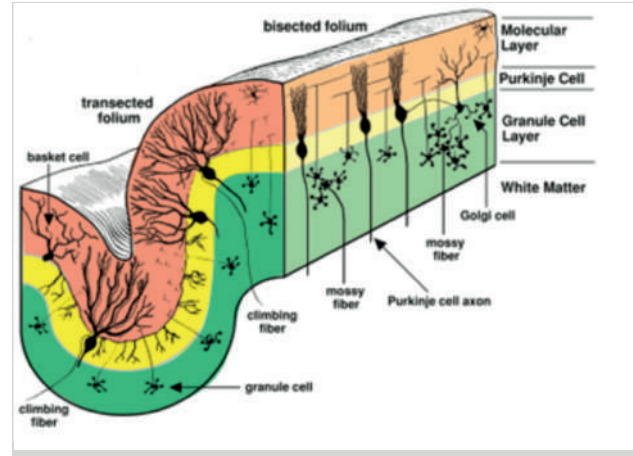
1. Arkiserebellum (flokulonodüler lob- vestibuloserebellum): Vermisin flokkulonodüler loblarından oluşan bu bölüm serebellumun filogenetik olarak en eski kısmıdır. Flokkulonodüler lob vestibüler sistemle ve denge ile ilgilidir
2. Paleoserebellum: Primer fissürün rostralindeki anterior lobdan ibarettir; anterior lob, vermise ait lingula, santral lobül ve kulmen'i, iki taraftaki komşu paravermian bölgeleri, alt vermise ait piramis ve uvula'yı, paraflokkulus'u ve serebellar tonsilleri kapsar. Paleoserebellum afferent impulslarının büyük kısmını spinoserebellar yollardan alır. Yüzme ve yürüme gibi çalıştırıcı hareketlerle ilgili bölümdür.
3. Neoserebellum: Posterior lob da denilen bu bölüm hemisferlerin vermise ile primer fissür ve posterolateral fissür arasında kalan kısmıdır. İnce hareketlerin koordinasyonu ile ilgilidir (52-54).

Serebellum ve Histolojisi:

Serebellar korteksin sadece üç tabakası vardır:

1. Moleküler tabakası
2. Purkinje hücreleri tabakası
3. Granüler tabakası

Ayrıca serebellar korteks beş tip hücre mevcuttur. Satelit, basket, purkinje, golgi hücreleri inhibitör özellikle iken, granül hücresi eksitator (glutamat) özelliktedir (52-55) (Şekil 32).



Şekil 32. Serebellumun histolojik yapısı

Moleküler tabakada, küçük nöron serpintileri (stellat hücreler ve basket hücreleri), çeşitli tiplerdeki hücrelerin, özellikle Purkinje hücrelerinin dendrit ağaçları ve büyük kısmı granüler tabakadaki çok ufak granül hücrelerinden gelen çok sayıda ince akson bulunur. Purkinje hücreleri tabakası, sadece, bu hücrelerin iki yana doğru tek sıra oluşturan oldukça iri gövdelerini, yani perikaryonlarını içerir. Granüler tabakadaki granül hücreleri ise lenfosit benzeri olarak yerleşmişlerdir. Aralarında dağınık olarak, Golgi tip II hücreleri adı verilen az sayıda iri nöronlar bulunur. Granül hücrelerinin miyelinsiz aksonları, serebellar folyoların sadece longitudinal eksenine paralel bir seyirle moleküler tabakaya çıkar. Purkinje ve sepet hücrelerinin aksonları ise, sadece her foliumun longitudinal eksenine dik bir düzlemde, başka bir deyişle vermise paralel olarak uzanır

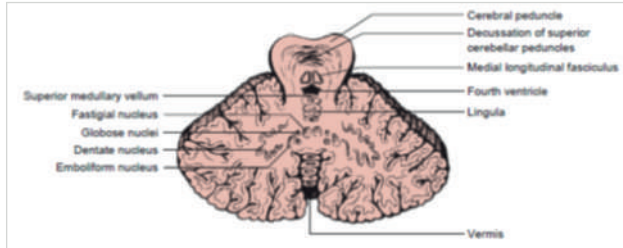
Purkinje hücreleri esas çıkış yolu olup, serebellar korteksten dışarı efferent impuls taşıyabilen tek serebellar nöronlardır. Aksonları, her hücrenin bazal kısmından çıkıp granüler tabakadan geçerek derin serebellar çekirdeklere gider.

Dendritlerine, santral sinir sisteminin çeşitli kısımlarından kapsamlı bilgi gelir. Bilgilerin bir kısmı direkt olarak, bir kısmı indirekt olarak aktarma duraklarından gelir. Bunların bir kısmı stimüle edici, bir kısmı ise inhibe edicidir. Bu liflerin tırmanan lifler (climbing), yosunsu lifler (mossy), sepet lifleri (basket) ve paralel lifler gibi adları vardır.

Yosunsu lifler, hemen sadece medulla spinalisten, vestibüler ve pontin çekirdeklerden, aracı olarak kullandıkları granüler tabakadaki granül hücrelerine impuls taşır. Tırmanan lifler, inferior oliv çekirdeklerden direkt olarak Purkinje hücrelerinin dendritlerine impuls taşırlar (52-54).

Serebellumun çekirdekleri

Serebellum, serebellar korteks ve bunun altında bulunan serebellar beyaz cevher tabakalarından oluşur. Dört çift derin serebellar nukleus dördüncü ventrikülün yukarısında, serebellumun beyaz cevheri içerisinde yer alır (çünkü bu nukleuslar ventrikülün tavanında uzanırlar ve bazen çatı nukleuslar olarak bilinirler). Bu nukleus'lar (mediadan laterale doğru) **nukleus fastigi**, **nukleus globosus**, **nukleus emboliformis** ve **nukleus dentatus** olarak adlandırılır (52-54,59) (Şekil 33).



Şekil 33. Serebellumun (derin yapıdaki) nükleusları görülmektedir

İlk üç çekirdek dördüncü ventrikülün tavanında yerleşmiştir. **Fastigial nükleus** fastigiumun (latince tavan, çatı) yan duyarındadır. Serebellar çekirdeklerin filogenetik olarak en eskisidir; afferentlerini arkiserebellumdan, daha özgül olarak flokkülonodüler lobdan ve ilave olarak vermisten alır. Efferentlerini inferior serebellar pedüncül yoluyla fastigiobülber (serebellobülber) traktusla vestibüler çekirdeklere gönderir. Fastigial nükleustan çıkan çok sayıda lif serebellumun karşı tarafına geçerek, kontralateral süperior serebellar pedüncülün etrafında dönerek retiküler formasyona ve vestibüler çekirdeklere ulaşır.

Globoz ve emboliform nükleuslar fastigial nükleusun biraz lateralinde yerleşmiştir. Bu çekirdekler paleoserebellumun paravermian bölgesinden afferent alır. Efferentlerini süperior serebellar pedüncül yoluyla kontralateral nükleus rubere gönderirler

Dentat nükleus serebellar çekirdeklerin en irisidir ve serebellar hemisferin ak maddesinin merkezinde yerleşmiştir. Tüm neoserebellar kortekste ve paleoserebellar korteks kısımlarındaki Purkinje hücrelerinden afferent alır. Efferentleri süperior serebellar pedüncülden geçerek pontomezensefalik sınırdan çaprazlaşır ve kontralateral nükleus ruberde ve talamusun ventrolateral nükleusunda sonlanır. Talamik lifler primer motor kortekse (4,ve 6. Brodmann alanlarına) projekte olur (52-54).

Serebellar Pedinküller

Serebellar pedinküllerin superioru (brachium conjunctivum) mezensefalon, mediusu (orta) (brachium pontis) pons, inferioru (restiform cisim) medulla ve spinal kord ile bağlantıyı sağlamaktadır

Inferior serebellar pedinkül içinden geçen lifler arasında, olivoserebellar traktus, posterior spinoserebellaris traktus, kuneoserebellaris traktus retiküler formasyondan gelen lifler, flokkülonodüler lobda sonlanan lifler yer almaktadır. Pedunculus serebellaris inferior aynı zamanda nükleus vestibulares'den gelen afferent liflerle birlikte siniri ve vestibular nükleus'lara giden efferent lifleri de içerir.

Orta serebellar pedinkül (brakium pontis) esasen, çaprazlaşmış pontoserebellar lif- lerinden ibarettir. Bu lifler, kortikopontin traktus liflerinin ulaştığı ikinci nöronları içeren pons çekirdeklerinden köken alan liflerdir.

Süperior serebellar pedüncül (brakium conjunctivum) dentat, globosus, emboliform ve fastigial nükleuslardaki nöronlardan köken alan efferent lifler içerir. Bu lifler kontralateral nükleus rubere, talamusun ventrolateral ve sentromediyen nükleuslarına ve beyin sapı retiküler formasyonuna projekte olurlar. Traktus spinoserebellaris anterior' den gelen afferent lifler de serebellum'a bu peduncül aracılığıyla girer.

Serebelluma giren tüm impulslar serebellar kortekste veya kollateraller aracılığıyla serebellar çekirdeklere sonlanır. Bu afferentler serebral korteksten, beyin sapından (vestibüler çekirdekler,

retiküler formasyon, inferior oliva, aksesuar kuneat nükleus) ve medulla spinalisten köken alır.

Postsinaptik talamokortikal lifler de, kortikopontin liflerin kaynaklandığı serebral kortekse projekte olur. Bu devre, serebral korteksten pons çekirdeklerine, oradan serebellar kortekse ve dentat nükleusa gider, sonra oradan talamus üzerinden serebral kortekse geri döner.

Guillain- Mollaret üçgeni: Bu devre nükleus ruberden sentral tegmental traktus ile inferior olivaya, oradan serebellar kortekse, dentat nükleusa gider ve sonra nükleus rubere geri döner (52,53,59).

Serebellar Sistem Anatomisi ve Denge Sistemi

Denge belirtilen refleks halkasıyla sürdürülür. Labirentten köken alan impulslar direkt ve indirekt yollarla vestibüler nükleuslara, oradan arkiserebelluma gelip sonra fastigial nükleusa gider; buradan çıkan efferent impulslar lateral vestibüler nükleusa (Deiters) ve retiküler formasyona geri döner. Vestibülospinal ve retikülospinal traktuslarla ve medial longitudinal fasiküllerle impulslar ön boynuz hücrelerine giderek aktivitelerini ayarlar. Bu sistemin zedelenmesi nistagmusa yol açabilir, fakat diğer serebellar belirtiler bulgular oluşmaz.

Paleoserebellum'a anterior ve posterior spinoserebellar traktuslarla medulla spinalisten ve kuneoserebellar traktusla aksesuar kuneat nükleustan afferentler gelir. Paleoserebellumdan çıkan efferentler antigravite kaslarının aktivitesini değiştirip ayarlar. Ayaktayken ya da hareket ederken dengenin sürdürülmesi için kas tonusunun gereken şiddette olmasını sağlar. Spinal impulslar paleoserebellum korteksine somatotopik olarak projekte olur, her serebellar hemisferde vücudun ipsilateral yarısını temsil edilir. Paravermian bölgelerin korteksi emboliform ve globosus nükleuslara, vermisin korteksi fastigial nükleusa projekte olur.

Serebellar çekirdeklerin asandan impulsları talamusun sentromediyen nükleusuna da projekte olur ve oradan kaudat nükleus ve putamene giderek ekstrapiramidal sistemi etkiler. İskelet kaslarının tonusunun kontrolünü ve normal duruş ve yürüyüşe hizmet eden agonist ve antagonist kas gruplarının sinerjisinin koordine edilmesini, arkiserebellum ve paleoserebellumun birlikte çalışması sağlar. Paleoserebellum lezyonlarında trunkal ataksi ortaya çıkar.

Neoserebellum serebral korteksin pek çok bölgesinden, özellikle Brodmann 4 ve 6 motor alanlardan kortikopontoserebellar yollarla indirekt afferent impulslar alır. Ayrıca neoserebelluma, santral tegmental traktuslarla nükleus ruberlerden impuls alan inferior olivalardan çok sayıda lif (olivoserebellar traktuslar) gelir. Planlı her hareketin her aşamasında serebelluma bilgi ulaşır. Serebellum, ekstrapiramidal motor impulsları inhibe ederek, bu hareketleri ayarlar ve düzeltir (52-55).

Serebellumun Bağlantıları

A.Serebellar Afferent Lifler

a. Serebral Korteksten Gelen Serebellar Afferent Lifler

Serebral korteks üç yolla serebelluma bilgi gönderir.

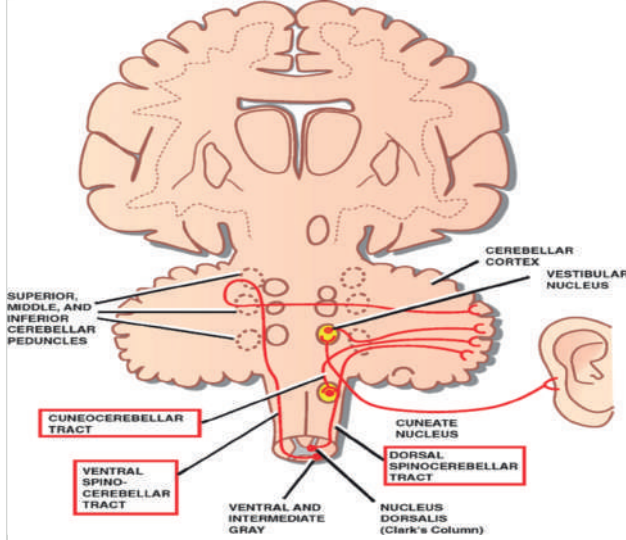
- 1.Traktus kortikopontoserebellaris
- 2.Traktus serebroolivosebellaris
3. Traktus serebroretikulosebellaris

b. Medulla Spinalisten Gelen Serebellar Afferent Lifler

Her iki spinoserebellar traktusta, kas içiği, golgi tendon organı ve basınç reseptörü gibi periferik reseptörlerden

proprioseptif impulslar getirir (52-55).

1. Traktus spinoserebellar posterior, kas içciklerinin impulslarını taşımaktadır.
2. Traktus spinoserebellar anterior, Golgi tendon organından doğan impulslarını taşımaktadır
3. Traktus kuneoserebellaris (Şekil 34)



Şekil 34. Medulla spinalisten gelen serebellar afferent lifler gösterilmiştir

B. Serebellar Efferent Lifler

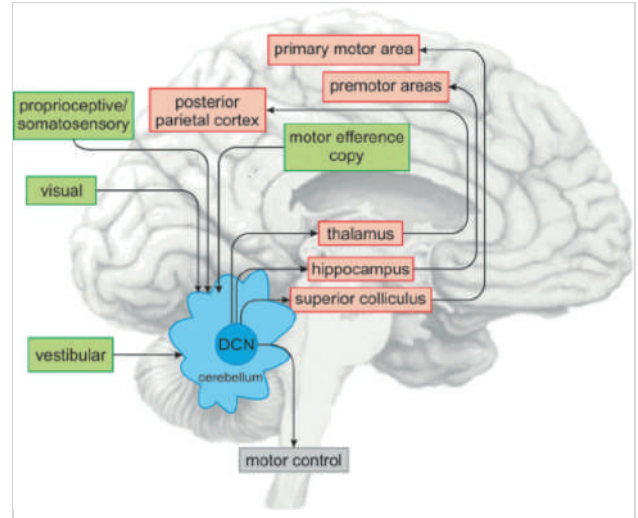
1. Globos emboliformis rubral yol
2. Dentotalamik yol
3. Fastigial vestibular yol
4. Fastigial retiküler yol

Serebellar Sistem ve Kliniği

Serebellum santral sinir sisteminin orkestra şefi gibidir. Serebellum, düzenleyici ve geri bildirimli kompleks mekanizmalarla, dengenin ve kas tonusunun devam ettirilmesini sağlayan bir koordinasyon merkezi gibi çalışır. Ayrıca somatik motor sistemin farklı, becerikli hareketler yapabildiğini sağlar. Serebellumun, duysal girdilerini sınavarak ve koordine ederek ve motor çıktılarını uygun şekilde değiştirerek bir bilgisayar gibi fonksiyon gördüğü düşünülmektedir (53,54) (Şekil 35).

Serebellumun görevleri arasında; istemli ve ince motor hareketlerde planlama, zamanlama ve koordinasyon, denge, vestibulo-oküler reflekslerin ve postürün sağlanması, kas tonusunun düzenlenmesi, motor öğrenme, konuşmanın artikülasyonu, kognisyonun düzenlenmesinde rolü vardır.

Hayvan deneylerinde özgül fonksiyonel defisitlerin belli serebellar lezyonlarla bağlantılı olduğu gösterilmiştir. Fakat hastalık durumlarında böyle bağlantılar pek kurulamaz. Serebellum, her hareket sırasında dengeyi ve kas tonusunu sürdürmek ya da posturu korumak için, istemli veya istemsiz her hareketin düzgünlüğünü, koordinasyonunu ve doğruluğunu sağlamak için daima bir bütün olarak çalışmaktadır.



Şekil 35. Serebellumun serebrum içindeki organlarla olan bağlantı-Bilgisayar Şeması

Serebellar sistem patolojilerinde öncelikle ataksi aklımıza gelmelidir. Serebellar ataksinin özelliklerine bakıldığında; ayaklar birleştirildiğinde ayakta durmada zorluk ve sallanma hareketi oluşmaktadır. Bu yüzden ayaklarını açarak durma ihtiyacı duyulur. Bunun yanısıra lateropulsiyon yani gövde de bir tarafa devrilme de görülmektedir. Bu hastalarda vertigodan ziyade sersemlik ve/veya dengesizlik hissi ön plandadır. Yürüme değerlendirildiğinde ise geniş tabanlı, düzensiz adımlarla ve sendeleyerek, güvensiz, sarhoşvari yürüme görülmektedir. Hareket hızında bozulma söz konusudur. Koordinasyon bozukluğu ve tremor nedeniyle ekstremitelerde ataksi de görülür. Yazı yazma gibi ince işlemlerde beceriksizlik de eşlik edebilmektedir. Konuşmada yavaşlama, kelimelerin çıkarılmasında bozukluk, artikülasyon bozukluğu, kekeleme, duraklama, vurgulama ve tonlama bozuklukları görülmektedir. Agonist ve antagonist kaslar arasında resiprokal innervasyon (disdiadokokinezi) vardır. Çünkü serebellum amaçlanan hareketi yansıtan iç sinyallerle gerçek hareketi yansıtan dış sinyalleri kıyaslar ve hataları denetleyip düzeltici sinyaller gönderir

Serebellar sistem muayene bulgularını maddeler halinde özetlersek;

1. Ataksi: Bu ataksi ekstremiteleri, özellikle ekstremitelerde distallerini tutar ve, yürüyüş ve duruşta lezyon tarafına doğru deviyasyonla nitelidir.
2. Dismetri: Mesafeyi doğru olarak ayarlayamama, bunun sonucunda hareketin hedefe varmadan durdurulması veya hedefi geçmesidir. (hipometri veya hipermetri). Bir ekstremiteyi belli bir mesafede doğru bir noktaya yerleştirme bozukluğuyla karakterize olan durum kabaca dismetri (örneğin, parmağı buruna dokundurmak) olarak adlandırılır
3. Asinerji: Hareketlerin doğru yapılması için gerekli kas innervasyonunda koordinasyon kaybıdır. Bireysel kas grupları bağımsız olarak fonksiyon görür ve uyumlu kompleks hareket yapıları yapılamaz (hareketin dekompozisyonu).
4. Disdiadokokinezi (adiadokokinezi): Agonist ve antagonist kasların alması hareketleri ardarda hızlı bir şekilde yapılamaz. Karmaşık hareketler (alternating movements), örneğin ellerin hızlı pronasyon ve supinasyonu, yavaş, duraksamalı ve aritiktir. Hasta aynı zamanda bir, hızlıca hareket değiştirme veya başarılı hareketleri yapamama ya da yaparken zorlanma bozukluğu ile karakterizedir.
5. İntensiyon tremoru: Bir hedefi işaret ederken açığa çıkan aksiyon tremorudur. El veya ayak parmağı hedefe yaklaşırken daha şiddetlenir. Bu tremor genellikle dentat nükleus ya da superior serebellar pedünlül hasarında görülür,

6. Rebound fenomeni: Agonist ve antagonist kasların normal kontrollerinin kaybıdır. Kas tonusunu derhal uygun şekilde değiştirememesi nedeniyle ortaya çıkar. Örneğin hasta, hekimin eliyle baskı yaptığı kolunu, hekim elini çektiğinde hemen gevşetemez ve kontrolsüz olarak çarpma hareketi yapar.
7. Hipotoni: Tonik innervasyondaki bozukluğa bağlı olarak ipsilateral kaslarda gevşeklik ve çabuk yorulma (asteni) görülür. Derin tendon refleksi pandülerdir.
8. Dizartri (scanning speech): Konuşma kaslarının asinerjisi nedeniyle yavaş, duraksamalı, heceleri birbirine iyi ekleyemeden ve bazı heceleri uygunsuz vurgulayarak patlayıcı seslerle konuşmadır.
9. Ağırılığı ayırt edememe: Serebellar lezyon tarafındaki elde bulunan nesnelerin daha hafifmiş gibi algılanmasıdır. Bu fenomen muhtemelen ipsilateral hipotoni ve asteni ile ilgilidir.

Serebellar lezyonların lokalizasyonunu şu nedenler karmaşık hale getirir:

1. Serebellumun sadece bir fonksiyonel alanına özgü lezyonlar nadirdir.
2. Örneğin benign natürde tümörler gibi yavaş ilerleyen lezyonlarda, kalan serebellar parankimin hasarlı bölgeyi kompanse etme yetisi nedeniyle, pek az klinik belirtiyi ortaya çıkar, hatta kimi zaman hiç çıkmaz.
3. Derin serebellar çekirdeklerin hasara uğraması durumunda fonksiyonel kompanse ve düzelleme olasılığı azalmakla birlikte, diğer beyin bölgelerinin de serebellar fonksiyonel defisitleri kompanse etme yetisi vardır (53,54).

Klinik İlişkiler ve Lokalizasyon

Bazı lezyonlar serebellum'un özellikle bir alt bölümünde sınırlıdır. Örneğin, vestibuloserebellum'un lezyonları (flokulus, nodulus ve vermis'in kaudali) sabit olmayan yürüme ve ayakta durma hareketleri ile karakterize olan denge bozukluğuna sebep olur. Nistagmus da görülebilir. Bu tip lezyonlar sıklıkla orta hat yapılarını tuttuğundan dolayı; bilateral bulgulara neden olur.

Genelde, serebellum'un tek taraflı lezyonları lezyonun bulunduğu tarafla nörolojik bulgulara yol açmaktadır. Paleoserebellum ve neoserebellum'un lezyonları genellikle bir serebellar hemisferin bir bölümünü tutar ve serebellar lezyonun bulunduğu tarafta ekstremitelerde hareketlerinde beceriksizlikler (ataksi) ortaya çıkarır. Serebellar sistemde lezyonun yeri ile klinik bulguların ilişkisi Tablo 6'da özetlenmiştir (Tablo 6).

SEREBELLAR LEZYON	KLİNİK
Flokkulonodüler lob (Archicerebellum)	Göz hareket bozuklukları: Nistagmus Postural ve yürüme bozukluğu
Orta bölüm (Vermis; paleocerebellum)	Trunkal ve yürüme ataksisi
Hemisferler (Neocerebellum)	Ekstremitelerde ataksisi: dismetri, disdiadokokinezi, intansiyonel tremor Dizartri (serebellar dizartri) Hipotoni

Patolojik olgunun çeşitliliği serebellum'u etkileyebilir. Tümörler (özellikle astrositoma) ve hipertansif hemorajiler, ve serebellar infarktlar serebellar bozukluklara neden olabilir ve alttaki dördüncü ventriküle baskı yapabilir ki, bu yüzden acil beyin cerrahisi olgusu olan hidrosefali ortaya çıkar.

Herniasyon Bulguları

Serebellumun kulmen ve etrafındaki dokuların yukarı doğru supratentoriyel bölgeye şift yapmasına yol açar. Böyle bir kitle mezensefalonu ventrale doğru bazal sisternaya iter. Bu posterior herniasyonda okülomotor sinirler tehlike altında değildir; bu nedenle, sinirlerin basılmasıyla ortaya çıkan, pupil değişiklikleri görülmez. Fakat özellikle pons tegmentumu bası altında kalırsa diğer göz hareketi bozuklukları görülebilir. Erken bir bilinç bozukluğu ve deserebrasyon rijiditesi olmaz. Piramidal bulgular mevcut olabilir ve bunun nedeni serebellar tonsillerin foramen magnumdan herniasyonu olabilir.

Tonsiller foramen magnumun posterior kısımına şift yaparsa, medulla oblongatayı foramen magnumun ventral kısmına bastırır ve piramitlerin lokal bası altında kalmasına yol açar. Serebellar lezyonun ipsilateralindeki piramit diğerinden daha fazla bası altında kalabilir ve bu da motor bulguların asimetric olmasına neden olur. Ayrıca vücudun bir veya her iki tarafında hipoestezi veya anestezi olabilir. Hematom gibi akut serebellar lezyonlarda büyük bir solunum felci tehlikesi vardır. Mezensefalon basısındaki solunum yetersizliğinin aksine, medulla oblongata kökenli solunum durması anidir ve beklenmedik bir anda olur. Solunum yetmezliği başlayınca kadar hasta cevap verebilir durumda ve bilinci açık olabilir. Tentoriyel ve foramen magnum herniasyonlarında lomber ponsiyon son derece risklidir, hızlı ve fatal bir kötüleşmeyi tetikleyebilir (52-56).

Fonksiyonları

Arkiserebellum, vestibüler sistemden başın uzaydaki konumu hakkında ve semisirküler kanallardaki reseptörlerden kinetik impulslarla başın hareketleri hakkında bilgi alır. Bu erken mesajlar, serebellumun spinal motor impulsları her an sinerjik olarak ayarlayarak, gövdenin konumuna ve hareketine bakmaksızın dengeyi korumasını sağlar.

Flokkulonodüler lob hasarı denge bozukluğuna, ayakta dengeli duramamaya (astazi) ve dengeli yürüyememeye (abazi) neden olur. Yürüyüş, bir sarhoşun dengesiz yürümesi gibi, geniş tabanlı ve yalpalamak hale gelir (trunkal ataksi). Ataksi, posterior traktus yüzüne bağlı ataksinin aksine, gözler kapatıldığında artmaz. Çünkü serebellar ataksi, bilinç düzeyine çıkan proprioseptif duyunun anormal azalmasına değil, kas gruplarının asinerji adı verilen koordineli çalışmaya bağlıdır (flokkulonodüler sendrom).

Nodulus hasarı vestibüler fonksiyonun kalorik ve rotasyon testlerine tepkisini yok eder. Nodulus ve uvulanın bir kısmı çıkarılan hastaları artık vasıta tutmaz. Aynı fonksiyon kaybı flokkulonodüler loba gelen ya da oradan çıkan yolların kesilmesinde de görülür (52-56,59).

KAYNAKLAR

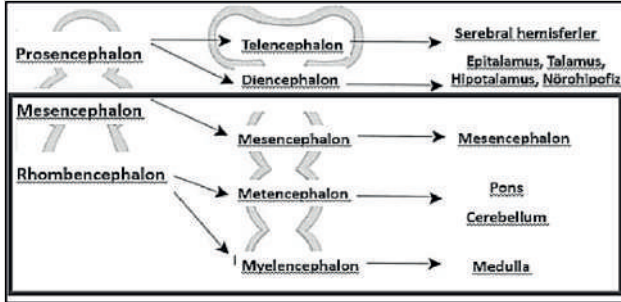
1. Korrelatif Nöroanatom, Stephen G.Waxman, Editör: Prof. Dr. Mehmet Yıldırım, 2002, ISBN:975- 420-117- 6; Kranium sayfa 161-167
2. Fonksiyonel Nöroanatom, Prof. Dr. Doğan Taner, Şubat 1998, ISBN: 975- 7064- 05- 7; Beyin Ve Medulla Spinalis Zarları (Meninges) sayfa 14-25
3. Nöroloji Tanıda Lokalizasyon (Anatomi, Fizyoloji, Bulgular, Belirtiler); Peter Duus, 2001, ISBN: 975- 7477- 93- 1; Meninksler sayfa 239-242
4. Nöroanatom, Werner Kahle, Micheal Frotscher, Editör: Prof. Dr. Cem Kopuz; 2013, ISBN: 978- 605- 4499- 53-3; Meninges sayfa 290
5. Korrelatif Nöroanatom, Stephen G.Waxman, Editör: Prof. Dr. Mehmet Yıldırım, 2002, ISBN:975- 420-117- 6; Ventriküler ve Beyin Örtüleri sayfa 153-168
6. Fonksiyonel Nöroanatom, Prof. Dr. Doğan Taner, Şubat 1998, ISBN: 975- 7064- 05- 7; Ventriküler Sistem Ve Liquor Cerebrospinalis sayfa 26-33

7. Nöroloji Tanıda Lokalizasyon (Anatomi, Fizyoloji, Bulgular, Belirtiler); Peter Duus, 2001, ISBN: 975- 7477- 93- 1; Ventriküller sayfa 243
8. Klinik Nöroanatomi, Richard S. Snel, Editör: Prof. Dr. Mehmet Yıldırım, 2016, ISBN: 978- 975- 420- 843- 6; Ventrikül Sistemi sayfa 445-457
9. Klinik Nöroanatomi, Richard S. Snel, Editör: Prof. Dr. Mehmet Yıldırım, 2016, ISBN: 978- 975- 420- 843- 6; Serebrospinal Sıvı sayfa 458-465
10. Nöroloji Tanıda Lokalizasyon (Anatomi, Fizyoloji, Bulgular, Belirtiler); Peter Duus, 2001, ISBN: 975- 7477- 93- 1; Beyin Omurilik Sıvısı sayfa 244-247
11. Nöroanatomi, Werner Kahle, Micheal Frotscher, Editör: Prof. Dr. Cem Kopuz, 2013, ISBN: 978- 605- 4499- 53-3; Serebrospinal Sıvı Boşlukları sayfa 282-289
12. Fonksiyonel Nöroanatomi, Prof. Dr. Doğan Taner, Şubat 1998, ISBN: 975- 7064-05- 7; Telencephalon sayfa 248-281
13. Nöroloji Tanıda Lokalizasyon (Anatomi, Fizyoloji, Bulgular, Belirtiler); Peter Duus, 2001, ISBN: 975- 7477- 93- 1; Telensefalon veya Serebral Korteks sayfa 256-296
14. Nöroanatomi, Werner Kahle, Micheal Frotscher, Editör: Prof. Dr. Cem Kopuz, 2013, ISBN: 978- 605- 4499- 53-3; Telencephalon sayfa 207-267
15. Dejong Nörolojik Muayene, William W. Campbell, Editör: Levent Ertuğrul İnan, 2018, ISBN: 978-975-277-718-7; Serebral Korteks Fonksiyonları ve Bölgesel Serebral Tanı sayfa 65-74
16. Dejong Nörolojik Muayene, William W. Campbell, Editör: Levent Ertuğrul İnan, 2018, ISBN: 978-975-277-718-7; Serebral Duysal Fonksiyonlar sayfa 541-595
17. Klinik Nöroanatomi, Richard S. Snel, Editör: Prof. Dr. Mehmet Yıldırım, 2016, ISBN: 978- 975- 420- 843- 6; Serebral Korteksin Yapısı ve Fonksiyonları Lokalizasyonu sayfa 284-300
18. Localization in Clinical Neurology Paul W Brazis Sixth Edition 2021, ISBN:10.1-60913-281-5 The Localization Of Lesions Affecting The Cerebral Hemispheres page 494-555
19. Klinik Nöroanatomi, Richard S. Snel, Editör: Prof. Dr. Mehmet Yıldırım, 2016, ISBN: 978- 975- 420- 843- 6; Cerebrum sayfa 251-270
20. Korrelatif Nöroanatomi, Stephen G.Waxman, Editör: Prof. Dr. Mehmet Yıldırım, 2002, ISBN:975- 420-117- 6; Serebral Hemisferler sayfa-135-152
21. Dejong Nörolojik Muayene, William W. Campbell, Editör: Levent Ertuğrul İnan, 2018, ISBN: 978-975-277-718-7; Kortikospinal (Piramidal) Seviye sayfa 389-398
22. Neuroanatomy, William Demyer, 1998, ISBN: 977- 269- 1; The Cerebrum page 323-357
23. Fonksiyonel Nöroanatomi, Prof. Dr. Doğan Taner, Şubat 1998, ISBN: 975- 7064- 05- 7; Bazal Gangliyonlar (Nuclei basales) sayfa 170-178
24. Nöroloji Tanıda Lokalizasyon (Anatomi, Fizyoloji, Bulgular, Belirtiler); Peter Duus, 2001, ISBN: 975- 7477- 93- 1; Bazal Gangliyonlar ve Ekstrapiramidal Sistem sayfa 225-236
25. Korrelatif Nöroanatomi, Stephen G.Waxman, Editör: Prof. Dr. Mehmet Yıldırım, 2002, ISBN:975- 420-117- 6; Bazal gangliyonlar sayfa 189-202
26. Klinik Nöroanatomi, Richard S. Snel, Editör: Prof. Dr. Mehmet Yıldırım, 2016, ISBN: 978- 975- 420- 843- 6; Bazal Çekirdekler (Nuclei Basales, Bazal Çekirdekler) ve Bağlantıları sayfa 316-322
27. Dejong Nörolojik Muayene, William W. Campbell, Editör: Levent Ertuğrul İnan, 2018, ISBN: 978-975-277-718-7; Ekstrapiramidal Düzey sayfa 399-410
28. Neuroanatomy, William Demyer, 1998, ISBN: 977- 269- 1; The Basal Motor System and Its Relatiom to the Pyramidal System page 273-290
29. Dejong Nörolojik Muayene, William W. Campbell, Editör: Levent Ertuğrul İnan, 2018, ISBN: 978-975-277-718-7; Hareket Bozuklukları sayfa 485-512
30. Localization in Clinical Neurology Paul W Brazis Sixth Edition 2021, ISBN:10.1-60913-281-5 Basal Ganglia page 455-493
31. Fonksiyonel Nöroanatomi, Prof. Dr. Doğan Taner, Şubat 1998, ISBN: 975- 7064- 05- 7; Diencephalon sayfa 179-205
32. Korrelatif Nöroanatomi, Stephen G.Waxman, Editör: Prof. Dr. Mehmet Yıldırım, 2002, ISBN:975- 420-117- 6; Diencephalon sayfa 123-134
33. Nöroloji Tanıda Lokalizasyon (Anatomi, Fizyoloji, Bulgular, Belirtiler); Peter Duus, 2001, ISBN: 975- 7477- 93- 1; Talamus sayfa 181-191
34. Klinik Nöroanatomi, Richard S. Snel, Editör: Prof. Dr. Mehmet Yıldırım, 2016, ISBN: 978- 975- 420- 843- 6; Talamus ve Bağlantıları sayfa 371-378
35. Neuroanatomy, William Demyer, 1998, ISBN: 977- 269- 1; The Thalamus Dorsalis page 291-303
36. Localization in Clinical Neurology Paul W Brazis Sixth Edition 2021, ISBN:10.1-60913-281-5 The Anatomic Localization Of Lesions in The Thalamus page 435-454
37. Nöroanatomi, Werner Kahle, Micheal Frotscher, Editör: Prof. Dr. Cem Kopuz, 2013, ISBN: 978- 605- 4499- 53-3; Thalamus Dorsalis sayfa 178-190
38. Nöroloji Tanıda Lokalizasyon (Anatomi, Fizyoloji, Bulgular, Belirtiler); Peter Duus, 2001, ISBN: 975- 7477- 93- 1; Hipotalamus sayfa 194-204
39. Klinik Nöroanatomi, Richard S. Snel, Editör: Prof. Dr. Mehmet Yıldırım, 2016, ISBN: 978- 975- 420- 843- 6; Hypothalamus ve Bağlantıları sayfa 382-392
40. Neuroanatomy, William Demyer, 1998, ISBN: 977- 269- 1; Hypothalamus and Pituitary Body page 304-315
41. Nöroanatomi, Werner Kahle, Micheal Frotscher, Editör: Prof. Dr. Cem Kopuz, 2013, ISBN: 978- 605- 4499- 53-3; Hypothalamus sayfa 194-202
42. Localization in Clinical Neurology Paul W Brazis Sixth Edition 2021, ISBN:10.1-60913-281-5 The Localization Of Lesions Affecting The Hypothalamus And Pituitary Gland Page 419-434
43. Nöroloji Tanıda Lokalizasyon (Anatomi, Fizyoloji, Bulgular, Belirtiler); Peter Duus, 2001, ISBN: 975- 7477- 93- 1; Epitalamus sayfa 192
44. Neuroanatomy, William Demyer, 1998, ISBN: 977- 269- 1; Epithalamus page 316
45. Nöroanatomi, Werner Kahle, Micheal Frotscher, Editör: Prof. Dr. Cem Kopuz, 2013, ISBN: 978- 605- 4499- 53-3; Epithalamus sayfa 176
46. Nöroloji Tanıda Lokalizasyon (Anatomi, Fizyoloji, Bulgular, Belirtiler); Peter Duus, 2001, ISBN: 975- 7477- 93- 1; Subtalamus sayfa 193
47. Nöroanatomi, Werner Kahle, Micheal Frotscher, Editör: Prof. Dr. Cem Kopuz, 2013, ISBN: 978- 605- 4499- 53-3; Subtalamus sayfa 192
48. Fonksiyonel Nöroanatomi, Prof. Dr. Doğan Taner, Şubat 1998, ISBN: 975- 7064- 05- 7; Limbik Sistem sayfa 226-231
49. Nöroloji Tanıda Lokalizasyon (Anatomi, Fizyoloji, Bulgular, Belirtiler); Peter Duus, 2001, ISBN: 975- 7477- 93- 1; Limbik Sistem sayfa 205-222
50. Korrelatif Nöroanatomi, Stephen G.Waxman, Editör: Prof. Dr. Mehmet Yıldırım, 2002, ISBN:975- 420-117- 6; Limbik Sistem sayfa 236-248
51. Klinik Nöroanatomi, Richard S. Snel, Editör: Prof. Dr. Mehmet Yıldırım, 2016, ISBN: 978- 975- 420- 843- 6; Formatio Reticularis ve Limbik Sistem sayfa 304-312
52. Fonksiyonel Nöroanatomi, Prof. Dr. Doğan Taner, Şubat 1998, ISBN: 975- 7064- 05- 7; Cerebellum sayfa 89-97
53. Dejong Nörolojik Muayene, William W. Campbell, Editör: Levent Ertuğrul İnan, 2018, ISBN: 978-975-277-718-7; Serebellum Fonksiyonu sayfa 611-632
54. Nöroloji Tanıda Lokalizasyon (Anatomi, Fizyoloji, Bulgular, Belirtiler); Peter Duus, 2001, ISBN: 975- 7477- 93- 1; Serebellum sayfa 164-179
55. Klinik Nöroanatomi, Richard S. Snel, Editör: Prof. Dr. Mehmet Yıldırım, 2016, ISBN: 978- 975- 420- 843- 6; Cerebellum ve Bağlantıları sayfa 230-242
56. Nöroanatomi, Werner Kahle, Micheal Frotscher, Editör: Prof. Dr. Cem Kopuz, 2013, ISBN: 978- 605- 4499- 53-3; Cerebellum sayfa 151-166
57. Neuroanatomy, William Demyer, 1998, ISBN: 977- 269- 1; Cerebellar System page 251-272
58. Korrelatif Nöroanatomi, Stephen G.Waxman, Editör: Prof. Dr. Mehmet Yıldırım, 2002, ISBN:975- 420-117- 6; Serebellum sayfa 81-102
59. Localization in Clinical Neurology Paul W Brazis Sixth Edition 2021, ISBN:10.1-60913-281-5 The Cerebellum page 403-418

Beyin Sapı Anatomisi

Doç. Dr. Feray Güleç Uyaroğlu

Beyin sapı, beynin vücudun kalanıyla bağlantısını sağlayan konik şekilli bir yapıdır ve bitki kökünü andıran yapısı nedeniyle bu şekilde adlandırılmıştır. Bazı kaynaklarda diensefalonu da dahil ederek dört bölüm şeklinde tanımlansa da genel kabule göre temel olarak mezensefalון, pons ve medulla oblongota (bulbus)'dan oluşur (1). Sinir sisteminin gelişiminde rol alan nöral tüp ve primer/sekonder embriyoner veziküller beyin sapının da şekillenmesinde belirleyici rol oynarlar (1, 2). 'Orta beyin' olarak da bilinen mezensefalון aynı adlı sekonder embriyoner vezikülünden gelişirken, pons mezensefalondan (serebellum ile beraber) ve bulbus ise myelensefalondan gelişir (Şekil 1).



Şekil 1. Sinir sisteminin gelişiminde rol alan yapılar ve sinir sisteminin ana bölümlerinin embriyoner gelişiminde rol alan yapılar

Sinir sisteminin daha üst düzeyleri için tercih edilen anterior/posterior ve superior/inferior terimleri beyin sapı düzeyinde sırasıyla ventral/dorsal ve rostral/kaudal olarak kullanılır. Bu adlandırmaların tercih edilmesinde evrimsel biyolojinin temel ilkeleri bulunur. Sürüngenlerde ve kuadrupedal canlılarda yere göre konumu tanımlarken kullanılan ventral (karın) / dorsal (sırt) ve rostral (gaga) / kaudal (kuyruk) terimlerinin tercih edilme nedeni budur (2).

Küçük bir hacme sahip olmasına karşın kompakt yapısı nedeniyle küçük lezyonlarında bile önemli klinik sonuçlar oluşur. Bu yapı beyin vücudun kalanına bağlanmasını sağladığından, hayatı önemdeki afferent ve efferent yollar buradan geçer ve iki yönlü bilgi akışını sağlarlar. Bunun dışında beyin sapı kranial sinirler ve retiküler formasyon gibi önemli hücre gövdesi kümelerine ev sahipliği de yapar (1, 2, 3). Uyanıklık / farkındalık / bilinç gibi kompleks işlevleri mümkün kılan bağlantısal ağların önemli bir bölümünü içerir. Kardiyovasküler, solunumsal ve diğer otonomik düzenlemelerde rol alır, denge/postür/göz hareketleri gibi fonksiyonların hızlı ve hatasız gerçekleşmesini sağlayan refleks arkları da bünyesinde barındırır (Tablo1).

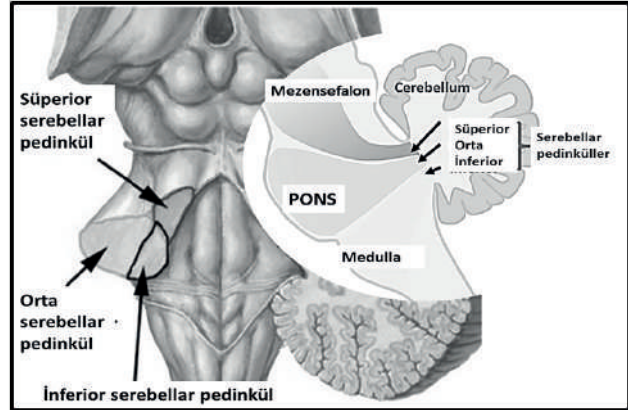
MAKROSKOPİK ANATOMİ

Beyin sapı rostralden kaudale doğru sırasıyla mezensefalון (orta beyin), pons, bulbustan oluşur. Rostralde diensefalik yapılar-dan talamus ile anatomik ve fonksiyonel açıdan yakın ilişki içindedir. Talamusun görme yollarıyla ilişkili olan corpus geniculatum laterale (CGL) adlı nükleusu mezensefalondaki colliculus superior ile, işitme yollarıyla ilişkili olan corpus geniculatum laterale (CGL) adlı nükleusu ise colliculus inferior ile ilişkili yapılarıdır. Bu yapıların görsel ve işitsel uyarana verilen refleks yanıtlarda rolü bulunur (3).

Tablo 1. Beyin sapının bazı temel işlevleri

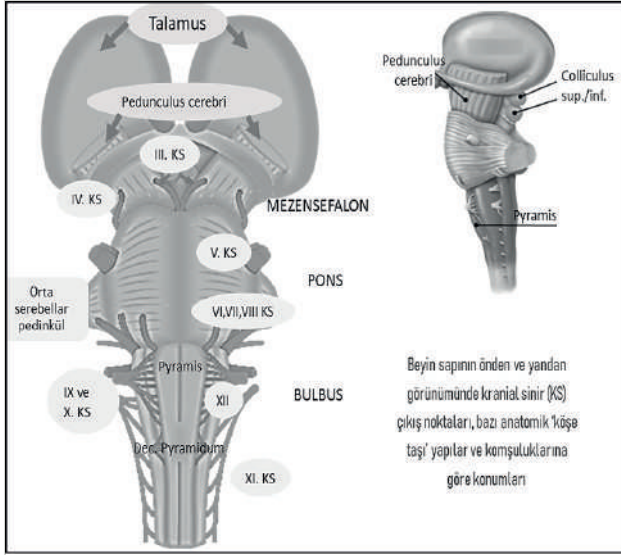
Afferent/efferent yollarla beyin vücudun kalanı ile arasında bilgi alışverişini sağlar
Kranial sinirler ve retiküler formasyon hücre gövdesi kümelerini barındırır
Kardiyovasküler, solunumsal ve diğer otonomik düzenlemelerde rol alır
Denge/postür/göz hareketleri gibi fonksiyonların hızlı ve hatasız gerçekleşmesini sağlayan refleks arkları bünyesinde barındırır
Uyanıklık / farkındalık / bilinç gibi kompleks işlevleri mümkün kılan bağlantısal ağların önemli bir bölümünü içerir

Mezensefalון dışında kalan diğer iki bölümden pons ve bulbusun arkadan bakışta görülebilmesi için serebellumun uzaklaştırılması gerekir zira başta her ikisi de mezensefalondan gelişen pons olmak üzere beyin sapının tüm bölümleri ile serebellum arasında yakın bir ilişki bulunur (2). Serebellumun superior pedinkülü (başlıca serebellar çıktı yolağı) mezensefalוןla, orta pedinkülü (en kalın ve kortikopontin liflerin serebelluma giriş yaptığı yapı) ponsla ve inferior pedinkülü (spinal ve vestibüler bilginin serebelluma giriş yaptığı yapı) bulbusla ilişkilidir. Böylece biri serebellumdan çıkan bilgiyi (superior serebellar pedinkül), diğer ikisi serebelluma giren bilgiyi taşıyan bu pedinküller aracılığıyla beyin sapı dorsal yüzden bakıldığında her üç seviyesinde de serebellumla komşuluk gösterir (Şekil 2).



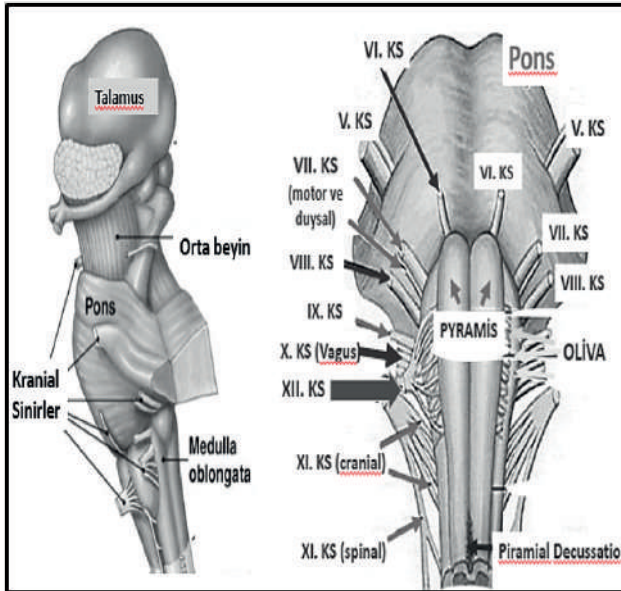
Şekil 2. Beyin sapı dorsal yüzde serebellum ile komşuluk ve serebellar pedinküller

Önden bakışta serebral pedinküller arasında fossa interpedicularis bulunur. Posterior perforan bölge denilen ve küçük vasküler yapıların giriş yaptığı bu alan mamiller cisimcikler ve tuber cinereum ile komşuluk gösterir (4). Mezensefalוןun ön kısmında yer alan serebral pedinküllerin birleşir görünüm verdiği masif pontin kütle ile aralarından medialde oculomotor sinirinin çıkış yaptığı görülür. Gerçekte beyni arka yüzden terk eden (ve çaprazını yapmış olan) tek kranial sinir olan n. trochlearis yine bu bölgede serebral pedinküllerin çevresinden dolaşıp ön yüzde görünür hale gelir (Şekil 3).



Şekil 3. Önden ve yandan bakışta rostralden kaudale sırasıyla mezensefalon, pons, bulbusun konumlanışı ve temel yapıların bazılarının yerleşimleri

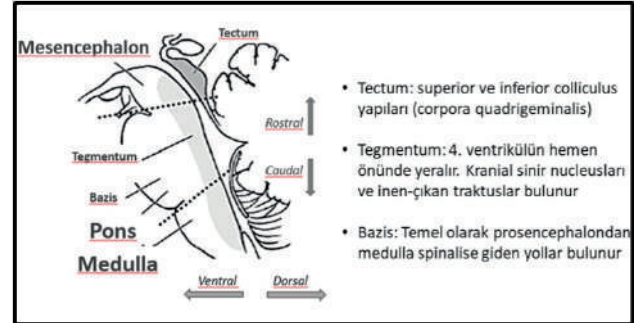
Ventral bakışta masif kütlesiyle dikkat çeken ponsun bulbus ile arasındaki sınırı oluşturan pontomedüller oluktan sırasıyla (medialden laterale) n. abducens, n. fasialis ve n. vestibulocochlearis çıkış yapılar. Pontomedüller bileşkeden foramen magnuma dek uzanan bulbusda ön yüzün dikkat çeken ilk yapısı olan pyramis, birbirinden fissura mediana ventralis ile ayrılan iki simetrik kabarıklık ve kortikospinal traktusun geçiş alanıdır (4, 5). Bunun hemen lateralindeki oliva ile arasında bulunan sulcus anterolateralisten n. hypoglossus çıkar. Kesitsel anatomik görünümü dantel gibi kıvrımlı olan nuc. olivaris inferiorun oluşturduğu bu kabarıklığın lateral sınırını oluşturan sulcus posterolateralisten n. glossopharyngeus ve n. vagus çıkar. Aynı oluğun en kaudalinden de kranial ve spinal kısımları bulunan n. accessorius çıkış yapar (Şekil 4).



Şekil 4. N. trochlearis dışındaki kranial sinirler beyin sapını ventralden terkederler (N. trochlearis önce çaprazını yapıp beyni arkadan terkettikten sonra serebral pedunküllerin çevresinden dolaşarak öne gelir). Şekilde bu yapıların yerleşimleri özetlenmiştir

BEYİN SAPININ FONKSİYONEL ANATOMİSİNDE TEMEL NOKTALAR

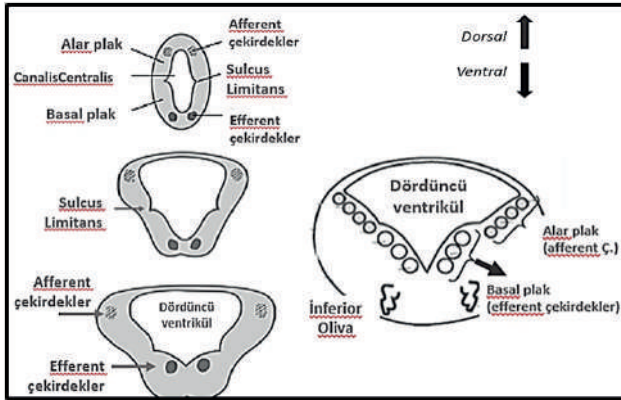
Rostralden kaudale doğru sırasıyla mezencephalon, pons ve bulbus dan oluşan beyin sapının kesitsel anatomisinin anlaşılması bakımından bazı sınır taşlarını yerleştirip diğer yapıları onlara göre hatırlamak daha yararlı olur. Bu bakımdan en temel sınır taşı olarak beyin sapını boylu boyunca (bazı yerlerde daralır bazı yerlerde genişleyerek) kateden ve beyin omurilik sıvısı (BOS) ile dolu kavite kabul edilebilir. Bu merkezi su yolu mezencephalon düzeyinde aqueductus mezencephali (Sylvius kanalı), pons düzeyinde IV. ventrikül ve bulbusda ise üst yarıda 4. Ventrikül alt yarıda ise canalis centralis olarak tezahür eder (3). Beyin sapına özgü olarak kullanılan tectum, tegmentum ve bazis terimlerini bu yapıya göre tanımlamak mümkündür. Tectum mezencephali adına uygun şekilde mezencephalon düzeyinde en rostral ve dorsal kısımda bulunurken, 4. ventrikülün hemen ventralinde tegmentum olarak adlandırılan bölge ve onun da ventralinde ise bazis bulunur (Şekil 5).



Şekil 5. Beyin sapında mezencephalon, pons ve bulbus düzeylerinde tectum, tegmentum ve bazis olarak adlandırılan bölgelerin konumları

Küçük hacmine karşın kompakt iç yapısı nedeni ile en küçük lezyonunda bile önemli klinik tablolar ortaya çıkan beyin sapının ev sahipliği yaptığı yapılar rastgele değil belli bir düzen içinde konumlanmışlardır. Bu konumlanmada belirleyici olan nöral tübün birbirinden sulcus limitans ile ayrılan alar ve bazal plakalarıdır (2). Bazal plak ventral yerleşimlidir ve temel olarak efferent (motor) fonksiyonla ilişkilidir (pyramis ve bazis ponsun konumu). Dorsaldeki alar plak ise temel olarak afferent (duysal) fonksiyonla ilişkili yapıların gelişimde rol alır (cuneatus ve gracilis fasciculus ve nucleolarının konumu). Bunlara ek olarak spinoserebellar ve spinotalamik yolların da lateral konumlanışı akılda tutulmalıdır. Sonuç olarak medulla spinalisdekine benzer şekilde beyin sapında da afferent ve efferent yapıların konumları fonksiyonlarıyla ve gelişimleriyle uyumludur (Şekil 6).

Beyin sapı kesitsel anatomisindeki önemli gri cevher yapılarından biri ağrı duyusunun modülasyonu ile ilişkili olan peri aquaduktal gri cevherdir (PAG). Trigeminal sinirin duysal spinal nükleusu da ağrı duyusu modülasyonunda (temel olarak baş-boyun, yüz) işlev görür ve medulla spinalisdeki substantia gelatinosanın devamı gibi düşünülebilir. Büyük kısmı tegmentumda olmak üzere tüm beyin sapını boylu boyunca kat eden ve ağ benzeri yapısı nedeniyle reticular formation (RF) adını alan bir diğer önemli 'sınır taşı' daha burada bulunur (6).



Şekil 6. Afferent ve efferent yapıların embriyoner gelişmelerine uygun şekilde beyin sapında konumlanması. Önde (ve medialde) daha çok motor, yanlarda ve arkada daha çok duysal fonksiyonlarla ilişkili yapıların yerleştiği görülüyor

RF, medulla spinalisdeki internöronların devamı olarak düşünülebilir. Yekpare ve homojen bir yapı değildir ve gerçekte nöron gövdesi adaları ve onların uzantılarından oluşur. Solunum ve dolaşım gibi yaşamsal faaliyetleri yöneten filogenetik olarak en eski bölgelerden biri olsa da, beyin neredeyse her köşesine uzanan projeksiyonları sayesinde uyanıklık/ farkındalık/ bilinç gibi karmaşık işlevlerin gerçekleşmesinde de rol alır. RF nükleusları üç kolon halindedir ve medialdeki Raphe nükleusu olarak bilinir. Bilateral olarak buna komşu olan ikinci kolon gigantoseleller / pontin tegmental / cuneiform-subcuneiform nükleuslardır. En lateralde ise yine bilateral olarak parvoselleller nükleusları bulunur. Bu nükleusların afferent ve efferent uzantıları spinal, tektal, vestibüler, serebellar ya da kortikal olabilir ve adı geçen tüm bu yapılar arasındaki bilgi akışını sağlar (Tablo 2).

Tablo 2. Beyin sapındaki retiküler formasyonun afferent ve efferent etkileşim içinde olduğu merkezler ve bunların oluşturduğu etkiler

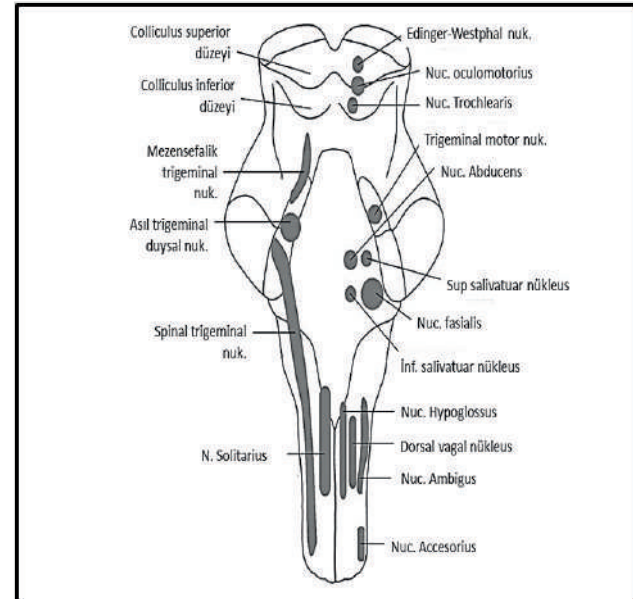
Medulla spinalis	Duysal reseptörlerden gelip beyne doğru yükselen bilginin neden olduğu hızlı ve bilinç dışı yanıtlar
Kranial sinir nükleusları	Trigeminal, vestibüler, vagal nükleuslardan gelen bilgiye yanıt olacak kardiyovasküler, respiratuar, intestinal yanıtlar
Tectum	Görsel ve işitsel bilgiye yanıt niteliğindeki tepkiler
Serebellum	Bilince ulaşmamış spinoserebellar girdilerin ve serebellar nükleusların çıktısıyla şekillen yanıtlar
Bazal ganglionlar	İstemli motor hareketin bilinç dışı ince düzenlemeleri
Limbik sistem	Amigdala, hipocampus ya da cingulat gyrus gibi emosyonel durum ilişkili merkezlerle karşılıklı etkileşim
Kortikal merkezler	Motor, duysal, orbital, prefrontal, parietal, temporal kortikal merkezlerden gelen bilgiye yanıt niteliğindeki kompleks bedensel cevabın şekillenmesi

Beyin sapının gri cevherindeki hücre kümelerinin önemli kısmını oluşturan kranial sinirlerin daha iyi anlaşılması bakımından bu yapıları afferent ve efferent olarak ayırdıktan sonra bunları da üçer alt grupta ele alabiliriz (2, 6). Efferentleri genel somatik efferent (GSE), genel viseral efferent (GVE) ve faringeal arkta gelişen kasların efferentleri (BE) olarak ve buna benzer şekilde de afferentleri genel somatik afferent (GSA), genel viseral afferent (GVA) ve özel afferent (ÖA) şeklinde gruplandırmak mümkündür (Tablo 3). Beyin sapında bulunan her bir kranial sinir için bu sınıflamaya şekilde yapılan örnekleme tablo 4' de özetlenmiştir (Tablo 4).

rent (GSE), genel viseral efferent (GVE) ve faringeal arkta gelişen kasların efferentleri (BE) olarak ve buna benzer şekilde de afferentleri genel somatik afferent (GSA), genel viseral afferent (GVA) ve özel afferent (ÖA) şeklinde gruplandırmak mümkündür (Tablo 3). Beyin sapında bulunan her bir kranial sinir için bu sınıflamaya şekilde yapılan örnekleme tablo 4' de özetlenmiştir (Tablo 4).

Tablo 3. Beyin sapı yerleşimli kranial sinirlerin fonksiyonel özelliklerinin tanımlanması

Efferent	Genel somatik efferent (GSE)	Faringeal ark gelişimli olanlar dışındaki çizgili kasların istemli motor innervasyonları
	Genel viseral efferent (GVE)	Kranial parasempatik otonom innervasyon (lakrimal bez, pupilla vs)
	Brankial efferent (BE)	Faringeal arkta gelişen çiğneme kasları gibi yapıların brankial motor innervasyonu
Afferent	Genel somatik afferent (GSA)	Dokunma, basınç, ısı gibi duyumlar
	Genel viseral afferent (GVA)	İntestinal sistem ya da karotik cisim veya sinüsler gibi yapılardan gelen ve genellikle bilince yansımayan duysal bilgi
	Özel afferent (ÖA)	Tat ya da işitme gibi önemli ölçüde bilince yansıyan duysal bilgi



Şekil 7. Beyin sapındaki kranial sinirlerin motor, duysal ve otonom çekirdeklerinin yerleşimleri

Tablo 4. Beyin sapı yerleşimli kranial sinirlerin işlevsel özellikleri

N.oculomotorius	GSE (Ekstraoküler kaslar) GVE (Pupil ve silier kas parasempatik inn.)
N. trochlearis	GSE (Superior obliq kas)
N trigeminalis	BE (Mylohyoid, digastrik ön, tensor tympani, tensör veli palatini ve çiğneme kasları) GSA (Yüz bölgesi yapılarının genel duysal bilgisi)
N. abducens	GSE (Lateral rektus kası)
N. fasialis	BE (Stylohyoid, digastrik arka karnı, stapedius ve yüzün mimik kasları), GVE (Lakrimal, sublingual/submandibuler parasempatik inn.) GSA (Dış kulak yolu genel duysal) ÖA (Dilin 2/3 ön kısmının tad duyusu)
N.vestibulocochlearis	ÖA
N. glossofaringeus	BE (Stylofaringeus yutma ilişkili kaslar) GVE (parotis bezi parasempatik inn.) GSA (dış kulak duysal) GVA (karotik cisim ve karotik sinüs, orta kulak yapıları duysal bilgisi) ÖA (dilin 1/3 arka kısmının tad duyusu)
N. vagus	BE (farinx konstrüktör, larinx intrinsik kasları, özofagus 2/3 proksimal çizgili kasları, tensör veli palatini dışındaki palatal kaslar), GVE (Torakoabdominal tüm parasempatik otonom inn.) GSA (Arka kranial dura, auricula, dış kulak yolu duysal bilgi) GVA (farinx, larinx, trakea, bronşlar kalp ve intestinal organlardan visceral duysal) ÖA (epiglot ön yüz ve palatal en arka bölüm tad duyusu)
N. accesorius	BE (Kranial bölümünden, vagusa katılarak ulaştığı bir kısım farinx ve damak kasları) GSE (Spinal bölümünden SCM ve trapezius kasları)
N.hypoglossus	GSE (palatoglossus dışındaki dil kasları)

Kranial sinirlerin nükleusları beyin sapında ventro-medial (motor ve otonom) ve dorso-lateral (duysal) bir şekilde dizilmiştir (Şekil 7). Ventromedial yerleşenlerin oluşturduğu üç kolonun ilkinde rostralden kaudale III, IV, VI, XII. Kranial sinirlerin motor nükleusları yer alır (III ve IV mezensefalonda, VI pons ve XII medulla). İkinci kolonda ponsda V ve VII KS motor nükleusları bulunurken, bulbusta ise IX ve X. KS ortak motor nükleusu olan nuc. am-

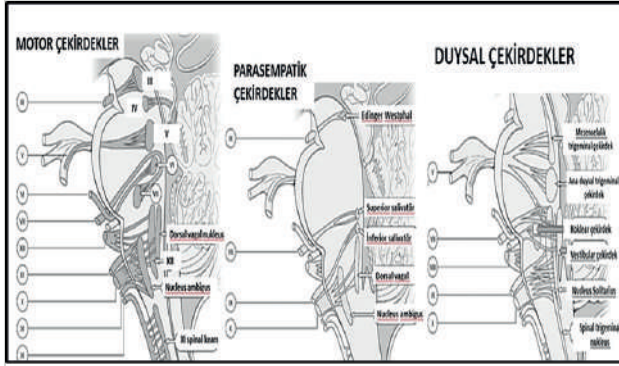
bigus ve XI. KS motor nükleusları sıralanmışlardır (7, 8). Üçüncü kolondaki nükleuslar parasempatik otonom nükleuslardır. Mezen-sefalonda Edinger Westphal (oculomotor), ponsda sırasıyla fasial ve glossofaringeal sinire ait olan superior ve inferior salivator nükleuslar, bulbusda ise dorsal vagal nükleus bulunur (Tablo 5).

Tablo 5. Kranial sinirlerin nükleuslarının beyin sapında oluşturduğu hücre sütunlarına göre dizimleri

	I. Kolon	II. Kolon	III. Kolon
MEZENSEFALON	III. KS (N. Oculomotorius) motor nükleusu IV. KS (N. Trochlearis) motor nükleusu		III. KS (N. Oculomotorius) parasempatik nükleusu (Edinger Westphal)
PONS	VI. KS (N. Abducens) motor nukleusu	V. KS (N. Trigeminalis) motor nükleusu VII. KS (N. Fasialis) motor nukleusu	Nucleus salivatorius superior VII. KS (N. Fasialis) parasempatik nukleusu Nucleus salivatorius inferior IX. KS (N. Glossofaringeus) parasempatik nükleusu
MEDULLA	XII. KS (N. Hypoglossus) motor nükleusu	Nucleus Ambigus (IX ve X. KS ortak motor nükleusu) XI. KS (N. Accesorius) motor nukleusu	Dorsal vagal nükleus X.KS (N. Vagus) parasempatik nükleusu

Kranial sinirlerin duysal nükleuslarının oluşturduğu ve görece daha laterale yerleşen hücre gövdesi kümelerinden trigeminal sinire ait olanlar üç tanedir. Bunlardan mezensefalik trigeminal nükleus proprioseptif duyu ile ilişkilidir. Ponsdaki nükleus asıl duysal trigeminal nükleustur. Spinal trigeminal nükleus ise omurilik-

teki substantia gelatinosanın devamı olarak düşünülebilir ve V, VII, IX, X. KS' lerin ağrı ile ilgili afferentlerinin taşıdığı bilgiyi değerlendirilmede rol alır. Vestibüler nükleus kompleksi (VNK), cochlear sinir nükleusları da ayrıca ele alınmalıdır (Şekil 7 ve Şekil 8).



Şekil 8. Beyin sapındaki kranial sinirlerin motor, otonom ve duysal çekirdekleri

Beyin sapında yer alan ve yer yer bir dokuma tezgahındaki gibi birbirinin içinden geçen afferent ve efferent traktuslar aynı zamanda bu bölge için belirleyici birer sınır taşı olarak da düşünülebilir. Afferent traktuslardan bilinçli derin duyu taşıyan ve omurilikte dorsal kolonu oluşturan lemniscus medialis, ağrı-ısı duyusunu taşıyan lateral spinothalamik traktus (L-STT), bilinçsiz derin duyu taşıyan anterior ve posterior spinoserebellar traktuslar (A ve P SST) konumlarıyla önemli sınır taşlarını oluşturan yapılar olarak düşünülebilirler. Efferent traktuslardan kortikospinal traktus (KST) da en temel sınır taşlarından biridir. Bu yapıların her birine ilgili bölümlerde kesitsel planlarda değinileceğinden buraca ayrıca ele alınmayacaktır.

BEYİN SAPI BÖLÜMLERİ

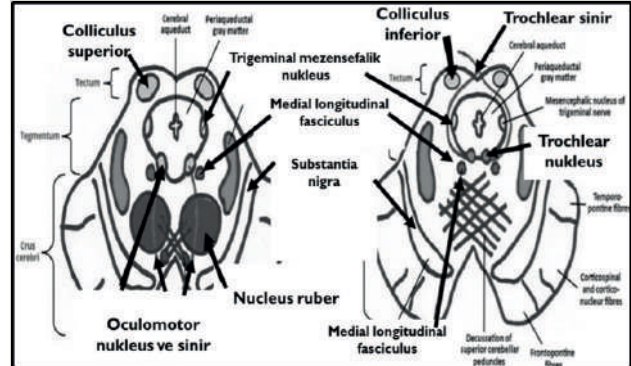
MEZENSEFALON

BS'nin en kısa ve en rostral yerleşimli kısmı olup yaklaşık 2 cm uzunluktadır. Gelişimsel olarak primer beyin veziküllerinden aynı adlı yapıdan gelişir ve prozensefalon (ön beyin) yapıları ile rhombensefalon yapılarının arasında yer alır. Rostral olarak talamus ve kaudal olarak da pons ile komşuluk gösterir (4, 6).

Mezensefalonun üst sınırını pineal glanddan mamiller cisimlere doğru olan hayali bir hat, alt sınırını ise superior pontin sulcus oluşturur. Ventral yüzde serebral pedinküller ve aralarındaki interpedinküler fossa görülür. Interpedinküler fossanın tavanında bulunan posterior perforan alan perforan arteriollerin giriş bölgesidir. Burada baziller arterin terminal dalları olan posterior serebral arter dallarına ayrıldığı ve III. Kranial sinir olan okülomotor sinirin de buradan çıkış yaptığı makroskopik olarak görülebilir. Hipotalamik mamiller cisim de makroskopik sınır taşlarından biri olarak ventral bakışta dikkati çeken yapılar arasında yer alır. Mezensefalonun yan kısımlarında talamusun görme yollarıyla ilişkili corpus geniculatum laterale (CGL) ve işitme yollarıyla ilişkili corpus geniculatum mediale (CGM) adlı çekirdeklerine yönelen yapılar bulunur. Arka yüzde ise colliculus superior ve inferiorların oluşturduğu corpora quadrigemina bulunur (Şekil 9).

Yukarıdaki paragrafta özetlenen makroskopik yapılarla gelişimsel bir bakış açısıyla bakıldığında, orta beynin sentralinde yer alan ve 3. - 4. ventrikülleri bağlayan aqueductus mezencephali (Sylvius kanalı)'nın dorsalindeki kısım tektum (corpora quadrigeminalis), ventralindeki kısım tegmentum olarak adlandırılır ve tegmentumun da önünde crus cerebri adlı yapılar bulunur (1, 2, 3).

Serebellum uzaklaştırıldığında mezensefalonun arka yüzünde serebellumun temel çıkışı olan superior serebellar pedinkül görülebilir hale gelir (Diğer iki serebellar pedinkülden farklı olarak superior serebellar pedinkül daha ziyade serebellar "çıkıtı" yı taşıyan liflerden oluşur. Bunlar serebellar bilgiyi mezensefalondaki nuc. ruber ve diğer talamik ve serebral üst merkezlere taşırlar.



Şekil 9. Mezensefalon kesitsel anatomisi. Colliculus superior hizasından yapılan kesitte n. oculomotorius ve nucleus ruber dikkat çekiyor. Colliculus inferior hizasından yapılan kesitte n. trochlearisin çekirdeği, yaptığı çapraz ve beyin sapını arka yüzden terk ettiği izleniyor. Her iki kesitte de crus cerebriyi tegmentumdan ayıran substantia nigra izlenebiliyor. Benzer şekilde aqueductus mezencephali, onu çevreleyen PAG ve onun hemen lateralindeki trigeminal sinirin mezensefalik nükleusu her iki seviye de de görülebiliyorlar

Mezensefalonun iç yapısını colliculus superior ve inferior hizalarından geçen birer kesitte ele alabiliriz. Her iki kesitte de dorsalden ventrale doğru tectum, tegmentum ve crus cerebri görülür. Crus cerebri masif şekilde corticospinal ve cortikobulber lifleri barındırır ve bu iki yapının ortasında bulunan interpedinküler fossadan superior colliculus düzeyinde oculomotor sinir çiftinin çıkış yaptığı izlenir (4, 6).

Superior colliculus hizasından geçen kesitte sylvius kanalının çevresindeki periaqueductal gri cevher, bunun lateral sınırında trigeminal sinirin mezensefalik nükleusu, anterolateral sınırında ise nucleus oculomotorius bulunur. Bu seviyede orta hattın medial iki yanında n. ruber dikkat çeker ve bununla oculomotor nükleusu arasında medialde MLF ve onun da lateralinde lemniscal sistem yer alır. Bu seviyede rubrospinal liflerin çaprazıyla retiküler formasyon iç içe yer alırlar (6, 8). Adı geçen bu yapıların bulunduğu tegmentum olarak adlandırılan alanı, koyu renkli hücre gövdelerinin oluşturduğu substantia nigra (ön kısmı pars reticulata arka kısmı pars compacta) serebral pedinküllerden ayırır.

Inferior colliculus hizasından geçen kesitte periaqueductal gricevher ve substansiya nigra devamlılık gösterirken n. ruber görünmez. PAGC lateral sınırındaki mezensefalik trigeminal nükleus burada da devam ederken oculomotor sinir nucleusunun yerine trochlear nucleus görünür hale gelir. MLF ve lemniscal sistem devam ederken bunların mediolateral kısmında superior serebellar liflerin yaptığı çapraz izlenir (Tablo 6 ve Şekil 9)

Mezensefalonun beslenmesinde baziller arter ve dalları rol oynar. Superior serebellar arter ve posterior choroidal arter de bir miktar katılsa da temel olarak baziller arter dalları olan PCA kökenli perforan arterioller mezensefalonun beslenmesinde önemli rol alır. İskemik serebrovasküler tablolardan başlıcaları Weber, Benedict, Claude, Nothnagel sendromlarıdır. Parinaud sendromu da mezensefalon lezyonlarının önemlileri arasında yer alır (3, 7, 9).

PONS

Sekonder beyin vezikülü olan metensefalondan gelişen pons erişkinde yaklaşık 2,5 cm uzunluğunda olan köprü benzeri bir yapıdır. Ventral yüzünde baziller arterin yerleştiği bir oluk bulunur. Metensefalondan gelişen bir diğer yapı olan serebellum ile hem anatomik hem de fonksiyonel olarak yakın ilişki içinde bulunur. Öyle ki serebellar pedinküllerden en büyüğü olan orta serebellar pedinkül ponsun şeklini belirleyen temel bir unsur olarak

söylenbilir (ponsun strialı görünümünde bunlar rol alır). Alt sınırını pontomedüller sulcus, üst sınırını superior pontin sulcus belirler. Yan taraflarından trigeminal sinir çıkış yapar. Pontomedüller bölgede medialden laterale doğru sırasıyla VI, VII ve VIII. KS'ler çıkış yaparlar (7, 8).

Yapı	Bağlantıları
Superior Colliculus	Görme yolları ilişkili lifler Brachium colliculi superioris-CGL bağlantılı
N. Ruber	Superior serebellar liflerden girdi alır ve ekstrapiramidal sistem üzerinden istemli motor hareketin koordinasyon, inisiasyon, selektif aktivasyonuna katılır
Oculomotor nucleus	Rectus lateralis ve superior obliq dışındaki ekstraoküler kasları ve levatör palpebrayı innerve eden liflerin hücre gövdelerinden oluşur
Edinger-Westphal Nucleusu	Parasempatik bir nükleustur ve III. KS in içinde seyreden lifleriyle sfinkter pupillaya innervasyon sağlar
Inferior Colliculus	İşitme yolları ilişkili lifler. Brachium colliculi inferioris-CGM bağlantılı
Trochlear nucleus	Beyin sapını posteriordan terkeden IV. KS. Ekstraoküler kaslardan süperior oblik kasa gider
Mezensefalik Trigeminal nucleus	Trigeminal sinirin üç duysal nükleusundan en rostral yerleşimli olanıdır ve proprioseptif duyuda rol alır

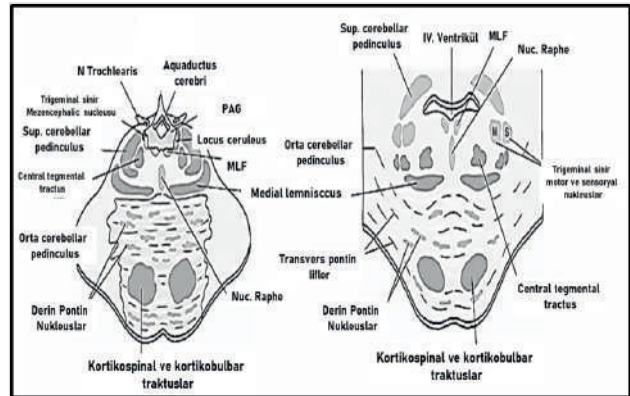
Pons arka yüzü ancak serebellum uzaklaştırıldıktan sonra görülebilir ve rhomboid fossanın tabanından oluşur. Burada orta hatta median eminensler ve onun hemen kaudalinde de colliculus facialis adı verilen kabarıklık bulunur (facial sinirin abducens nükleusunun etrafından dönerek dirsek oluşturan lifleri tarafından meydana getirilmiştir). Arka yüze bakıldığında inferior serebellar pedinkül de görülebilir. Stria medullaris arka duvarda ponsun bulbusla sınırını oluşturur. Ventriküler sistemin sisternal sisteme açıldığı median açıklık Magendi forameni, lateral açıklıklar ise Luschka foramenleri olarak adlandırılırlar. Pons, serebellum ve medulla'nın bileşkesi olan pontoserebellar köşe önemli anatomik noktalardan biridir.

Ventral pons temel olarak traktusları ve pontin nükleusları içerir. Orta serebellar pedinkülün oluşmasında önemlidir. Buradan geçen lifler motor korteksten serebelluma bilgi akışını sağlarlar. Pontin tegmentum evrimsel olarak daha eski bir alandır. RF ilişkili hücre gövdesi kümelerini barındırır. Uyku-uyanıklık, farkındalık-bilinçlilik bakımından önemlidir.

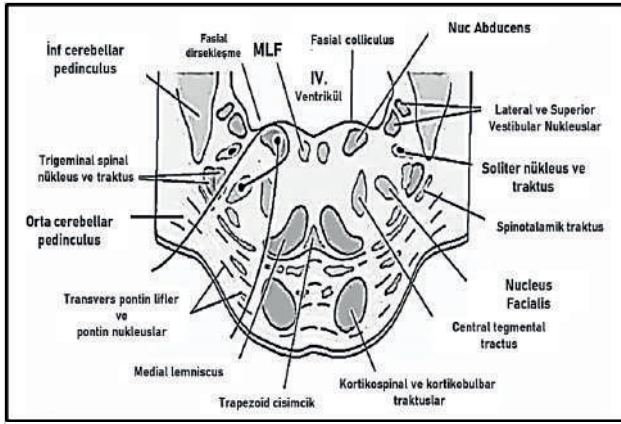
Pontin gerek rostral gerekse caudal kısmında kortikospinal ve kortikobulber lifler en ventral kısımda bulunur. Medial lemniscus ve spinotalamik traktuslar en önemli asendan yollar olarak daha dorsalde bulunurlar. MLF bir diğer önemli yapıdır ve ponsun mediodorsal kısmında seyrederek. Superior cerebellar pedunculus hizasındaki rostral kesitlerin medialinde Raphe nükleusu, periaquaduktal gri cevherin (PAG) lareal kısımlarında da locus ceruleus dikkat çeker. Bu yapılar inferior serebellar pedunculus hizasında görülmezler. Orta pedinkül hizasında trigeminal sinirin motor ve duysal nükleusları izlenir (Şekil 10 ve 11, tablo 7)

Yapı	Özellikleri
Pontin çekirdekler	Pons bazalinde, pontoserebellar lifler arasında bulunurlar.
Trigeminal sinir çekirdekleri	Pontin tegmentumda bulunurlar -Motor Çekirdek: Çiğneme kasları, mylohyoid kas, digastrik kas ön karnı ve tensör timpani kasını innerve eder. -Somatosensoryel Duysal Çekirdek: Yüz, saçlı deri, sinüsler ve dil 2/3 ön kısmının genel duysal afferent bilgisiyle ilgilidir. -Spinal Duysal Çekirdek: Diğer kranial sinirlerce de taşınan yüz bölgesindeki yapıların ağrı-ısı duygusu ile ilgili bilgilerle ilişkilidir. Ponsdan caudale doğru da uzanım gösteren bir yapıdır.
Abducens nükleusu	MLF anterolateralinde, colliculus facialisin derininde bulunur ve ekstraoküler kaslardan RL kasını innerve eder.
Facial sinir nükleusu	Pontin tegmentumda medial lemniscusun dorsalinde, abducens nükleusunun da anterolateralinde bulunur. Abducens nükleusunun etrafından dönen lifler colliculus facialis oluştururlar. Mimik kaslarını innervasyonunu sağlar
Vestibüler nükleuslar (superior ve lateral)	Superior ve lateral vestibular nükleusların bir kısmı caudal pontin bölgede bulunur. Denge ve koordinasyonla ilişkili yapılarıdır.

Trigeminal sinirin üç duysal çekirdeği vardır. Mezensefalik olan proprioseptif duyu için özelleşmiştir. Asıl duysal çekirdek yüzün somatosensoryel duygusunu alırken, spinal nükleus içlerinde en uzun seyirli olanıdır ve yüz bölgesi yapılarından ağrı duygusunun iletimine katılan V, VII, IX ve X. sinirlerin lifleri de bu çekirdeğe bilgi ulaştırırlar (8, 9). Abducens ve facial sinirin nükleusları caudal kesitlerde görünürler ve facial sinirin nükleusundan çıkıp abducens nükleusunun etrafından dönen lifler colliculus facialis meydana getirirler. Kaudal pons düzeyinde N. tractus solitari ve superior ve lateral vestibular nükleuslar da belirirler.



Şekil 10. Pons rostralinden geçen iki kesitte önemli bazı yapıların yerleşimleri. Solda superior serebellar pedunculus ve sağda orta serebellar pedunculus hizasından geçen kesitler görülmektedir



Şekil 11. Pons kaudal kesitinde önemli anatomik yapıların yerleşimleri

BULBUS

Medulla oblongata veya 'bulbus' olarak bilinen bölüm beyin sapının en caudal kısmını oluşturur. Erişkinlerde ortalama 2 cm genişlik ve 3cm uzunlukta olan ebatıyla pontomedüller bileşke- den foramen magnumun çıkışına dek uzanır. Servikal spinal sinir-lerin çıkış noktasından geçen hayali bir hat alt sınırını belirler. Üst sınırını önden pontomedüller oluk, arkadan ise stria medullaris belirler.

Ventral yüzde pontomedüller sulcusun medialinden VI. Kranial sinir lifleri çıkarlar. Ventral yüzde anterior median sulcus ile birbirinden ayrılan ve piramis olarak adlandırılan iki simetrik kabarıklık bulunur. Bunun hemen latrealindeki yapılar ise oliva olarak adlandırılmıştır. Piramis ve oliva arasındaki ventrolateral sulcusdan XII. KS daha lateraldeki posterolateral sulcusdan ise IX, X ve XI. Kranial sinirler çıkarlar.

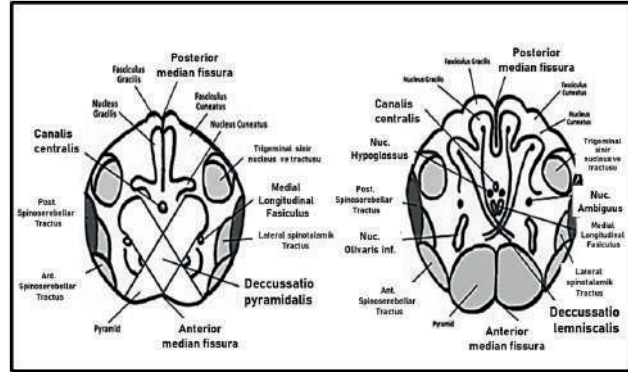
Bulbusun dorsal yüzü serebellum uzaklaştırdığında açığa çıkar. Rostralde 4. Ventrikülün tabanını oluşturan fossa rhomboidea caudalde obexden sonra kendi üstüne kapanarak bir huni gibi devam eder. Obexin iki yanında kanbeyin bariyerinin bulunmadığı iki küçük alan area postrema olarak adlandırılır ve kemoreseptörleri barındıran kusma ile ilişkili bir merkezdir. Bu seviyeden itibaren fasciculus ve nucleus cuneatus (medialde) ve gracilis (lateralde) belirginleşir. Arka yan yüzde inferior serebellar pedunculus bulunur ve vestibüler nükleus kompleksi (VNC) ile serebellum arasındaki bilgi akışı buradan sağlanır.

Bulbusun en kaudalinden yapılan kesitte kortikospinal traktus (KST)'un çapraz yapan lifleri görülür ve decussatio pyramidalis olarak adlandırılır. Bu düzeyde canalis centralis orta hattın temel taşlarından biri olarak izlenir ve dorsalinde fasciculus ve nucleus cuneatus ve gracilis (F/N cuneatus ve F/N gracilis) yer alır. Yanlarda anterior ve posterior spino serebellar traktuslar (SST) ile spinalamik traktus (STT) bulunur ve bu yapılar bulbusun tüm seviyeden geçen kesitlerinde yerleşimlerini yaklaşık olarak bu şekilde sürdürürler. KST, SST, STT gibi bulbusun her düzey kesitinde görülen ve köşe taşı sayılabilecek diğer yapılar ekstraoküler göz kaslarının hareketiyle ilişkili olan medial longitudinal fasciculus (MLF) ve trigeminal spinal traktus ve nükleus (TST-N) dur. TST-N omurilikteki substantia gelatinosanın devamı gibi düşünülebilir ve baş/boyun bölgesindeki yapıların ağrı duyusunu alan V, VII, IX, X. KS'lerin afferentleri bu yapıya ulaşır.

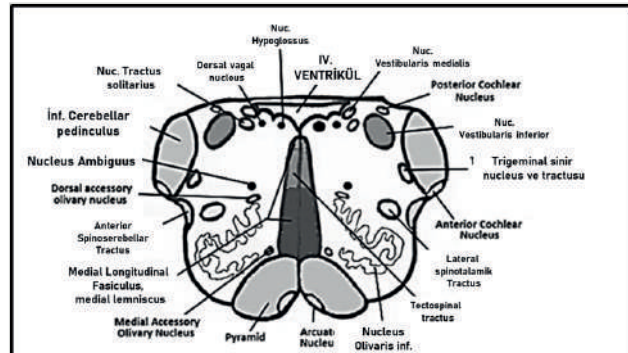
İç yapıyı görmek için medial lemniscus çaprazı hizasından yapılan kesitte canalis centralis izlenmeye devam eder. Bu seviyede arka kordonun çapraz yapan lifleri internal arcuat lifler şeklinde görülür ve decussatio lemniscorum (DL)'u oluştururlar. Bunların medialinde MLF ve onun dorsalinde N. Hypoglossus görülür.

Bir önceki kesit düzeyinde görülen SST, STT, TST-N bu düzeyde de devam ederler. Bunlara DL'un anterolateralinde N. olivaris inf (NOI) eklenir. N. Hypoglossusun lateralinde de N. ambiguus belirir. N. ambiguus IX ve X. KS'lerin faringeal kasları innerve eden motor lifleriyle ilişkilidir.

Bulbusun en rostralinden geçen kesitte ise artık 4. Ventrikül görülür ve canalis centralis bu seviyede kaybolmuştur. Burası aynı zamanda pedunculus cerebellaris inferior (PCI) hizasıdır. Piramisin ventromedialinde bulunan n. arcuatus küçük ama solunumun düzenlenmesinde önemli bir yapıdır. Orta hatta MLF ve medial lemniscus arasında tractus tectospinalis (TTS) belirir. STT ve onun lateralinde anterior SST bulunur ve TST-N de bu seviyede izlenmeye devam eder. Bu yapılar anterior ve posterior cochlear nükleuslar ile vestibüler nükleuslardan inferior ve medial yerleşimli olanlar eklenir. Soliter ve hypoglossal çekirdekler yanında dorsal vagal nükleus (DVN) belirir. DVN torakoabdominal visseral otonom innervasyonla ilişkilidir. Bu düzeyde NOI'a da medial ve dorsal aksesuar olivar nükleuslar eklenirler (Şekil 12 ve 13).



Şekil 12. Bulbus rostralinde geçen iki kesitte temel anatomik yapıların konumları ilk kesit piramidal liflerin yaptığı motor çapraz, ikinci kesit lemniscal liflerin yaptığı duysal çapraz hizasından geçiyor



Şekil 13. Bulbus kaudalinden geçen kesitte temel anatomik yapıların konumları

Yukarıda kesitler halinde aktarılan yapılardan kranial sinir nükleuslarının yerleşimlerini kavramak bakımından bunları ayrıca ele almak yararlı olabilir. Kranial sinirlerin değişik kombinasyonlar halinde motor, parasempatik ve duysal bileşenleri bulunur. Bu bileşenler bazen biraraya gelerek önemli anatomik merkezleri oluştururlar örneğin N. ambiguus IX ve X. KS'lerin faringeal kasları innerve eden motor lifleri için ortak bir istasyonu. TST-N ise V, VII, IX, X. KS'lerin baş ve özellikle yüz çevresi yapılarının ağrı duyusunu ileten liflerin ortak istasyonu gibi düşünülebilir ve bu bakımdan omurilikteki substantia gelatinosanın devamına benzetilebilir.

Nucleus solitarius da n. facialis, n. glossopharyngeus ve n. vagus'un ortak duysal nükleuslarına bir örnek oluşturur ve bu sinirlerin taşıdığı özel visseral afferent bilgi ile ilişkilidir (rostral kısmı gustatuar çekirdek olarak bilinir). Bu özel yapının tad duyusuyla ilgili talamusun nucleus ventralis posteromedialis'in (VPM) pars parvocellularis' ine, N. nervi hypoglossi' ye, Nucleus salivatorius superior ve inferior'a, Kusma refleksi ile ilgili olarak nucleus dorsalis nervi vagi'ye, medulla spinalis'in C3-C5 segmentlerinde bulunan nucleus phrenicus'a kadar olan projeksiyonları vardır. Nucleus tractus solitari adlı kısmı ise sinüs caroticus baroreseptörlerinden IX. KS GVA lifleriyle, glomus caroticumdaki kemoreseptörlerden IX ve X.KS GVA lifleriyle gelen bilgiyi alır ve dorsal vagal nükleus projeksiyonlarıyla kardiyovasküler ve respiratuar otonom düzenlemelerde rol oynar (2, 6, 8).

KAYNAKLAR

1. Fernandez-Gil MA, Palacios-Bote R, Leo-Barahona M, Mora-Encinas JP. Anatomy of the Brainstem: A Gaze Into the Stem of Life. Semin Ultrasound CT MR. 2010;31(3):196-219
2. Moore KL, Dalley AF. Clinically Oriented Anatomy. 4th ed. Maryland: Lippincott William& Wilkins, 1999: 1092-1109.
3. Smith LH, De Myer WE. Anatomy of the brainstem. Semin Pediatr Neurol 2003;10:235-240
4. Brazis PW, Masdeu JC, Biller J. Localization in Clinical Neurology. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007: 888-920
5. Campbell WW. Dejong's The Neurologic examination 7th ed. (Çev Ed: İnan LE). Beyin Sapı ve Kranial Sinir Anatomisinin Gözden Geçirilmesi (Çev: Güllüoğlu H). Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, 2018:123-136.
6. Alberstone CD, Benzel EC, Najm IM, Steinmetz MP. Anatomic Basis of Neurologic Diagnosis (Çev. Ed: Sarıca Y). Beyin Sapı (Çev: Bozdemir H) Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, 2012:198-229.
7. Campbell WW. Dejong's The Neurologic examination 7th ed. (Çev Ed: İnan LE). Beyin Sapı ve Multiple Kafa Sinirleri Sendromları (Çev: Metin KM) Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, 2018:335-353.
8. Alberstone CD, Benzel EC, Najm IM, Steinmetz MP. Anatomic Basis of Neurologic Diagnosis (Çev. Ed: Sarıca Y). Kranial Sinirler (Çev: Aslan K) Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, 2012:230-279.
9. Querol-Pascual MR. Clinical approach to brainstem lesions. Semin Ultrasound CT MR. 2010;31(3):200-229



Medulla Spinalis Anatomisi

Doç. Dr. Nuray Bilge

Merkezi sinir sisteminin kanalis vertebralis içerisindeki bölüme medulla spinalis (omurilik) denir. Omuriliğin anatomisi, beslenmesi, omurilik hastalıklarında görülen belirti ve bulgular ile yaygın görülen omurilik sendromlarının klinik özellikleri burada anlatılacaktır.

Medulla Spinalis Anatomisi

Medulla spinalis foramen magnumdan başlar, L1-L2 vertebra arasında conus medullaris adını alarak sonlanır. 1-1,5 cm çapında, 40-45 cm uzunluğundadır. Beyin gibi medulla spinalis de subaraknoid aralık ve meninkler ile kaplıdır. Piamater, medulla spinalisin alt ucunda (L1-L2 arası) kapanır. Bu seviyeden itibaren ince bir bağ dokusu olarak filum terminaleyi oluşturur. Filum terminale S2 vertebra seviyesinden itibaren duramater ile birlikte ligamentum coccygeum adını alır ve koksikse yapışarak sonlanır. Lomber, sakral ve koksigeal spinal sinir kökleri, kanalis vertebralis içinde kauda ekuinayı oluşturur. Spinal kord iki yerde genişler. Servikal genişleme (C5-T1) brakial plexusu ve üst ekstremitenin periferik sinirlerini oluşturur. Lomber genişleme (L2-S3) lumbosakral plexusu ve alt ekstremitenin periferik sinirlerini oluşturur. Spinal kanalın içindeki omuriliği saran boşluk, genişleme alanlarında azalır ve omuriliği bu bölgelerde kompresyona daha hassas hale getirir (1)

Omurgamız 7 servikal, 12 torakal, 5 lomber, 5 sakral ve 4 koksigeal olmak üzere 33 vertebradan oluşmaktadır. Sakral ve koksigeal vertebraalarda dorsal eklemler kaynaşmıştır. Omurilik, vertebraaların cisimleri ile arkuslarının oluşturduğu vertebral kanal içerisinde yer alır. Omurilik boyunca herhangi bir segmenter bölünme olmadığı halde, 31 çift spinal sinir dıştan bakıldığında medulla spinalise segmenter bir görünüm verir. İki yanlı kök giriş ve çıkışının olduğu her bölüm bir omurilik segmenti olarak adlandırılır. Bu nedenle omuriliğin 8 servikal, 12 torakal, 5 lomber, 5 sakral, 1 koksigeal olmak üzere 31 segmenti olduğu kabul edilir. Bir omurilik segmentinin innerve ettiği kaslar miyotom, bu segmentin duyusundan sorumlu olduğu deri alanı ise dermatom adını alır. Dermatomlar gövdede birbirine paralel horizontal bantlar halinde, kol ve bacakta ise ekstremitenin uzun aksı boyunca uzanırlar. Örneğin meme hizasının T4, göbeğin T10 dermatomuna uyduğunu söyleyebiliriz. En iyi bilinen dermatom sahaları Tablo 1 de belirtilmiştir. Tek bir kökün hastalanmasında belirgin bir duyu kaybı görülmez. Bunun nedeni her dermatomun inervasyonuna bir üst ve alt kökün de katkıda bulunmasıdır. Omurilik vertebral kolondan daha kısa olduğu için (omurga 33 kemikten, omurilik ise 31 segmentten oluşmuştur) vertebral ve omurilik segmental seviyeleri her zaman aynı değildir. Üst servikal bölgede omur ve omurilik segmentleri aynı düzlemde iken alt servikal bölgede vertebra cismi ile omurilik segmenti ilişkisi +1, orta torakale kadar +2, alt torakalde ise +3 şeklindedir (2). Bu nedenle, birçok klinik durumda nörolojik muayenede saptanan omurilik lezyon düzeyleri (üst servikal bölge dışında) vertebra kemik düzeyleri ile aynı değildir (Tablo 2). Örneğin klinik bulgularla T10 düzeyine lokalize edilen bir lezyona radyolojik incelemelerde T8 düzeyinde patolojik bir sürecin yol açtığı görülür (3).

Omurilik uzunlamasına servikal, torakal, lomber ve sakral kord olmak üzere dört bölgeye ayrılır. Servikal kord, birinci servikal omur (atlas) ve atlasın üzerinde döndüğü ikinci servikal omur (axis), atlanto-oksiput kavşağında başı destekler. Servikal spinal

segmentler, üst ekstremitate kaslarını ve derisini ve diyaframı innerve ederler. Servikal spinal segmentlerden C3'ten C5'e kadar frenik sinir yoluyla inspirasyonun ana kası olan diyaframı, C4'den C7'ye kadar omuz ve kol kaslarını, C6'dan C8'e kadar ön kol ekstansörlerini ve fleksörlerini, C8'den T1'e kadar el kaslarını innerve eder.

Tablo 1. Dermatome sahaları

C2,C3: Ense ve kafanın arkası
C5: Omuz önü
C6: Başparmak
C7: İşaret ve orta parmak
C7,C8: Yüzük parmağı
C8: Küçük parmak
T1: Ön kol iç
T2, T3: Aksilla
T4: Meme ucu
T10: Göbek
L1, L2: Uyluk ön üst bölümü ve içi
L3: Diz
L4: Medial malleus
L5: Ayak dorsumu 1, 3.parmak
S1: Lateral malleus, 4-5.parmak
S3-Cox1: Anüs

Tablo 2. Vertebra gövdelerine göre omurilik seviyeleri

Spinal kord seviyesi	Vertebra korpus seviyesi
Üst servikal	Kord seviyesi ile aynı
Alt servikal	1 seviye yukarıda
Üst torakal	2 seviye yukarıda
Alt torakal	2-3 seviye yukarıda
Lomber	T10-T12
Sakral	T12-L1

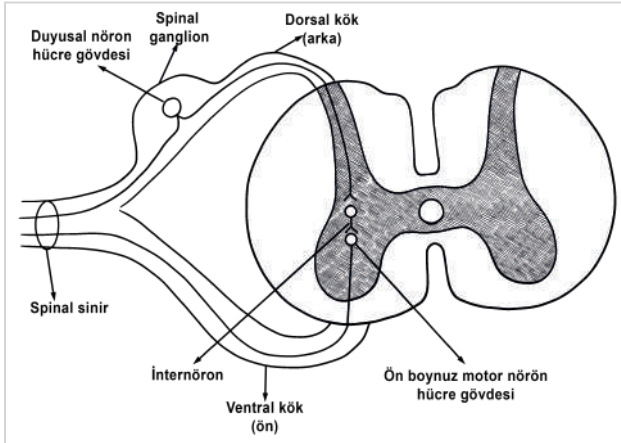
Torakal kord kökleri, alt kosta kenarı boyunca uzanan ve ilişkili dermatomların yanı sıra interkostal karın duvarı kaslarını innerve eden interkostal sinirleri oluşturur. Bu kaslar ekspirasyonun ana kaslarıdır. Torasik kord ayrıca kalbi ve karın organlarını innerve eden sempatik sinirleri de içerir.

Lumbosakral omurilik, alt ekstremitate kaslarını ve dermatomlarını, ayrıca kalçaları ve anal bölgeleri innerve eden segmentleri içerir. Sinir kökü olarak L2 ve L3 kalça fleksiyonuna, L3 ve L4 diz ekstansiyonuna, L4 ve L5 ayak bileği dorsofleksiyonuna ve kalça ekstansiyonuna, L5 ve S1 diz fleksiyonuna, S1 ve S2 ayak bileği

plantar fleksiyonuna aracılık eder. Sakral sinir kökleri ayrıca pelvik ve abdominal organların parasempatik innervasyonunu sağlarken, lomber sinir kökleri L1 ve L2 bazı pelvik ve abdominal organların sempatik innervasyonunu içerir.

Yetişkinlerde omurilik L1 veya L2 vertebral cisimlerin seviyesinde biter. T12 ve L1 vertebral seviyesindeki patoloji lomber kordu etkiler. L2 yaralanmaları sıklıkla konus medullaris'e zarar verir. L2'nin altındaki yaralanmalar genellikle kauda ekuinayı içerir ve omurilikten ziyade omurilik köklerine hasar verir.

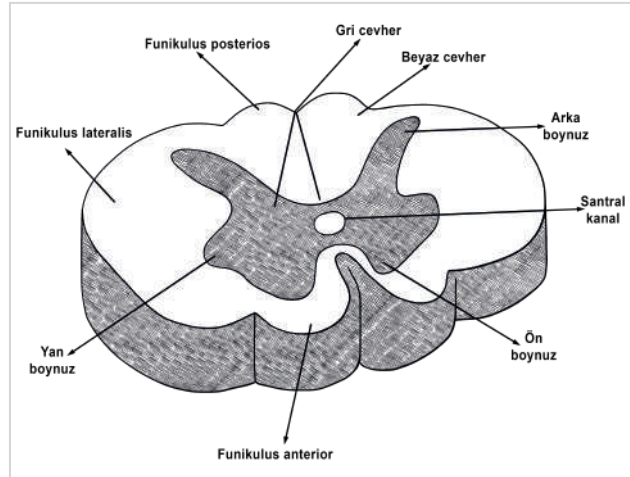
Her omurilik düzeyine her iki yandan arka kökler girer, ön kökler ayrılarak çıkar (Şekil 1). Ön boynuz hücrelerinin aksonlarının vertebral kanal içinde kalan ve omurilik ile foramen intervertebrale arasında uzanan bölümüne ön kök-motor kök (Radix anterior) denir. Ön boynuzdaki motor nöronlar, kortikospinal yollar (I. motor nöron) aracılığı ile buraya ulaşan motor impulsları çizgili kasa taşırlar. Motor nöronların yaptığı ve ön boynuzdan iskelet kasına kadar uzanan sisteme periferik motor nöron (II. motor nöron) adı verilir. Duysal impulsları taşıyan spinal sinir lifleri arka kök olarak medulla spinalise ulaşır. Omuriliğin vertebral kanal içinde kalan ve foramen intervertebrale ile omuriliğin arka boynuzu arasında uzanan, spinal ganglion nöronlarının merkezi uzantılarının oluşturduğu yapıya arka kök / duysal kök (Radix posterior)denir. Duysal liflerin hücre gövdeleri arka kök üzerinde yer alan spinal ganglionlardadır. Omuriliğin ön boynuzundaki nöronların aksonlarının oluşturduğu ön kök ile spinal gangliondaki nöronların periferik uzantılarından oluşan arka kök foramen intervertebrale hizasında birleşerek spinal siniri oluştururlar. Motor ve duysal (+sempatik) liflerden oluşan spinal sinirler mikst sinirlerdir.



Şekil 1. Omurilik enine kesitte ön kök, arka kök ve spinal sinir yapısı

8 servikal, 12 torakal, 5 lomber, 5 sakral, 1 koksigeal olmak üzere 31 çift spinal sinir mevcuttur. C1 üstündeki intervertebral foramenden C1 spinal sinir çıkarken, C8 sinir kökü, C7 ve T1 vertebra gövdeleri arasından çıkar. T1'den itibaren intervertebral foramenden çıkan kökler üstteki omur cismiyle aynı numaradadır. Yani C1'den C7'ye kadar olan sinir kökleri, ilgili omurlarının üzerinde ortaya çıkar; kalan sinir kökleri ilgili omurlarının altından çıkar (2).

Omurilik transvers kesitine bakıldığında ortada kelebek şeklinde gri cevher (substantia grisea) ve bunun etrafında gri cevheri çepeçevre saran, beyinden organlara ve organlardan beyine iletileri ulaştıran aksonların yer aldığı beyaz maddeden (substantia alba) oluşur (Şekil 2).



Şekil 2. Medulla spinalisin enine kesiti

Gri madde

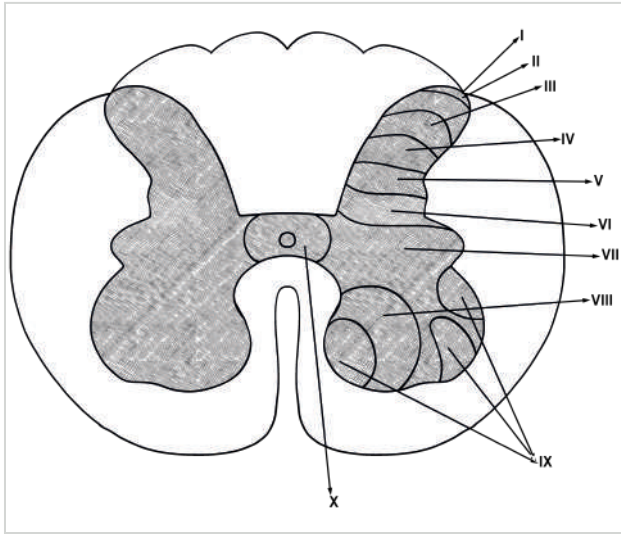
Gri maddenin ortasında epandim hücreleri ile çevrili santral kanal bulunur. Nöronal hücre gövdelerini içeren omurilik gri maddesi, her biri birkaç laminaya bölünmüş dorsal ve ventral boynuzlardan oluşur (4). Tüm segmentlerde gri cevherde cornu anterius (ön boynuz), cornu posterius (arka boynuz), T1-L2 ve S2-4 segmentlerde cornu laterale (dış yan boynuz) bulunur. Gri madde içerisinde beyinde olduğu gibi, hücre gövdeleri ve uzantıları yer almıştır. Ön çıkıntılar somatomotor nöronlardan (alt motor nöron), arka çıkıntılar duysal nöronlardan, dış yan çıkıntılar ise visseromotor (sempatik ve parasempatik) nöronlardan oluşur. Arka boynuz duysal bilginin merkezi sinir sistemine giriş noktasıdır. Duysal bilgileri işleyen altı katmana veya laminaya bölünmüştür (Şekil 3). Arka boynuz ayrıca spinal ve supraspinal düzenleyici devreler yoluyla ağrı iletimini de modüle eder. Omurilik patolojisinin klinik muayenesi için önemli olan üç ana duysal girdi şunları içerir:

1. Omurilik reflekslerine katılan kas iççiklerinden gelen afferentler.

2. Ağrı ve ısının duysal modalitelerine aracılık eden, çoğunlukla küçük ve miyelinizasyon eksik olan, ikinci sıra nöronlarla sinaps yapmadan önce birkaç segment yukarı ve aşağı hareket edebilir, daha sonra ön komissürde kordun orta hattını geçer, santral kanalın hemen önünden seyreder ve kontralateral anterior veya lateral spinotalamik yola girer.

3. Propriyoseptif (vibrasyon ve pozisyon) duyu modalitelerine aracılık eden aksonlar. Bu büyük miyelinli lifler, ipsilateral dorsal kolona girmek için arka boynuzdan geçer.

Ön boynuz, omuriliğin motor çekirdekleri, piramidal ve ekstrapiramidal motor sistemlerinin diğer inen yollarından gelen bilgilere aracılık eden internöronları içerir. Omurilik gri cevheri, burada bulunan nöronların büyüklüğü, şekli, hücresel özellikleri ve değişik bölgelerdeki yoğunlukları göz önüne alınarak 10 laminaya ayrılmıştır ve içerisinde çeşitli nükleuslar vardır. Çok keskin sınırlarla ayrılmayan bu laminaların substantia grisea içerisindeki yerleşimi medulla spinalis'in değişik segmentlerinde farklılıklar gösterir (Şekil 3).

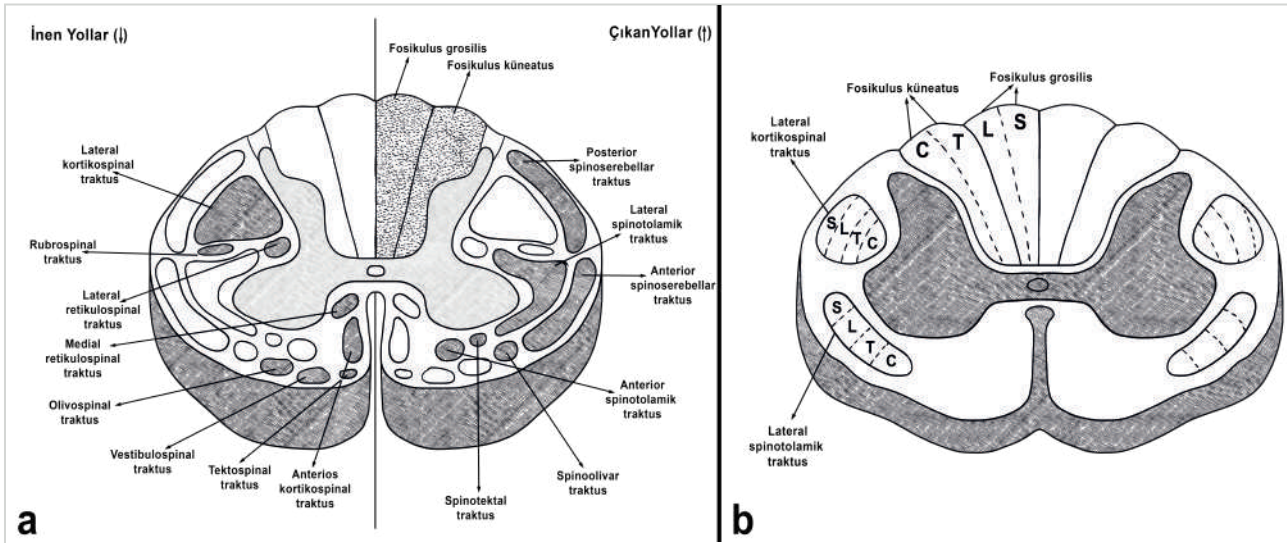


Şekil 3. Medulla spinalis gri cevherde laminaların yerleşimi
Lamina I: Nükleus posteromarginalis, Lamina II: Substantia gelatinosa, Lamina III ve IV: Nükleus proprius dorsalis, Lamina VI: Dorsal boynuz tabanı, Lamina VII: Intermediate bölge, Lamina VIII: Ön boynuz medialindeki kuşak (servikal ve lomber genişlemeler hizası), Lamina IX: Medyal ve lateral ön boynuz hücrelerinin bulunduğu sütun.

Beyaz madde

Beyaz madde longitudinal şekilde konumlanmış miyelinli aksonlar (sinir lifleri) ve nöroglıadan yapılmıştır. Omuriliğin beyaz maddesi boynuzların yaptığı çıkıntılarla funikulus veya kolon adı verilen bölümlere ayrılmış gibidir (Şekil 2). Kolonlarda inen (motor) ve çıkan (duysal) traktuslar yer almıştır (Şekil 4).

BEYAZ CEVHER YOLLARI



Şekil 4. a. Medulla spinalis beyaz cevherde inen ve çıkan yollar b. Medulla spinalisde fasikülüs gracilis ve küneatus, lateral kortikospinal ve spinotalamik traktusta segmentlerin anatomik olarak yerleşimi. C: Servikal, T: Torakal, L: Lomber, S: Sakral

Bu liflerin seyri aşağıdaki gibi özetlenebilir;

1. nöron: Spinal ganglion
2. nöron: Nükleus gracilis ve nükleus küneatus (bulbus)

Çapraz: Decussatio leminisci medialis (bulbus)

1. nöron: Talamus VPL çekirdek

Omurilik hastalığının değerlendirilmesinde klinik öneme sahip başlıca beyaz cevher yolları aşağıda anlatılacaktır (Şekil 4) (5, 6).

AFFERENT YOLAR (ASENDAN/ÇIKAN YOLLAR)

1. Fasikülüs gracilis (Goll)- Fasikülüs küneatus (Burdach)
2. Traktus spinotalamik anterior-lateralis
3. Traktus spinoserebellaris anterior-posterior
4. Traktus spinotektalis
5. Traktus spinoretikularis
6. Traktus spinoolivarius

Fasikülüs Gracilis ve Fasikülüs Küneatus

Posterior ya da dorsal kolonlar olarak ta bilinirler. Ayırt edici dokunma (vibrasyon, iki nokta ayırımı) ve şuurlu "proprioepsion" (pozisyon hissi, kinestezi) duyusundan sorumludurlar. Anatomik olarak en lateralde servikal ve en medialde sakral segmentler olacak şekilde düzenlenirler (Şekil 4). Bu yollar medulla spinalis seviyesinde değil, medulla oblongatada çapraz yaptıkları için bu yolların medulla spinalis seviyesindeki hasarında ipsilateral bulgular ortaya çıkar.

Bu duyuları taşıyan periferik sinir lifleri önce ganglion spinalise ulaşırlar, buradan arka kök aracılığı ile medulla spinalise girerler. Medulla spinaliste çapraz yapmadan funikulus posteriorda fasikülüs gracilis ve küneatusu oluşturarak yukarı doğru bulbus çıkarlar. Bulbusta ilk sinapslarını nükleus gracilis ve nükleus küneatusda yaparlar, buradan çıkan lifler decussatio leminisci medialisde çapraz yaparak karşı tarafa geçerler ve sonra talamusun ventral posterolateral (VPL) nükleusunda 2. sinapslarını yaparlar. Talamustan sonra nöron uzantıları talamo-kortikal yol ile yukarı doğru ilerlerler ve girus postsentraliste bulunan Brodmanın 3,2,1 alanında son bulurlar.

Korteks: Brodman 1,2,3

Medulla spinalis seviyesinde bu yolların hasarlanması sonucu lezyon seviyesi altında ipsilateral derin duyu kaybı görülür. Karanlıkta ve gözleri kapatınca belirgin Romberg bulgusu vardır. En sık nedenler subakut kombine dejenerasyon (Vit B12 eksikliği) ve Tabes dorsalisdir.

1. Traktus Spinotalamikus Lateralis ve Anterior

Anterior spinotalamik yollar basit dokunma ve basınç duyusunu, lateral spinotalamik yollar ağrı ve ısı duyusunu taşırlar. Bu aksonlar medulla spinaliste ventral komissürde çaprazlaşırlar ve bu nedenle kontralateral duysal temsil içerirler. Bu yollar en medialde bulunan servikal girdiler ve en lateralde sakral girdiler ile somatotopik olarak organize edilmiştir (Şekil 4). Bu duyuları taşıyan liflerin hücre gövdesi ganglion spinalededir ve oradan arka kök aracılığı ile omuriliğe girerler. Bir iki segment yukarı ya da aşağı ilerledikten sonra arka boynuzda substansia jelatinoza nükleuslarında sinaps yaptıktan sonra nöron uzantıları çapraz yaparak (kommissura alba) karşı tarafa geçer. Karşı tarafta beyaz cevherde anterior ve lateral spinotalamik traktusları oluşturarak ve yukarı doğru ilerlerler ve bulbus seviyesinde bu iki yol birleşerek talamusun VPL nükleusunda sinaps yaparlar, buradan 3. nöronun uzantıları talamokortikal yol ile Broadmanın 3,2,1 alanlarında sonlanır.

Bu liflerin seyri aşağıdaki gibi özetlenebilir;

1. nöron: Spinal ganglion

2. nöron: Arka boynuz lamina 1 ve 4-5

Çapraz: Omurilikte segment seviyesinde

Commissura alba anterior

1. nöron: Talamus VPL

Korteks Broadman 3,1,2

Medulla spinalis seviyesinde bu liflerin hasasında lezyon seviyesinin altında kontralateral ağrı, ısı ve hafif dokunma duyusu kaybı görülür.

Traktus Spinocerebellaris Anterior (Gowers) / Traktus Spinocerebellaris Posterior (Fleshing)

Bilinçsiz proprioseptif (derin duyu) duyuları taşıyan bu iki yol medulla spinalisten doğrudan serebelluma uzanır. Bunlar bilinç düzeyine ulaşmadıklarından şuursuz proprioseptif duyular ismini alırlar. Bu yolların reseptörleri periferdeki kas içcikleri ve golgi tendon organlarıdır. Ekstremit ve gövdenin denge kordinasyonundan sorumlu yolaklardır.

Periferden gelen liflerin hücre gövdesi ganglion spinalededir bulunur ve arka köklerden omuriliğe girerler arka boynuzdaki nükleus torasikustaki nöronlarla sinaps yaparlar. Sinaps sonrası tractus spinocerebellaris anterioru (L2-L3 altı) oluşturacak olan liflerin hemen hemen tümü çapraz yaparak kommissura alba anterior aracılığı ile karşıya geçerler, anteroleteral funikulussun dış kısmından yukarı doğru ilerlerler. Ponsta ikinci kez çapraz yaptıktan sonra pedunculus serebellaris superior ile serebelluma girer vermiste sonlanırlar.

Traktus spinocerebellaris posterior (C8-L2/3) lifleri arka boynuzda nükleus torasikustaki nöronlarla sinaps yaptıktan sonra çapraz yapmazlar ve aynı tarafta traktus spinocerebellaris posterioru oluşturarak yukarı doğru çıkarlar bulbus ve ponsu geçip pedunculus serebellaris inferior ile serebelluma girer vermiste sonlanırlar.

Traktus Spinotektalis

Arka kökler aracılığı ile omuriliğe girer, spinal ganglionda yer alan nöron uzantıları arka boynuzdaki nöronlarla sinaps yaptıktan sonra çaprazlaşarak karşı tarafa geçer ve traktus spinotektalisi oluşturarak yukarı doğru çıkar, kollikulus superiorunda sonlanır. Bu traktus spinovisual reflekslerle ilişkilidir. Baş, boyun ve gözün uyurana doğru refleks hareketlerinin sağlanmasında görev alır.

Traktus Spinoretikularis

Spinoretiküler yol beyin sapının retiküler oluşumuna derin ağrı girdisi taşır. Bu traktus traktus spinotalamikus anteriorun lifleri ile karışık seyredir. Ganglion spinalededir bulunan birinci nöronun uzantıları arka kökten omuriliğe girer, arka boynuzda sinaps yapar, buradan çıkan liflerin çoğunluğu çapraz yapmadan (çok azı yapar) traktus spinoretikularisi oluşturur buradan bulbus, pons ve mesensefalondaki formasyo retikularis çekirdeklerinde sonlanırlar. Bu yol özellikle eksternal ve visseral ağrı duyularını taşır.

Traktus Spinoolivarius

Deriden yüzeysel duyuları, kas, kiriş, ligament ve eklemlerden proprioseptif duyuları alır. 1. nöronu arka kökten medulla spinalise girer, buradan başlayan 2. nöron uzantıları çapraz yaparak karşıya geçer ve traktus spinoolivariusu oluşturarak funikulus lateralede yukarı doğru uzanır. Nükleus olivorus accessorius medialis ve posteriorda sonlanırlar, burada bulunan 3. nöronların uzantıları çapraz yaparak karşıya geçer ve pedunculus serebellaris inferior yolu ile serebellum Purkinje hücrelerinde sonlanırlar ve bu hücreleri uyarırlar.

EFFERENT YOLLAR (DESENDAN/İNEN YOLLAR)

A. Piramidal yollar

1. Traktus kortikospinalis lateralis ve anterior

B. Ekstrapiramidal yollar

1. Traktus retikulo spinal lateralis ve medialis

2. Traktus vestibulo spinalis

3. Traktus rubro spinalis

4. Traktus tecto spinalis

5. Traktus olivospinalis

C. Medulla spinaliste inen otonomik yollar

Traktus Kortikospinalis Lateralis ve Anterior (Piramidal yollar)

İstimli hareketleri yapmamızı sağlayan bu yolun aksonları, girus presentalisteki primer motor korteks ve duysal korteksin kortikal tabakasından daha küçük bir oranda premotor korteks ve somatosensoryel kortekslerden kaynaklanır (7,8). 1 milyon aksonun 30-40 bini Betz hücreleridir. Bu nöronların uzantıları korona radyata, kapsula interna, mesensefalonda kurus serebriden, ponsun basiler parçasından, bulbusta piramidin geçer ve bulbus alt sınırda deküssasyo piramidumda yaklaşık %85-90 oranında çapraz yaparlar (traktus kortikospinalis lateralis), %10 bu bölgede çapraz yapmaz (traktus kortikospinalis anterior). Çapraz yapan lifler sonrasında funikulus lateralisten aşağı inerek traktus kortikospinalis lateralis oluşturulur. Çapraz yapmayan lifler funikulus anteriorda aşağı inerler, traktus kortikospinalis anterior olarak adlandırılır ve bu lifler sonlanacağı ön boynuz seviyesine gelince kommissura alba anteriorda çapraz yaparak karşıya geçer buradaki ön motor nöron hücreleri ile sinaps yaparlar. Traktus kortikospinalis içinde seyreden lifler beyin sapından geçerken orada bir takım nükleuslara lifler verirler. Bu liflerin oluşturduğu yollara traktus kortikonüklearis ya da kortikobulbaris adı verilir. Broadman 4. alandan ve Betz hücrelerinden gelen lifler öncelikle ekstremitelerin distal kısımlarındaki kasları kontrol eder. Piramidal yol lezyonlarında bu kaslarla yapılan ince ve beceri isteyen hareketler öncelikle bozulur. Diğer kısımlardan gelen lifler ise kaba hareketlerden ve kas tonusu kontrolünden sorumludurlar. Bunların hasarında kas tonusu ve derin tendon refleksi artar.

Kortikal motor nöronal sinapslar birçok ön boynuz hücresine geniş çapta dağılmıştır ve bu becerili hareketlerin koordinasyonu-na izin verir. Kortikomotonöronlar aksonları ve ön boynuz hücreleri arasındaki sayısal ilişki bire bir değildir. Her bir ön boynuz hücresi, birçok kortikomotonöronundan girdi alır ve tek bir kortikomotonöron, aynı motor nöron havuzlarının agonist ve antagonist birçok farklı ön boynuz hücresini innerve eder (9,10).

Traktus kortikospinalis lateralis, servikomedüller bileşkede çapraz yapar ve bu nedenle ipsilateral kas sistemine girdi sağlayan liflerin çoğunluğunu içerir. Lateral kortikospinalis traktusta; üst ekstremitate motor kontrolüne yönelik lifler en medialde, alt ekstremitateyi kontrol eden lifler ise daha lateralde olacak şekilde trakt içinde somatotopik olarak organize edilmiştir (Şekil 3). Bu yolun medulla spinalis düzeyinde hasarlanması durumunda, lezyon altında ipsilateral üst motor nöron harabiyeti bulguları olur.

2. Ekstrapiramidal yollar

Ekstrapiramidal sistem insanda istemli hareketlerin yapılabilmesi için gerekli olan postural tonusu sağlar, yani kasları belirli bir gerginlikte tutar. Ayrıca koşma, yüzme gibi otomatik hareketleri ve asosiyet hareketleri de ekstrapiramidal sistem yönetir, istemsiz hareketlerin ortaya çıkmasına engel olur. Medulla spinaliste yer alan ekstrapiramidal sistem yolları aşağıdaki gibidir.

Traktus Retikülospinalis Lateralis ve Medialis

Bulbus ve ponsun formatio retikülaristeki çekirdeklerden başlar ve medulla spinalisteki motor nöronlarla ilişki içerisinde. Öncelikle gövde ve ekstremitenin proksimal kısımlarının hareketleri ile ilgilidirler. Ponsun başlayan traktus **retikülospinalis medialis (ponto-retikulo-spinalis)**, bulbustan başlayan traktus **retikülospinalis lateralis (bulbo-retikulo-spinalis)** olarak adlandırılır. Bu yolların bir kısmı çapraz yapar bir kısmı yapmaz. Traktus retikülospinalis medialis funikulus anteriorda, traktus retikülospinalis lateralis ise funikulus lateraleda aşağı doğru uzanır. Bu yolların kaslar üzerinde inhibe edici ve/veya fasilite edici etkileri vardır. Yürüme koşma gibi koordineli hareketlerin yapılmasını sağlarlar. Traktus retikülospinalis medialis ayrıca nükleus frenikus ve nükleus aksessorius motor çekirdekleri ile ilişkili olduğundan solunum sayısı ve ritmi üzerinde etkileri vardır.

Retikülospinal bağlantılar öncelikle proksimal kasların koordineli kaba hareketlerinden sorumlu iken, özellikle elin ince hareketlerine kortikospinal trakt aracılık eder. Retikülospinal sistem, kortikospinal traktus ile birlikte distal kaslara paralel bir yol oluşturabilir. Sonuç olarak, retikülospinal nöronlar, kortikospinal sistem hasarından sonra (inmede olduğu gibi) üst ekstremitate kas aktivitesine etki edebilir (11-13).

Traktus Vestibulospinalis

Bu yol bulbustaki nükleus vestibularis lateralisten (başın hareketleri sonucu iç kulakta oluşan implusları ve serebellumdan gelen implusları alır) başlar, buradaki nöronların aksonları funikulus lateralisten aşağı iner, servikal ve lumbosakral segmentlerdeki ön boynuz motor nöronlarında sonlanırlar. Traktus vestibulospinalis ekstansör kas tonusu ile ilgili bir yol olup, ekstansör kaslar üzerine uyarıcı, fleksör kaslar üzerine inhibe edici etki gösterir. Vücudun dengesini ve postürünü korumak için omurilik reflekslerini ve kas tonusunu kolaylaştırır.

Traktus Rubrospinalis

Traktus rubrospinalis fleksör kas tonusuyla ilgilidir, medulla spinalis boyunca uzanır. Rubrospinal yol, mesensefalondaki nükleus ruberden (kırmızı çekirdek) kaynaklanır ve nükleustan çıkınca hemen çaprazlaşır (deküssasyo tegmentalis ventralis=Forel çaprazı), karşı taraf funikulus lateralisten aşağı inerek medulla spi-

nalis ön boynuz motor nöronlarda sonlanır. Fleksör kasları fasilite edici, ekstansör kasları inhibe edicidir.

Traktus Tektospinalis

Bu yol uyarılara karşı refleks baş boyun hareketlerini kontrol eder. Tektospinal yol, mesensefalondaki superior kollikulustan başlar liflerin çoğu deküssasyo tegmentalis dorsaliste (Mynert çaprazı) çaprazlaşır, funikulus anteriordan aşağı iner ve inerken inferior kollikulustanda lifler alır. Bu lifler, sadece medulla spinalis seviyesindeki ön boynuz nöronlarında sinaps yaparak sonlanır.

Traktus Olivospinalis

Bulbustaki nükleus olivarius anteriordan başlar, funikulus anteriordan aşağı doğru iner. Bu yol da sadece servikal bölgede vardır. Baş ve boyun hareketleri ile ilgili olduğu düşünülmektedir.

Otonom Lifler

Otonom ganglionlara giden preganglionik lifler, kranial bölüm (ilgili kranial sinirler: n. oculomotorius, n. facialis, n.glossopharyngeus, n.vagus a giden parasempatik lifler), medulla spinalisin torakolumbar (T1-L2) ve sakral (S2-S4) bölümü olmak üzere üç ana bölgeden kaynaklanır.

Medulla Spinalisteki İnen Otonomik yollar

Hipotalamik ve beyin sapı kökenli otonomik lifler, çok iyi tanımlanmamış bir yolla (genellikle traktus retikülospinalis içerisinde) omuriliğin lateral tarafından aşağı doğru iner, ve omuriliğin gri maddesinin intermediolateral sütunlarındaki hücre gövdeleriyle sinaps yapar. Bunlar visseral organların innervasyonu ile ilgilidirler. Sempatik lifler T1 ve L2 arasında, parasempatik lifler S2 ve S4 arasından çıkar. Sempatik nöronlar, merkezi gri maddenin lateral boynuzunda T1-L2 spinal seviyelerinde bulunur. Preganglionik lifler, paravertebral gangliona ulaşmak için ventral kök, spinal sinir ve ventral ramus yoluyla omurilikten çıkarlar. Bu liflerin birçoğu paravertebral ganglionda sinaps yaparlar ancak bir kısmı son organlarına daha yakın postganglionik nöronlarda (örneğin çölyak, superior ve inferior mezenterik gangliyonlar) sonlanmak için sinaps yapmadan geçerler. Parasempatik nöronlar sakral omurilikten kaynaklanır ve omurilikten diğer efferentlerle birlikte ventral ramusa çıkar. Ventral ramustan ayrıldıktan sonra sempatik sinirlerle birleşerek iç organlara ulaşırlar. Bu preganglionik lifler daha sonra pelvisteki organları etkileyen yaygın bir terminal gangliyon hücreleri ağı ile sinaps yapar.

Otonomik disfonksiyon, spinal kord patolojisinin yeri, yaygınlığı ve ciddiyetinin önemli bir belirleyicisidir. Birçok otonomik fonksiyon omurilik patolojisinden etkilenebilir, ancak klinik değerlendirme için en faydalı semptomlar mesane kontrolü ile ilgilidir. Otonom mesane kontrolü öncelikle parasempatiktir ve sempatik liflerin izole yarananmasından etkilenmez. İstemli mesane kontrolü, S2-S4 seviyelerinde ön boynuz hücrelerinden kaynaklanan motor liflerin aracılık ettiği somatomotor kontrol altındadır. S2 seviyesinin üzerinde inen motor ve otonomik yolları kesintiye uğratan bir omurilik lezyonu, istemli boşaltılmayan, ancak belirli bir dereceye kadar genişlediğinde refleks olarak boşalabilen, nörojenik mesane olarak adlandırılan bir "otomatik mesane" üretir (14). Segmental refleks kontrolünün inhibisyonunun kaybı ile, üriner aciliyet ve inkontinansa yol açar. S2-S4 spinal seviyelerinin yaranması mesane refleks devresini kesintiye uğratır; mesane sarkık hale gelir ve taşma inkontinansı ile kapasitesinin üzerinde dolar. Omurilik yarananmasının kolon ve rektum üzerindeki etkileri, mesane üzerindeki benzer. Omurilik kesileri, dış sifinkterin istemli kontrolünü kesintiye uğratır ve kabızlığa neden olur. Sakral lezyonlar anal refleks kaybına ve rektal inkontinansa neden olur. İktidarsızlık, herhangi bir düzeyde omurilik lezyonlarından kaynaklanabilir. Omurilik yarananmaları aynı zamanda kardiyovas-

küler fonksiyonu da etkileyebilir, en dramatik olarak bir otonomik disrefleksi fenomeni T6'nın üzerindeki lezyonlarda görülür.

MEDULLA SPİNALİSİN BESLENMESİ

Medulla spinalis vertebral arterlerden çıkan bir anterior spinal arter (ASA) ve bir çift posterior spinal arter (PSA) olmak üzere üç ana damar tarafından beslenir. ASA ve PSA'lar distalde konus medullariste anastomoz yaparlar. ASA kordun ön üçte ikisini besler (15). Posterior spinal arterler esas olarak dorsal kolonları besler. Spinal arterlere ek kan temini sağlamak için torasik ve abdominal aorttan çeşitli radiküler arterler ayrılır.

Anterior Spinal Arter

ASA her iki vertebral arterden köken alır. Foramen magnum seviyesinde vertebral arterlerden çıkan dallar birleşerek anterior spinal arteri oluşturur. Orta hat anterior median sulkusta tüm omurilik boyunca devam eder. Foramen magnumdan konus medullarise kadar tüm omurilik boyunca anterior median sulkusta omuriliğin ön yüzünde uzanır ve bu onu vücuttaki en uzun arter yapar (17). ASA'nın çapı torasik segmentte en küçük, lumbosakral bölgede en büyük olmak üzere uzunluğu boyunca önemli ölçüde değişkenlik gösterir (15). ASA seyri boyunca radiküler arterler tarafından desteklenir. Bu küçük arterler intervertebral foramenlerden spinal kanala girer ve sinir köklerine kan sağlar. Vertebral arterlerden, interkostal arterlerden veya nadir durumlarda doğrudan aortadan köken alırlar. Tipik olarak 31 çift radiküler arterden sadece 6 ila 10'u (her spinal seviyede bir çift) ASA'ya katkıda bulunur. Bu arterler genellikle spinal kanala sol nöral foramenden girer, ancak özellikle servikal omurgada bilateral olabilir. Torakal omurilik, özellikle radiküler katkılara bağlıdır ve enfarktüs için en savunmasız bölgedir. En belirgin torasik radiküler arter, lomber genişleme arteri olarak da bilinen Adamkiewicz arteridir. Adamkiewicz arteri, bireylerin %75'inde T9 ila T12 düzeyi arasında ASA'ya katkıda bulunur, ancak bu düzeyin üstünde ve altında da bulunabilir (15,16). ASA'dan sulkal arterler kordun merkezine girer ve daha sonra omuriliğin derin yapılarını beslemek için sağa veya sola dallanır. ASA ayrıca kordun çevresini beslemek için radyal dallar veren periferik arteriyel pleksusda katkıda bulunur. ASA, gri maddenin ön boynuzlarına, spinotalamik yollara ve kortikospinal yollara kan sağlar. Çoğu insanda, ASA omuriliğin tüm uzunluğu boyunca kesintisizdir; insanların bir kısmında ise genellikle midtorasik segmentinde süreksizdir ve bu bireyler vasküler hasarlanmalara daha duyarlıdır.

Posterior Spinal Arter

PSA'lar vertebral arter kaynaklıdır ve iki taraflı olarak posterior lateral sulkuslarda kordun uzunluğu boyunca ilerler. PSA'lar, seyirleri boyunca çap olarak büyük ölçüde değişkenlik gösterir. PSA'lar, genellikle 10 ile 23 arasında olmak üzere, ASA'dan daha fazla sayıda radiküler arter tarafından desteklenir (18). Bu radiküler arterler tipik olarak soldan kaynaklanır, ancak ASA'ya katkıda bulunanlardan daha sık olarak bilateraldir. PSA'lar sıklıkla birbirleriyle anastomoz yapar ve periferik ve posterolateral pleksuslara yoğun şekilde bağlıdır. PSA'lar dorsal kolonları ve posterior boynuzları besler (17,19).

Venöz sistem

Biri ön ve biri arka olmak üzere iki ana spinal ven, bir dizi radiküler damara, ardından intravertebral ve paravertebral pleksuslara ve son olarak azigos ve pelvik venöz sistemlere drene olurlar. Spinal venler kapakçık içermediği için valsava ve artan karın içi basınç, venöz basıncın artmasına ve omurilik perfüzyonunun azalmasına neden olabilir (19,20).

Spinal kan akışını düzenleyen faktörler

Beyinde olduğu gibi, spinal kan akışı metabolik durumlardan etkilenir ve hem hipoksiye hem de hiperkapniye artan kan akışıyla yanıt verir (20). Metabolik talep ve kan akımı en çok servikal ve lomber genişlemelerde bol bulunan gri cevherdedir. Omuriliğe kan akışı, ortalama arteriyel ve intraspinal kanal basıncı arasındaki fark olan perfüzyon basıncından da etkilenir. Ototregülasyon yoluyla spinal kan akışı ortalama arter basıncı üzerinde sabit bir seviyede tutulur. Bununla birlikte, otoregülasyonun başarısız olduğu sistemik kan basıncının alt ve üst sınırları vardır (21,22). Sistemik hipotansiyon veya artmış intraspinal kanal basıncı perfüzyonu azaltabilir ve kordu riske atabilir. Omurilik sabit bir boşlukta bulunduğu için, intraspinal kanal basıncı spinal kanalın içeriğindeki değişikliklere duyarlıdır ve patolojik durumlarda önemli ölçüde yükselir.

OMURİLİK HASTALIKLARINDA GÖRÜLEN KLİNİK BELİRTİ VE BULGULAR

Omurilik lezyonları omuriliğin beyaz cevherindeki inen ve çıkan yolların etkilenmesi sonucu lezyon seviyesinin altında motor, duysal ve otonomik bulgulara neden olurken, gri cevher yapılarını oluşturan nöron gövdelerinin veya ön, arka köklerin etkilenmesi sonucu segmental bulgulara neden olur. Klinik bulgular lezyonun omuriliği etkilediği segmente, lokalizasyonuna ve lezyonun gelişme hızına göre değişir. Omurilik hastalıklarında aşağıdaki belirtiler ve bulgular görülebilir;

1. Motor bulgular
2. Duysal bulgular
3. Otonomik bulgular
4. Solunumla ilgili bulgular
5. Üriner fonksiyon bozukluğu
6. Barsak fonksiyon bozukluğu
7. Seksüel fonksiyon bozukluğu

1. Motor Bulgular

Piramidal yolun (traktus kortikospinalis lateralis) hasarlanması ile lezyon düzeyinin altında ipsilateral paralizisi görülür. Lezyon yavaş bir şekilde gelişmişse paralizisi spastisite, derin tendon reflekslerinde artış ve patolojik refleksler yani üst motor nöron bulguları eşlik eder. Eğer lezyon akut geliştirse üst motor nöron bulguları gelişmeden önce spinal şok tablosu gelişir ve bu dönemde flask paralizisi, derin tendon reflekslerinde azalma ya da kayıp görülür. Spastisite üst ekstremitelerde fleksör, alt ekstremitelerde ekstansör kaslarda belirgindir. Ayrıca nadiren omurilik lezyonları ön boynuz hücreleri ve/veya ön kökleri etkileyerek lezyon düzeyinde alt motor nöron tipinde paralizisi de neden olabilirler.

2. Duysal Bulgular

Lezyon seviyesinin altında tüm duylarda kayıp omuriliğin tam transvers lezyonunda görülür. Duyu kusuruna motor ve otonom bulgularda eşlik eder. Duyu kusuru gövdede seviye verir ve lezyon yerinin lokalize edilmesini sağlar. Omurilik yarım lezyonunda ise lezyon düzeyi altında kontralateral ağrı-ısı duyusu kaybı, ipsilateral derin duyu kaybı olur. Medulla spinaliste kanalis santralis civarındaki lezyonlarda görülen santral kord sendromu (en sık neden siringomyeli) servikal bölgede en fazla görüldüğü için pelerin tarzında ağrı-ısı duyusu kaybı olur. Kauda ekuina, konus medullaris hasarında eyer tarzında duyu kusuru olur, perianal bölgeyi ve gluteusları içine alır. Posterior kolon lezyonlarında derin duyu (eklem pozisyonu, vibrasyon) etkilenir ve Romberg belirtisi, duysal ataksi gelişir.

3. Otonomik Bulgular

Özellikle servikal bölge olmak üzere omurilik lezyonları otonom sinir sistemi aktivitesinde bozukluklara yol açarlar. Yüksek

servikal omurilik hasarında parasemptomatik kontrol korunur ancak spinal sempatik yollardaki supraspinal otonomik kontrol ortadan kalkar. Spinal şok evresinde servikal lezyonlarda şiddetli hipotansiyon ve bradikardi gelişebilir. Ayrıca yüksek servikal ve üst torakal lezyonu olan hastalarda yaşamı tehdit edici hipertansiyon epizodları görülen otonom disrefleksi gelişebilir. Otonom disrefleksi kas, deri, barsak, böbrek ve gastrointestinal sistemde sempatik sistem aracılığı vasokonstriksiyondan kaynaklanır. Bu ataklar mesane barsak distansiyonu ile tetiklenebilir (23). Alt torakal lezyonlarda (T5 segmentin altında) lezyonlarda ise kalp ve bronkopulmoner parasempatik ve sempatik aktivite korunmuştur.

4. Solunumla İlgili Bulgular

Omurilik lezyonlarının yerleşim yeri ve şiddetine göre solunum bozulmaları gelişebilir. Diyafram innervasyonunu sağlayan frenik sinir, C3-C5 ön boynuz nöronlarından orjin alır. Bu bölgeyi içeren servikal omurilik lezyonları ve ön boynuz motor nöron hasarı ile giden hastalıklar solunum yetmezliğine yol açabilir. Ayrıca yüksek servikal ve torakal omurilik lezyonlarında inspirasyon ve ekspresyona yardımcı kas gruplarının etkilenmesi ve otonom disfonksiyon solunum düzensizliklerine katkıda bulunur (23).

5. Üriner Disfonksiyon

Kortikal merkezlerden kaynaklanan mesane innervasyonunu sağlayan yolların S2-S4 ön boynuza gelen liflerinin kesintiye uğraması spastik mesaneye neden olur. Spinal şok evresinde ise bu liflerin hasarı flask mesaneye neden olur ve taşma inkontinansı görülür. Kronik evrede ve yavaş gelişen lezyonlarda spastik mesane, idrar inkontinansı olur. S2-S4 ventral kök ve sonrası liflerin harabiyeti flask mesane ile sonuçlanır (14).

6. Barsak Disfonksiyonu

T7 ve üzerinde omurilik hasarında sakral refleksler korunduğu halde, istemli abdominal kas kontraksiyonu yapılamaması ile konstipasyon görülebilir. T7 ve altındaki lezyonlarda ise anal refleksler korunuyorsa, konstipasyon ve aralıklı fekal inkontinans olurken; anal refleksi olmayan hastalarda gayta inkontinansı sık görülür (24).

7. Seksüel disfonksiyon

Omurilik lezyonları sonucu erektil disfonksiyon, ejakülasyon problemleri, anorgazmi ve lubrikasyonda azalma görülebilir (25).

Omurilik Hastalıklarında Nörolojik Sendromlar

Omurilik lezyonları buldukları düzeyde spinal segmentlerin ve/veya buradan geçen uzun traktusların işlevlerini bozabilir. Spinal segment basısı ya da hasarı sonucunda, lezyon tarafında dermatom sahasında ağrı, parestezi veya hipoestezi, miyotomal kaslarda kuvvetsizlik ve atrofi, refleks arkını içeriyorsa ilişkili reflekslerde azalma beklenir. Eğer lezyon inen ve çıkan yollara bası yaparsa bası olan tarafta, lezyonun genişlemesi durumunda ise her iki tarafta longitudinal belirti ve bulgular ortaya çıkacaktır. İnen motor yolların hasarına bağlı olarak lezyon düzeyinin altındaki kaslarda felç (torakal bölge lezyonunda paraparezi ya da parapleji, üst servikal bölge lezyonunda kuadriparezi ya da kuadripleji), seviye gösteren duyu kusuru (gövde üzerinde saptanan seviye gösteren duyu kusuru omurilik lezyonları için hemen hemen patognomonik bir bulgudur) ve sfinkter kontrol bozuklukları ortaya çıkar. Omuriliği etkileyen bir lezyon segmental ve longitudinal işlev bozukluklarının hepsini ortaya çıkarmayabilir. Aşağıda medulla spinalis lezyonlarında ortaya çıkabilecek bazı sendromlar anlatılmaktadır (26).

1. Omuriliğin tam transvers lezyonu
2. Omuriliğin yarım lezyonu (Brown-Séguard sendromu)
3. Omuriliğin merkezi lezyonu

4. Foramen magnum sendromu
5. Konus medullaris ve kauda equina sendromu
6. Anterior spinal arter sendromu
7. Posterior kord sendromu

Omuriliğin Tam Transvers Lezyonu

Omurilikte bir ya da birçok segment boyunca yer alan bir lezyonun, omuriliği fonksiyonel olarak tam keskiye uğratması söz konusudur. Omuriliğin tam kesisi lezyon düzeyinde tüm asendan duyu yollarının ve desendan motor yollarının kesintisizine neden olur. Lezyonun üstündeki ve altındaki omurilik bölümleri arasındaki işlevsel ilişki kaybolmuştur. Böyle bir durum spinal travmalar, akut transvers miyelit, iskemi ya da hemoraji gibi nedenlerle akut olarak geliştiğinde lezyonun distalinde kalan ve daha üst merkez sinir sistemi yapılarıyla ilişkisi kesilen omurilik segmentleri kendi otomatik fonksiyonlarını hızla kazanamadığından erken dönemde spinal şok tablosu ortaya çıkar. Spinal şok döneminde lezyon altında hipotonik felç, derin tendon reflekslerinde kaybolma olur ve taban derisi refleksi genellikle cevapsızdır. Duyu muayenesinde lezyonun düzeyini işaret eden seviye gösteren duyu kusuru saptanır. Duyu kusu tüm duyu modalitelerini içerir. Retansiyon tarzında bir sfinkter bozukluğu vardır. Örneğin üst servikal düzey lezyonlarında akut fazda solunum yetmezliği (arreste kadar gidebilen), kuadripleji, üst ve alt ekstremitelerde arefleksi, lezyon seviyesinin altında anestezi, nörojenik şok, sfinkter disfonksiyonu, üriner ve barsak retansiyonu, ileus ve gecikmiş gastrik boşalma görülür. Ayrıca siospinal merkezi veya hipotalamustan bu merkeze inen lifleri içeren lezyonlar ipsilateral Horner sendromu ve sempatik yetmezlikle ilişkili olarak ısı regulasyon bozukluğu ve hipotermiye yol açabilir. Alt servikal bölgelerde ve daha distalde solunum kasları etkilenmez. Subakut fazda spinal şoktaki flask tonusu spinal nöronların intrinsik aktivitelerinin geriye dönmesi ile spastisite ile yer değiştirir. Bu durum genellikle 3 hafta içerisinde olur. Lezyon seviyesinin altında paralizi ve seviye gösteren duyu kaybı devam ederken spinal refleksler geri döner. Supraspinal merkezlerin modülasyonu ortadan kalktığı için tonus artışı, hiperrefleksi, ekstansör plantar yanıt izlenir, yüzeysel abdominal ve kremasterik refleksler kaybolur ve fleksör spazmlar gelişir (27). Üriner, rektal sfinkter disfonksiyonu, seksüel disfonksiyon ve anhidrozis, trofik deri değişiklikleri, termoregülasyon bozukluğu ve kardiyovasküler insitabiliteleri içeren otonom bozukluklar ortaya çıkar. Nörojenik miksiyon kusuru akut evrede flask mesane ve taşma inkontinansı iken, kronik dönemde spastik mesane ile karakterizedir. Lezyon ön boynuzları veya ön kökleri içerecek şekilde genişlerse alt motor nöron bulguları gelişebilir (refleks kaybı, flask tonus, atrofi ve fasikülasyonlar). Bazen transvers hasara uğrayan omurilikte lezyonun altında kalan segmentler, bu segmentlerin bir veya birkaçına ulaşan bir uyarana hep birlikte yanıt verebilirler. Örneğin lezyon altındaki dermatomlardan birine verilen yüzeysel bir uyarı ile her iki bacağın birlikte fleksiyona gelmesine (fleksör toplanma refleksi) ya da buna eşlik eden lezyon altındaki dermatomlarda terleme, mesane boşalması, ejakülasyon gibi toptan bir yanıt (kitle refleksi=mass reflex) neden olabilir.

Omuriliğin Yarım Lezyonu (Brown-Séguard Sendromu)

Omuriliğin sağ ya da sol yarısının hasarı sonucu ortaya çıkan omurilik sendromudur (28). En sık rastlanan nedenler spinal travmalar, omuriliğin radyasyon nekrozu ve spinal metastazlardır. Lezyon düzeyinin altında aynı tarafta vibrasyon ve pozisyon duyusu kaybı ve üst motor nöron tutulmasına bağlı felç belirirken, karşı tarafta ağrı ve ısı duyusu kaybı gelişir (29). Ağrı ve ısı duyusu kaybı lezyon düzeyine oranla birkaç segment aşağıdan itibaren ortaya çıkar. Bunun sebebi, çaprazlaşan sinir liflerinin ilgili arka köke göre birkaç segment yukarıdan spinotalamik traktusa katılmalarıdır.

Tam Brown-Séquard sendromu tablosu nadir olduğundan, genellikle klinikte karşılaşılan tablolar Brown-Séquard sendromunun parsiyel özelliklerini taşıyan modifikasyonlardır (30).

Santral Kord Lezyonu

Bu sendrom santral kanalın içerisindeki veya çevresindeki lezyonlarından kaynaklanan omuriliğin merkezi bölgesinin bir ya da daha çok segment boyunca hasarlanması sonucu ortaya çıkar. Buna hemoraji veya travmaya bağlı kontüzyon gibi akut süreçler

ya da santral yerleşimli tümör, siringomiyeli gibi patolojik oluşumlar neden olur. Bu sendromu oluşturan en sık ve en tipik patolojik süreç siringomiyeli Chiari malformasyonunda olduğu gibi serebellar tonsillerin fıtıklanmasında spinal ve kranial subaraknoid aralıkta ortaya çıkan basınç farkı nedeni ile oluşur. Siringomiyeli daha çok orta-alt servikal bölgede, daha nadir olarak lumbosakral bölgede ve medulla oblongatada (siringobulbi) görülür. Lezyonun etkilediği segmentlere ait dermatomlarda (servikal lezyon için her iki üst ekstremitede pelerin şeklinde) ağrı ve ısı duysusu kaybı (o segmentte çaprazlaşan lifler tutulduğu için), yine bu segmentlere ait miyotomlarda simetrik veya asimetrik alt motor nöron tutulması tarzında kuvvetsizlik ve atrofi (spinal ön boynuz hasarına bağlı) ortaya çıkar. Ayrıca siliospinal merkezin (göze giden simpatisinir liflerin çıktığı yer) etkilenmesi ile ipsilateral Horner sendromu da duyu kusuruna eşlik eder. Lezyon yanlara doğru genişledikçe inen motor yolların tutulmasına bağlı olarak alt ekstremitelerde üst motor nöron tipinde kuvvetsizlik, tonus ve tendon reflekslerinde artma ve patolojik refleksler gelişir. Derin duyu bozukluğu görülmez (31).

Foramen Magnum Sendromu

Foramen magnum düzeyi lezyonları kranial sinir, motor ve duysal bulguları içeren klinikle sonuçlanır. Bu seviyedeki nöral yapıları etkileyen tümör, siringomiyeli, multipl skleroz, Arnold-Chiari malformasyonu, atlanto-aksiyal dislokasyon ve kranio-vertebral bileşkenin diğer anomalileri sonucunda ortaya çıkar. Suboksipital ağrı, ense sertliği, subjektif oksipital paresteziler, Lhermitte fenomeni, daha nadiren arka kordon tutulması tipinde ya da siringomiyelik tipte duyu kusuru görülebilir. Parmak uçlarında uyuşmalar olabilir. Üst servikal omurilik basısını gösteren bulgulara (spastik kuadriparezi, duysal traktus tutulması bulguları ve sfinkter kusuru) alt kranial sinir tutulmasını gösteren bulgular (IX-XII) eklenebilir. Aşağıya vuran nistagmus, serebellar ataksi, BOS dolaşımının bozulmasına bağlı kafa içi basınç artışı sendromu ve buna bağlı papilla ödemi görülebilir. C1-C4 segmentleri arasındaki omurilik basılarında XI. kranial sinir bulguları görülebilir. C3-C5 arası lezyonlarda diyafram paralizleri gelişebilir. Ayrıca kortikospinal traktın çapraz oluşturduğu düzeyin etkilenmesi sonucunda alternan hemipleji olarak adlandırılan kontrlaterale üst ekstremiteler ve ipsilateral alt ekstremiteler parazisi gelişebilir ve en sık nedeni Chiari malformasyonudur (32).

Konus Medullaris ve Kauda Ekuina sendromu

Omuriliğin terminal ucu olan L1-L2 vertebralar arasında yer alan konus medullaris ve lumbal ve sakral spinal sinir köklerinin canalis vertebralis içinde oluşturduğu kauda ekuina birçok patolojik süreçten genellikle birlikte etkilenirler. Bu sendrom nedenleri arasında disk protrüzyonları, spinal dar kanal, travmalar, enfeksiyon ve apseler, spinal anestezi, araknoidit, iskemi arterio venöz malformasyonlar yer alır (33).

Konus medullaris düzeyinin üzerinde bacaklara giden motor lifler ayrılmış olduğundan bu bölgenin lezyonlarında ekstremiteleri ilgilendiren bir felç ortaya çıkmaz. Sadece en alt dermatomların yer aldığı perianal bölge ve bazen uylukların arkasında (eyer tarzında duyu kusuru) bir duyu kusuru ve sfinkter kusuru olur. Kli-

nik bulgular kauda ekuinaya göre görece daha simetrik ve bilateraldir. Lezyon konus medullaris sınırlı ise derin tendon reflekslerinde artış, spastisite ve patolojik refleksler saptanabilir. Eğer lezyon bir ya da her iki yana doğru ilerleyerek kauda ekuina liflerine yani lumbosakral sinir köklerine eşzamanlı bası yaparsa genellikle asimetrik şekilde ve lezyona uğrayan radiküllerin dağılımına uygun olarak bacaklara vuran radiküler ağrılar, bel ağrısı ve bilateral siyatiji, glans penis ya da klitoriside içeren eyer tarzı hipoestezi yada anestezi şeklinde duyu kusuru, bu radiküllerin innerve ettiği kaslarda alt motor nöron tutulması tipinde güçsüzlük, bilateral anal, bulbokavernöz, medioplantar ve aşil reflekslerinde azalma, rektal ve mesane disfonksiyonu, empotans gelişir. Lezyon kauda ekuinada sınırlı ise belirtiler unilaterale veya asimetrik olabilir.

Anterior Kord Sendromu (Anterior Spinal Arter Sendromu)

Bu sendrom tipik olarak anterior spinal arter infarktı sonucu gelişir. Anterior spinal arter omuriliğin ön 2/3'ünün kanlanmasını sağlar. Bu arterin sulama alanında ortaya çıkan geniş bir infarkt, lezyon düzeyinin altında bilateral parapleji (akut geliştiğinden birçok kere spinal şok ile başlar), seviye gösteren ağrı ve ısı duyu kusuru ve sfinkter kusuruna neden olur. Tipik olarak arka kordonlar tarafından taşınan vibrasyon ve pozisyon duyuları sağlam kalır. Anterior spinal infarktı aort, büyük arterlerden kaynaklanan besleyici arterler veya radiküler arterlerin tıkanıklıkları sonucu gelişir. Anterior spinal arter infarktı özellikle T4-T8 düzeyinde iskemik hasara en duyarlıdır çünkü bu bölgelerdeki besleyici arter olan Adamkiewicz arteri zayıf anastomoza sahiptir (34). Aynı anatomik dağılımda omurilik lezyonuna neden olan başka patolojik süreçlerinde benzer bir klinik tabloya neden olması mümkündür.

Posterior Kord Sendromu

Omuriliğin posterior kolonunun etkilenmesi ile lezyon düzeyi altında derin duyu kaybı, pozitif Romberg bulgusu, duysal ataksi ile karakterizedir. Tipik olarak motor fonksiyonlar, ağrı ve ısı duyuları korunmuştur. Nadirdir, teşhisi zordur. Etiyolojiler arasında doğrudan travma, subakut kombine dejenerasyon, sifilitik tabes dorsalis, multipl skleroz, vasküler malformasyonlar, kompresif ekstremiteler tümörleri ve spondiloz bulunur. B12 eksikliğine sekonder subakut kombine dejenerasyon da görülebileceği gibi spastisite ve hiperrefleksi dahil olmak üzere ilişkili güçsüzlük ve üst motor nöron semptomları eşlik eden lateral kortikospinal traktus tutulumu olduğunda görülebilir (35,36).

KAYNAKLAR

1. Hardy TA. Spinal Cord Anatomy and Localization. Continuum (Minneapolis Minn). 2021 Feb 1;27(1):12-29.
2. Hauser SL, Ropper AL. Diseases of the spinal cord. Hauser SL, Josephson SA. Harrison's Neurology in Clinical Medicine. 3th ed. New York: Mc Graw Hill; 2013. s: 400-415.
3. Bican O, Minagar A, Pruitt AA. The spinal cord: a review of functional neuroanatomy. Neurol Clin. 2013 Feb;31(1):1-18.
4. Rexed B. A cytoarchitectonic atlas of the spinal cord in the cat. J Comp Neurol 1954; 100:297.
5. Anatomy of the descending pathways. In: Handbook of Physiology: The Nervous System, 1981. p.597.
6. Ersoy M, Kalkan Aİ. Medulla Spinalis Anatomisi ve Yolları. Türkiye Klinikleri J Med Sci. 1996;16(3):199-204.
7. Rathelot JA, Strick PL. Subdivisions of primary motor cortex based on cortico-motoneuronal cells. Proc Natl Acad Sci U S A 2009; 106:918.
8. Witham CL, Fisher KM, Edgley SA, Baker SN. Corticospinal Inputs to Primate Motoneurons Innervating the Forelimb from Two Divisions of Primary Motor Cortex and Area 3a. J Neurosci. 2016 Mar 2;36(9):2605-16.
9. Lemon RN, Landau W, Tutssel D, Lawrence DG. Lawrence and Kuypers (1968a, b) revisited: copies of the original filmed material from

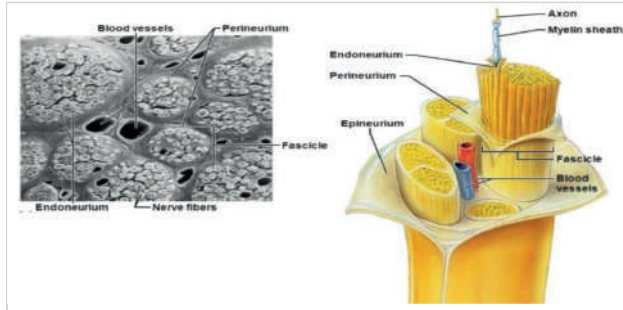
- their classic papers in *Brain*. *Brain* 2012; 135:2290.
10. Anatomy of the descending pathways. In: *Handbook of Physiology: The Nervous System*, 1981. p.597.
 11. Kuypers H. Anatomy of the descending pathways. In: *Handbook of Physiology: The Nervous System II*, Brookhart J, Mountcastle VB (Eds), American Physiological Society, Bethesda, MD 1981.
 12. Baker SN. The primate reticulospinal tract, hand function and functional recovery. *J Physiol* 2011; 589:5603.
 13. Riddle CN, Edgley SA, Baker SN. Direct and indirect connections with upper limb motoneurons from the primate reticulospinal tract. *J Neurosci* 2009; 29:4993.
 14. Abdel-Azim M, Sullivan M, Yalla SV. Disorders of bladder function in spinal cord disease. *Neurol Clin* 1991(3); 9:727-40.
 15. Biglioli P, Roberto M, Cannata A et al. Upper and lower spinal cord blood supply: the continuity of the anterior spinal artery and the relevance of the lumbar arteries. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2004;127(4):1188-92.
 16. Skalski JH, Zembala M. Albert Wojciech Adamkiewicz: the discoverer of the variable vascularity of the spinal cord. *Ann Thorac Surg*. 2005;80(5):1971-5.
 17. Hurst RW. Spinal vascular disorders. In: *Resonance Imaging of the Brain and Spine*, 2nd ed, Atlas SW (Ed), Lippincott, Philadelphia 2006. p.1387.
 18. Parent A. Blood Supply of the Central Nervous System. In: *Carpenter's Human Neuroanatomy*, 9th ed, Williams and Wilkins, 1996. p.93.
 19. Mohr JP, Benavente O, Barnett HJ. Spinal Cord Ischemia. In: *Stroke Pathophysiology, Diagnosis, and Management*, Barnett HJ, Mohr JP, Stein BM, Yatsu FM (Eds), Churchill Livingstone, Philadelphia 1998. p.423
 20. Cheshire WP, Santos CC, Massey EW, Howard JF Jr. Spinal cord infarction: etiology and outcome. *Neurology*. 1996;47(2):321-30.
 21. Marcus ML, Heistad DD, Ehrhardt JC, Abboud FM. Regulation of total and regional spinal cord blood flow. *Circ Res*. 1977;41(1):128-34.
 22. Sandler AN, Tator CH. Effect of acute spinal cord compression injury on regional spinal cord blood flow in primates. *J Neurosurg*. 1976;45(6):660-76
 23. Krassioukov A, Blackmer J. Rehabilitation medicine: I. Autonomic dysreflexia. *CMAJ*. 2003; 169: 157-64.
 24. Valles M, Vidal J, Clave P, Mearin F. Bowel dysfunction in patients with motor complete spinal cord injury: clinical, neurological, and pathophysiological associations. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:2290-9
 25. Seftel AD, Oates RD, Krane RJ. Disturbed sexual function in patients with spinal cord disease. *Neurol Clin* 1991; 9:757.
 26. Wagner R, Jagoda A. Spinal cord syndromes. *Emerg Med Clin North Am* 1997; 15:699.
 27. Adams MM, Hicks AL. Spasticity after spinal cord injury. *Spinal Cord*. 2005;43(10):577-86.
 28. Tattersall R, Turner B. Brown-Sequard and his syndrome. *Lancet* 2000; 356: 235-245
 29. Nathan PW, Smith M, Deacon P. The crossing of the spinothalamic tract. *Brain* 2001; 124(pt 4): 793-803.
 30. Tseng WS, Huang NC, Huang WS, Lee HC. Brown-Séquard syndrome: a rare manifestation of decompression sickness. *Occup Med (Lond)*. 2015;65(9):758-60
 31. Harrop JS, Sharan A, Ratliff J. Central cord injury: pathophysiology, management, and outcomes. *Spine J*. 2006;(6 Suppl):198S-206S.
 32. Fernandez AA, Guerrero AI, Martinez MI, Vazquez ME et al. Malformations of the craniocervical junction (Chiari Type 1 and syringomyelia: classification diagnosis and treatment). *BMC Musculoskelet Disord*. 2009; 10 Suppl 1:S1
 33. Orendáčová J, Cízková D, Kafka J, Lukáčová N, Marsala M, Sulla I, Marsala J, Katsube N. Cauda equina syndrome. *Prog Neurobiol*. 2001;64(6):613-37.
 34. Novy J, Carruzzo A, Maeder P, Bogousslavsky J. Spinal cord ischemia: clinical and imaging patterns, pathogenesis, and outcomes in 27 patients. *Arch Neurol*. 2006;63(8):1113-20.
 35. McKinley W, Hills A, Sima A. Posterior cord syndrome: Demographics and rehabilitation outcomes. *J Spinal Cord Med*. 2021 Mar;44(2):241-246.
 36. Diaz E, Morales H. Spinal Cord Anatomy and Clinical Syndromes. *Semin Ultrasound CT MR*. 2016 ;37(5):360-71.

Periferik Sinir Sistemi Anatomisi

Prof. Dr. Filiz Koç

Sinir sistemi, görevleri nedeni ile vücudun en karmaşık işlevine sahip olup merkezi ve periferik olmak üzere iki ana bölümden oluşur. Periferik sinirler, kranial, spinal ve otonom sinir sistemi olmak üzere üç ana bölüme ayrılır. Sinir uyarıları, periferden merkezi sinir sistemine, merkezi sinir sisteminden de perifere sinirler aracılığıyla taşınır. Afferent lifler, periferden aldıkları duyu bilgilerini MSS'ne iletmeye, efferent yani motor lifler ise MSS'den çıkarak kasları ve organları innerve eder (1).

Periferik sinirler, akson adı verdiğimiz sinir liflerinin bağ dokusu ile çevrilmesiyle bir araya gelirler. Aksonların ana görevleri uyarıları iletmektir. Bir aksonun periferik sinir içindeki uzunluğu birkaç milimetreden metreye, çapı ise 50 nm den yaklaşık 20 mm'ye kadar değişebilir. Aksonların çevresinde dıştan içe doğru epineurium, perineurium ve endoneurium adı verilen bağ dokusu kılıfları yer alır. Sinirin dışında epineurium adı verilen düzensiz, sıkı bağ dokusu kılıfların en kalınıdır. Sinir liflerinin gerilmeler sırasında hasara uğramasını engeller. Perineurium, daha ince sıkı bağ dokusundan oluşur. Endoneurium ise ince retikulum tellerinden oluşan gevşek bağ dokusu yapısındadır (1,3) (Resim 1).



Resim 1. Sinir demetlerini saran bağ dokusu kılıfları (3)

Periferik sinir içinde motor nöron ve aksonlar yanı sıra duysal aksonlar yer alır. Motor nöronlar omurilikte ön boynuz, beyin sapında kranial sinir motor çekirdeklerinde yer alır. Duysal aksonların ana gövdeleri arka kök ganglionlarında yer alırken periferik uzantıları sinaps yaparak ya spinotalamik traktus ya da arka kordona uzanım gösterir (2).

Aksonlar, duysal ve motor lifler içerirler. Motor liflerin hepsi miyelinlidir. Motor üniteyi innerve eden, alfa motor nöronun aksonu daha kalın çaplı ve daha geniş miyelinli, kas içiciklerini innerve eden gama motor nöronun aksonu daha küçük çaplı ve ince miyelinlidir. Duysal lifler arasında kalın çaplı ve kalın miyelinli lifler yanı sıra miyelinli lifler de yer alır. Otonom lifler ise miyelinlidir. Sinir liflerinin çap, ileti hızı ve gördükleri işlevler Tablo 1'de özetlenmiştir (2).

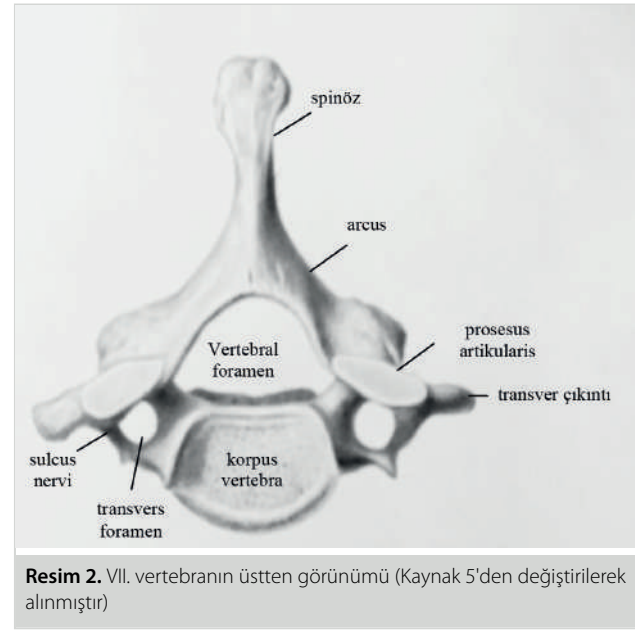
SPİNAL SİNİRLER

Bir vertebra, korpus vertebra, prosesus transversus, arkaya doğru uzanan iki adet pedikül, arkada pediküllerin yassılaştırılması ve genişlemesiyle oluşan iki adet lamina, laminaların oluşturduğu bir arkus ve laminaların arkada birleşmesi ile oluşan bir spinöz çıkıntı ve eklem yüzeylerinden oluşur. Lamina ve pediküllerin birleştiği

yerde laterale doğru uzanan çıkıntılara prosesus transversus, vertikal uzanım gösteren çıkıntılara prosesus artikularis superior ve inferior denir. Bu yapılar eklem yüzlerini oluşturur (2,4,5) (Resim 1).

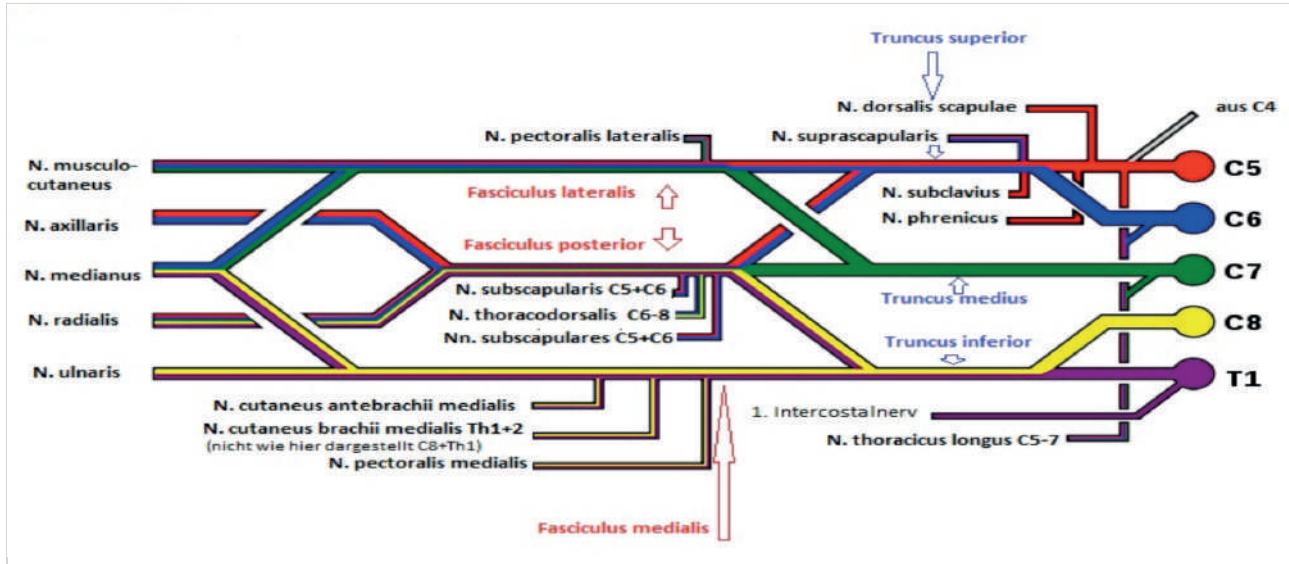
Tablo 1. Sinir lifleri çap, ileti hızı ve gördükleri işlevler (2)

Sinir lifleri	Çap (μ)	İleti Hızı (m/s)	İşlev
A lifleri			
Aa	12-20	70-120	ekstrafüzal kas liflerinin motor innervasyonu propriozezyon
Ab	5-12	30-70	dokunma ve basınç
Ag	3-6	15-30	intrafüzal kas liflerinin motor innervasyonu
Ad	2-5	10-30	ağrı, dokunma ve ısı
B lifleri	1,5-3	3-15	pregangliyonik sempatik lifler
C lifleri	<2	0,5-2	nörsesitif işlev postgangliyonik sempatik lifleri oluşturur



Resim 2. VII. vertebranın üstten görünümü (Kaynak 5'den değiştirilerek alınmıştır)

Vertebra korpusu ile arkusu arasındaki deliğe foramen vertebrale adı verilir. Vertebraların dizilimi sonucu bu foramenler üstte gelerek kanalis vertebralis oluşturur. Bu kanalın içinde omurilik ve zarlari yer alır. Vertebra gövdesi ile prosesus artikularis superior ve inferior uzantılarının birleşmesi sonucu da insisura vertebralis superior ve inferior meydana gelir. Komşu vertebralarda insisura vertebralis superior ve inferiorlar üst üste gelerek foramen intervertebraliyi yapar. Bu anatomik yapıdan spinal sinir kökleri, radiküler arterler ve spinal venler geçer (6,7,8). (Resim 3).



Şekil 2. Brakial pleksus (10)

Tablo 2. Servikal spinal sinirler dermatomal dağılım ve fonksiyonları (8)

Disk seviyesi	Kök	Ağrının Dağılımı	Motor	Duyu	Refleks
C3-4	C4	Alt boyun, trapezius	-	Pelerin şeklinde dağılım (alt boyun ve omuz)	-
C4 - C5	C5	Kolun lateral kısmı, boyun, omuz	Deltoid, dirsek fleksiyonu	Kolun lateral kısmı	Biceps
C5-6	C6	Kolun dorsolateral kısmı, boyun, başparmak	Biceps, bilek ekstansiyonu	Önkolun laterali, başparmak	Brakioradial
C6-7	C7	Önkolun dorsolateral kısmı, orta parmak, boyun	Triceps, bilek fleksiyonu	Önkolun dorsali, orta parmak	Triseps
C7-T1	C8	Önkolun medial kısmı, boyun, ulnar innervasyonlu parmaklar	Parmak fleksörleri	Önkolun medial kısmı, ulnar innervasyonlu parmaklar	-
T1-2	T1	Önkolun ulnar kısmı	Parmak intrinsekleri	Önkolun ulnar kısmı	-

Aşağıda radial, median ve ulnar sinirlerin anatomisi ve lezyonlarına bağlı ortaya çıkan klinik tablolar yer sunulmuştur.

Radial sinir; C5-C8 spinal sinirlerin katılımı ile oluşur. Pleksus brakialisin trunkus medius ve fasikulus posteriorunun devamıdır. Önkol hizasında supinatör kasta önce saf motor bir sinir olan posterior interosseöz sinir (PİS) ve saf duyu siniri olan süperfişiyal radyal sinir olmak üzere iki dala ayrılır (1,2,15).

Radial sinir kolun ve önkolun ekstansör kaslarını innerve eder ve bu kasları örten derinin duysunu alır. Radial sinirin sıkışmasına bağlı en sık görülen iki klinik sendrom radial sinir paralizisi ve posterior intraosseöz sinir sendromudur.

Radial Sinir Paralizisi; bu sendrom humerusun kırılması ya da sinirin uzun süre baskı altında kalması ile oluşur. Her iki durumda da baskı spiral olmaktadır. Klinik, düşük el, parmakları uzatamama, supinator kasda güçsüzlük, önkol ve elde radial sinirin innerve ettiği alanlarda duyu kaybı ile karakterizedir. Düşük el, en çarpıcı ve tipik belirtisidir. Supinasyonda güçsüzlük parsiyeldir çünkü supinasyon biceps ya da supinatör kasları tarafından da yapılabilir. Triseps kasını innerve eden dallar spiral oluğa girmeden önce ayrıldığı için triseps kası korunmuştur.

Posterior İnterosseöz Sinir Sendromu (PİS); genellikle M. ekstansör karpi radialis longus ve M. Brevis'i innerve ettikten sonra baskıya uğrar. Radius başının hemen distalinde derin ekstansör kaslarda künt veya bazen batıcı tarzda ağrılar ortaya çıkar. Duyu korunmuştur ve hastaların ana yakınması eli kullanmada güçlük-tür. Nörolojik muayenede üst ekstremitede tüm duyarlar korunmuş olup etkilenen ekstremitede el bileği ekstansiyonda iken elde radial deviasyon görülür. Çünkü innervasyonu bozulan M. ekstansör karpi ulnaris, M. ekstansör karpi radialis longus ve M. brevis kaslarını dinamik olarak dengeleyemez. Komplet lezyonlarda etkilenen tarafta parmak ekstansiyonu yoktur (16,17,18).

Median Sinir; C6-T1 spinal sinir köklerinden kaynaklanır. Bu lifler brakial pleksusun üst, orta ve alt trunkus ve lateral ve medial korlarından geçer. Median sinir ve dallarının sıkışmasına bağlı 3 ana sendrom görülür ki bunlar pronator teres sendromu, anterior interosseöz sinir sendromu ve karpal tünel sendromudur.

Pronator Teres Sendromu; Median sinirin, pronator teres kasının iki başı arasında sıkışması veya fibröz bantların baskısına maruziyet sonucu oluşur. Yakınmalar el bileği fleksiyonu ve önkol pronasyonu ağırlıdır. Ağrı önkolun medialine lokalizedir. Elin ilk üç parmağında duysal yakınmalar ortaya çıkar. Semptomlar karpal tünel sendromu ile benzerlik gösterir ancak gece ağrı artışı

pronator teres sendromunda pek nadirdir. İlerlemiş olgularda elin radial tarafındaki üç parmağın fleksiyonu bozulduğu için el "kut-sama duası duruşu" şeklini alır. Kas gücü muayenesinde kompresyonun şiddetine bağlı değişmekle birlikte çoğunlukla median sinirinin innerve ettiği kaslarda güçsüzlük bulunmaz (17,18)

Anterior İnterosseöz Sendrom; klinik ön kolda lokalize ağrı, özellikle 1. ve 2. parmak distal falankslarında belirgin olmak üzere ilk 3 parmak fleksiyon gücünde azalma ve buna bağlı parmaklarda ince becerileri yapamama, daha az sıklıkla da pronasyonda güçlük ile karakterizedir. Sendromun karakteristik bulgusu ilk iki parmağın opozisyon yapamamasıdır. Bir başka deyişle hastalar klasik olarak baş ve işaret parmakları ile "O" harfi yapamazlar. Duyu muayenesi normaldir (19).

Karpal Tünel Sendromu; median sinirin karpal tünelden geçerken sıkışması sonucu ortaya çıkar. Klinik, elde hem motor hem de duysal semptomlar ile karakterizedir. Hastaların en sık geliştiği geceleri artan ve uykudan uyandıran el ve bilekte lokalize ağrı ve uyuşmadır (16,17,18).

Ulnar Sinir: brakiyal pleksusun C7-C8 ve T1 köklerinden çıkan medial kordunda taşınan sinir liflerini içerir. Ulnar sinirin sıkışmasına bağlı olarak ortaya çıkan iki ana klinik sendrom kubital tünel ve Guyon kanalı sendromlarıdır.

Kubital tünel sendromu; karpal tünel sendromundan sonra ikinci en sık sıkışma sendromu olup sıklıkla ulnar sinirin kubital tünelde kompresyona uğramasına bağlı ortaya çıkar. En sık neden sinirin üstündeki aponevröz tarafından basıya maruz kalmasıdır. Klinik genellikle önkolun medialine yayılan ağrı, elin dorsal ve palmar yüzünde duysal yakınmalar ve elin intrinsek adalelerinde güçsüzlük ile karakterizedir. Duyu kaybı en bariz beşinci parmağın distal iki falanksında belirgindir ki bu bölge ulnar sinirin otonom innervasyon sağladığı alandır. Ulnar nöropatinin iki ek belirtisi daha vardır. Bunlar *pençe el* deformitesi ve Froment işaretidir. Pençe el deformitesi, metokarpofalangial eklemlerde ekstansiyon, interfalangial eklemlerde ise fleksiyonun eş zamanlı nedeniyedir. Froment işareti, abduktör pollicis kasının güçsüzlüğüne bağlıdır. Hasta bireye baş parmağı ile işaret parmağı arasında bir kağıt parçası tutması söylenir ve muayene eden hekim kağıdı çekmeye çalışır. Hasta başparmağın adduksiyon yapamamasını, başparmağın proksimaline ekstansiyon, distaline fleksiyon yaptırarak kapatmaya çalışır (15,16,17,18).

Guyon kanalı sendromu; el bileğinde ulnar sinirin Guyon kanalı içinde sıkışması ile oluşur. Sendrom basının yerine göre 3'e ayrılır. Tip 1; sıkışma Guyon kanalının hemen proksimalinde ya da içindedir. Hemen hemen elin tüm motor ve duyu dalları etkilenmiştir. M. fleksör karpi ulnaris ve M. fleksör digitorum profundus kasları korunmuştur. Ancak bu kaslar kubital tünel sendromunda da etkilenmediği için ayırıcı tanıya katkı sunmaz. Dorsal kutanöz dal, önkolun distalinden orjin aldığı için el sırtında duyu muayenesi normaldir. Bu dalın korunmuş olması bu sendromu kubital tünel sendromundan ayırır. Tip II; bası Guyon kanalı içinde terminal motor dalın proksimali, superfisyal kutanöz dalın distalindedir. Bu saf motor sendromda duyu muayenesi normaldir. İnterosseöz ve abduktör pollicis kasları çok sık etkilenir. Tip 3; üç sendrom içerisinde

en nadir görülenidir. Kompresyon bölgesi Guyon kanalının distalindedir. Bu sendromda terminal motor dallar korunmuş olup yakınmalar pür duysaldır (15,16,17,18).

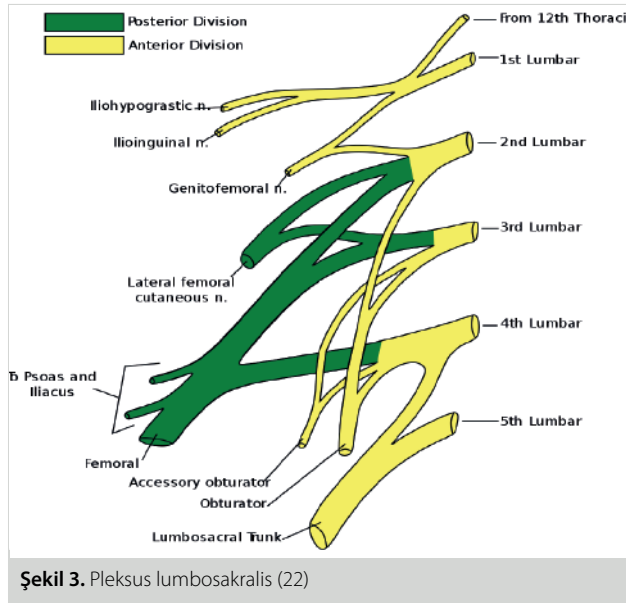


Resim 5. Alt ekstremitelerde dermatomal dağılım (11)

Pleksus Lumbosakralis

Lumbosakral vertebrallar, 5 tane lomber, 5 füzyona uğramış sakral, 3-5 adet birleşmiş koksigeal vertebradan oluşur. Lomber ve sakral bölgeden 5'er çift, koksigeal bölgeden ise 1 adet spinal sinir çıkar. Spinal sinirler, aralığından çıktığı vertebranın bir üstünde olanın adıyla anılırlar. Örneğin L4-5 aralığından L4 spinal siniri çıkar. Foramen vertebraleden çıkan spinal sinir kısa bir mesafe kat ettikten sonra anterior ve posterior ramuslara ayrılır. Anterior ramuslar, periferik sinirleri oluşturur. Posterior ramuslar ise paraspinal kaslar yanı sıra o bölgenin duysal innervasyonu sağlarlar. Omurilik L1-2 vertebra düzeyinde sonlanır. Koni şeklindeki alt ucuna konus medullaris, konus medullarisin inferior bölümüne filum terminale denir. Lumbosakral spinal sinirler kauda ekuinayı oluşturur. L1 kökleri L1-2 aralığından çıktığı için kauda ekuinaya katılmaz. Kauda ekuina içinde spinal kökler belirli bir anatomik dağılım gösterir. S2-5 kökleri posteromedial, S1, L5, L4 ve L3 kökleri ise içten dışa doğru yer alır (11,20,21) (1,2).

Lomber, sakral ve koksigeal sinirlerin ön dallarından oluşan pleksus lumbosakralisde, pleksus lumbalis ve sakralis alt ekstremitayı, pleksus sakralis pudental sinir aracılığı ile perineyi, pleksus koksigeus aracılığı ile de koksigeal bölgeyi innerve eder (20,21) (Şekil 3).



Şekil 3. Pleksus lumbosakralis (22)

Klinik

Bel ağrısı, bacaklarda uyuşma, güçsüzlük, DTR kaybı ve yürüme gücünün ile presente olur. Dikkatli bir öykü ve fizik muayene lumbosakral pleksus etkilenmesinin tanısı ve yönetiminde ilk ve bütüncül bir adımdır. İlgili miyotom ve dermatomlardaki etkilenmenin varlığı lezyon lokalizasyonunun yapılmasını sağlar. Lumbosakral radikülopatinin klasik semptomlarından biri olan siyatikalide klinik, bel ağrısından çok kalçadan başlayıp bacak ve ayağa doğru yayılan ağrı ile karakterizedir. Hastalar bu ağrıyı kesici, yanıcı, zonklayıcı olarak tanımlarlar. Disk hernisine bağlı ağrı öne doğru eğilmek, oturmak, öksürmek veya gerilmekle daha da artarken yatmak ya da bazen yürümek rahatlatır. Buna karşılık, lomber spinal stenoz ile ilişkili ağrı, tipik olarak yürürken kötüleşir ve öne eğilince azalır (11) (Tablo 3).

Tablo 3. Lumbosakral kökler nörolojik muayene bulguları

Kök	Ağrı	Duyu kaybı (parestezi)	Güçsüzlük	Refleks anormallikleri
L1	Inguinal bölge	Inguinal bölge	Yok	Yok
L2	Kasık, uyluk ön bölgesi	Uyluğun anterolateralinde	iliopsoas	Yok
L3	Uyluk ön bölgesinden dize doğru, bacağın ön yüzü	Uyluğun mediali ve diz	Kuadriseps, iliopsoas, kalça addüktörleri	Patella
L4	Ayağın mediali	Alt bacağın mediali	Tibialis anterior, quadriceps, kalça addüktörleri	Patella
L5	Uyluğun laterali, alt bacak, ayak sırtı	Alt bacağın laterali, ayak sırtı, ayak başparmağı	Ayak parmağı ekstensörleri ve fleksörleri, ayak bileği dorsifleksiyon, evertör ve invertörleri, kalça abdüktörleri	İç hamstringler
S1	Uyluğun arkası, baldır, topuk	Taban, ayağın laterali, ayak bileği, iki ayak parmağının laterali	Gastroknemius, hamstringler, gluteus maksimus, ayak fleksörleri	Aşıl
S2-4	Kalça Medial	Medial kalça, perineal, perianal bölge	S1-2 tutulmadıkça yok	Anal refleks ve anal tonus kaybı, bulbokavernöz refleks kaybı vardır (S3-4).

Alt ekstremitenin ana sinirleri önde femoral, arkada siyatik sinirlerdir. Bacak ve ayaklar siyatik sinirin dalları olan peroneal ve tibial sinirlerin dalları tarafından innerve olur. Aşağıda femoral, siyatik, posterior tibial ve femoral sinirlerin anatomisi ve tuzaklanmalarına bağlı ortaya çıkan klinik tablolar sunulmuştur.

Femoral sinir

Meralgia Parestetika; uyluğun anterolateral duysal innervasyonunu sağlayan sinir, en sık inguinal ligament altında tuzaklanır. Meralgia parestetika adı verilen bu sendromda hastalar özellikle uzun süre ayakta durma ve yürüme sonrası artan oturmakla azalan lateral ve anterolateral uyluk bölgesinde ağrı, yanma, uyuşukluk ve soğukluk hissinden yakınır (1,17).

Femoral sinir tuzaklanması; Femoral sinir L2-4 köklerinden orijin alan motor ve duysal bir sinir olup lumbal pleksusun en büyük dalıdır. Femoral sinirin motor dalı proksimalde tuzaklanırsa uyluk fleksiyonu, inguinal ligaman bölgesinde tuzaklanır ise diz ekstansiyonu etkilenir. Hasta dizini kilitleyemez, bu nedenle ayakta durmak ve yürümekte zorlanır. Duysal dallar etkilendiğinde diz

anterior ve anteromedialinde, bacak, ayak bileği ve ayak medialinde duysal yakınmalar ortaya çıkar (15,17).

Safenöz Sinir Tuzaklanması; Safenöz sinir, femoral sinirin saf duysal bir dalı olup dizin, bacağın ve ayağın ventromedial bölgesinin duysal innervasyonunu sağlar. Safenöz sinir, femoral sinirin en uzun dalıdır. Sinir Hunter kanalında tuzaklanır, bu bölge sinirin tam addüktör kanalından çıktığı yerdir. Diz ve bacağın medial yüzü boyunca uzanan şiddetli ağrı ve uyuşma görülür. Yakınmalara motor semptomlar eşlik etmez (15,17).

Siyatik Sinir; Vücudun en kalın periferik siniri olan siyatik sinir, lumbal 4-5 ve sakral 1-2-3 köklerinden sinir lifi içeren karma bir sinirdir. Siyatik sinir terminal dalları olan peroneal ve tibial sinirle birlikte hamstring kaslarının ve dizin altındaki tüm kasların innervasyonunu sağlar. Ayrıca ayağın ve bacağın dış ve yan yüzlerinin deri duysunu da alır. Siyatik sinir tuzaklanması kalça ve siyatik sinir trasesi boyunca yayılan ağrılara neden olur. Sıkışma bilateral ise 2'ye 10 kala yürüyüşü (Charlie Chaplin yürüyüşü) görülür. Fizik muayenede kalça internal rotasyon ve addüksiyonu ağırlıdır. Genellikle nörolojik bulgu eşlik etmez (15,17,23).

Piriformis Sendromu (PS); kalça ve bacak ağrısına neden olan siyatik sinirin tuzak nöropatilerinden biridir. Piriformis kası sakral kemikten büyük trokantere uzanır ve bacağa eksternal rotasyon ve abduksiyon yaptırır. Piriformis sendromu, siyatik sinirin piriformis kasının altından geçtiği proksimal bölgede sıkışmasına bağlı olarak ortaya çıkar. Klinikte diz fleksörleri, ayak bileği fleksörleri ve ekstensörleri veya ayak intrinsek kaslarında güçsüzlük ve ayağın tümünü içine alan duyu kaybı görülür (15,17,23).

Peroneal Sinir; siyatik sinirin terminal dallarından biridir. Ayağın ve bacağın dorsifleksörler ve ayak evertörlerinin motor innervasyonunu ve bacağın aşağı lateral ve ayak sırtının yüzeysel duyunu alır. *Common peroneal sinir* (L4-L5-S1-S2) siyatik sinirin popliteal fossada verdiği son iki daldan biridir. Siyatik sinirden popliteal fossada ayrılan common peroneal sinir fibula başı arkasından ve fibular tünelden geçtikten sonra yüzeysel ve derin olmak üzere iki dala ayrılır. Peroneal siniri, tuzak nöropatiye yatkın kılan önemli nedenler, sinirin fibula başı ile doğrudan temas etmesi ve yüzeysel seyretmesidir (24).

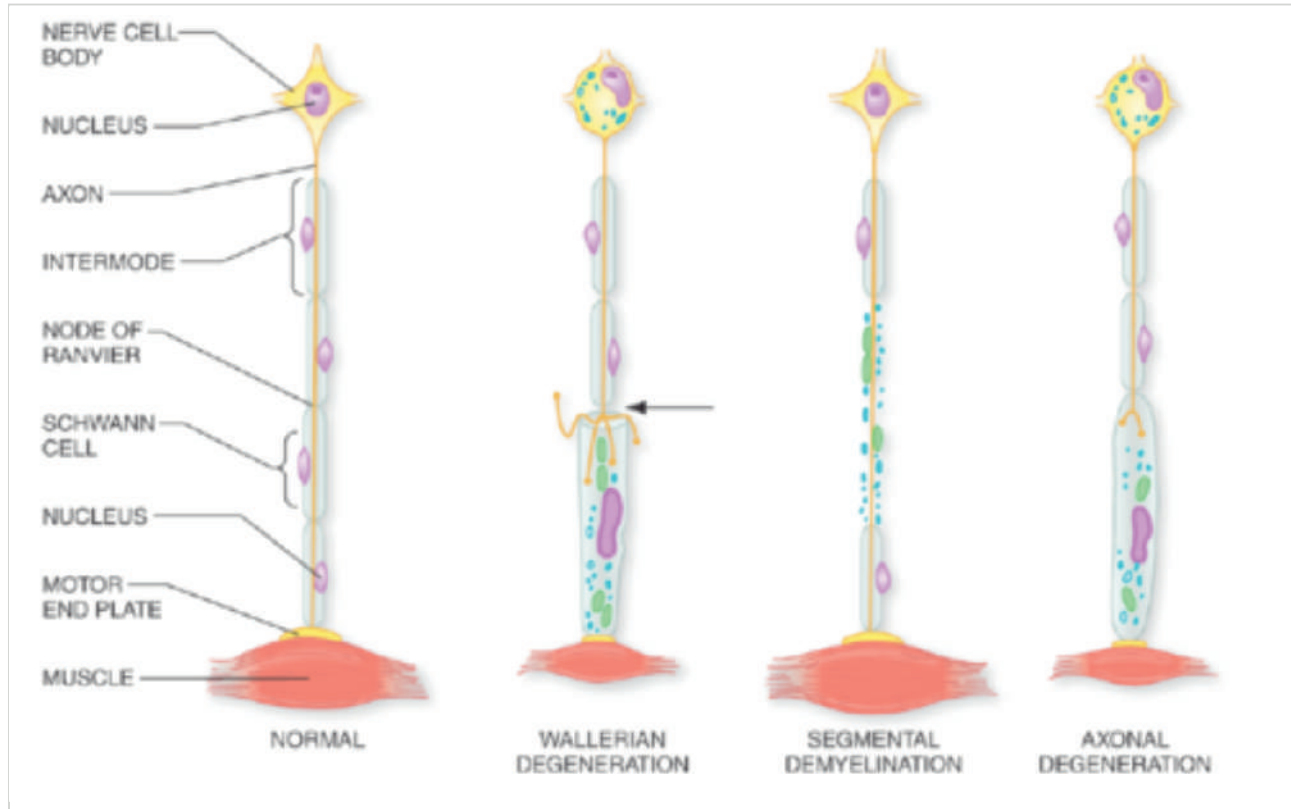
Peroneal Sinir Sendromu; sinirin en sık basıya uğradığı yer fibula başıdır. Bu lokalizasyonda sinir yüzeyledir ve basıya elverişlidir. Peroneal sinir sendromunda klinik tablo etkilenen sinire göre değişiklik gösterir. *Common peroneal sinir* sıkışmasında ayak eversiyonu ve ayak ve parmak dorsifleksiyonu güçsüzdür. Ayrıca ayak sırtı ve bacağın aşağı lateral bölgesinde yüzeysel duyu etkilenmiştir. *Derin peroneal sinir* tutulumunda ise ayak ve parmak

dorsifleksiyonunda güçsüzlük ve birinci dorsal aralıkta duyu kaybı söz konusudur. *Superfisyal peroneal sinir* etkilenmiş ise ayak eversiyonunda güçsüzlük yanı sıra bacağın aşağı lateralinde ve ayağın dorsumundaki (birinci dorsal aralık hariç) deri duyununda kayıp ortaya çıkar (24).

Tibial Sinir; siyatik sinirin terminal dallarından biridir. Ayağın ve bacağın posterior kompartmanındaki plantar fleksörler ve ayak invertörleri kaslarının motor, topuk ve ayak tabanı derisinin duyu-sal innervasyonunu sağlar.

Tarsal tünel sendromu; posterior tibial sinir, medial malleolusun hemen altında fleksör retinakulum altındaki dar tünelde sıkışır. Bu tünelden ayak baş parmağına ve parmaklara fleksiyon yaptıran kasların tendonlarında geçer. Hastalar ayak plantar yüzünde karıncalanma, yanma ya da elektrik şokuna benzer bir hisden yakınır. Ağrı zonklayıcı vasıfda olup tek bir noktada hissedilebilir veya topuğa, ayak kemiğine, parmaklara hatta baldıra yayılabilir. Alt ekstremitelerde tuzak nöropatileri içinde common peroneal sinir tuzak nöropatisinden sonra ikinci sıklıkla görülür (15,17,23).

Yukarıda periferik sinirlerin tuzaklanmasına ait klinik bilgiler sunulmuştur. Bu sinirlerde wallerian dejenerasyon, aksonal dejenerasyon ve segmental demiyelinizasyon olmak üzere üç tip zararlanma söz konusudur (Resim 4) (25,26).



Şekil 4. Periferik sinir hasarında temel patolojiler (25)

Wallerian dejenerasyon: hem akson hem de miyelin dejenerasyonu söz konusudur. Kaslarda tam paralizi, anestezi görülebilir. Rejenerasyon yavaştır ve tam düzelme olmaz. Wallerian dejenerasyonunun gelişimi 4-11 gün gibi belirli bir zaman alır. Akson ne kadar distalde kesintiye uğrarsa Wallerian dejenerasyonu o kadar erken gelişir (26).

Aksonal dejenerasyon: akson hasarı söz konusu olup başlangıçta sinir iletimi normaldir. Akson yıkımı arttıkça iletim bloğu ortaya çıkar, aksiyon potansiyelinde amplitüdü düşer ve iyileşme yarıtmamdır.

Segmental demiyelinizasyon: miyelin kılıfında harabiyet vardır. Schwann hücresi metabolizması bozulur ve sinir iletim hızı yavaşlar. İyileşme tamdır (26).

Sinir hasarı sınıflandırması Seddon (1943) ve Sunderland (1951) tarafından yapılmıştır. Seddon sınıflaması nöropaksi, aksonometezis ve nörometomezis olmak üzere 3 derecelik bir periferik sinir hasarı tanımlamıştır. Sunderland ise sınıflamayı beş de-

recelik periferik sinir hasarı olarak genişletmiştir. Sunderland sınıflamasında, Seddon nöropaksisi ve 2. derece aksonotmezis aynıdır (Tablo 4) (26).

Tablo 4. Seddon ve Sunderland sınıflaması (26)

Seddon sınıflaması	Sunderland Sınıflaması	Patoloji	Spontan iyileşme	NCV	EMG
Nöropaksi	Birinci derece	Fokal segmental demiyelinizasyon	Evet	Proksimalde parsiyel/tam ileti bloğu 2 hafta sonra bile distalde korunmuş iletim bloğu	Normal morfoloji ve azalmış kas rekrutmanı
Aksonotmezis	İkinci derece	Akson kaybı, değişik derecede bağ doku hasarı Endonöral tüpler, perinöryum ve epinöryum sağlam	Evet, nöropaksiden daha yavaş. Destek dokuların bütünlüğünün korunmasına ve kasa olan mesafeye bağlı olarak iyiden kötüye değişebilen prognoz	Proksimalde parsiyel/tam ileti bloğu Wallerian dejenerasyonu başlayıncaya kadar uzak iletim bloğu korunmuş	Anormal aktivite
Aksonotmezis	Üçüncü derece	Akson kaybı Endonöral tüpler hasarlı Perinöryum sağlam Epinöryum sağlam	Kötü prognoz, aksonlar hatalı yöne gidebilir Cerrahi gerekebilir		
Aksonotmezis	Dördüncü derece	Akson kaybı Endonöral tüpler, perinöryum ağır hasarlı, epinöryum sağlam	Kötü prognoz Aksonlar hatalı yöne gidebilir Cerrahi sıklıkla gerekir		
Nörotmezis	Beşinci derece	Akson kaybı Endonöral tüpler ağır hasarlı Perinöryum ve epinöryum ağır hasarlı	Spontan iyilik olmaz Cerrahi gereklidir Cerrahiden sonra prognoz belirlenir	Proksimal ve distalde tam ileti bloğu	Anormal aktivite

KAYNAKLAR

- Arıncı K, Elhan A. Anatomi. 2. Baskı. Güneş Kitabevi Ltd. Şti., 1995, Ankara.
- Goldstein B. *Anatomy of the Peripheral Nervous System. Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America 2001;12:207-36.*
- Sinir demetlerini saran bağ dokusu kılıfları. Erişim: <https://tr.pinterest.com/pin/427771664603496332> -21.09.2022.
- Ercan BM. Servikal radikülopatide ağrı ve nörolojik belirtilerin EMG bulgularıyla korelasyonu. Uzmanlık tezi 2014, Ankara.
- Sobotta. Atlas der Anatomie des Menschen. Eds. H. Ferner & J. Staubesand. Türkçe: Arıncı K. 2. baskı. 1973; 1. cilt. pp:17.
- Moore KL, Dalley AF. Çeviri editörü: Şahinoğlu K. Kliniğe yönelik anatomi. Nobel Tıp Kitabevi, 2007; 432-467.
- Bland JH. Disorders of the cervical spine. Philadelphia: Saunders, 1987:9-63.
- Childress MA, Becker BA. Nonoperative Management of Cervical Radiculopathy Am Fam Physician. 2016;93:746-54.
- Servikal pleksus ve dalları. Erişim: <https://www.fizyoplatform.com/konu-plexus-cervicalis-anatomisi.html> -21.09.2022.
- Obstetrik brakial pleksus yaralanmaları. Erişim: avsispanel.gelisim.edu.tr, 21.09.2022.
- Evlice A, Koç F. Radikülopatiler. NATA. I. Baskı. Editörler: Kurt CE, Tan E. İstanbul Medikal Sağlık ve Yayıncılık Hiz. Tic. Ltd. Şti., İstanbul, 2019.
- Levine MJ, Albert TJ, Smith MD. Cervical radiculopathy: diagnosis and nonoperative management. J Am Acad Orthop Surg. 1996;4(6):305-16.
- Ghasemi M, Golabchi K, Mousavi SA, et al. The value of provocative tests in diagnosis of cervical radiculopathy. J Res Med Sci. 2013;18 (suppl 1): 35-8.
- Vallée JN, Feydy A, Carlier RY, Mutschler C, Mompoin D, Vallée CA. Chronic cervical radiculopathy: lateral-approach periradicular corticosteroid injection. Radiology 2001;218:886-92.
- Koç F. Periferik sinirler. Nörolojik tanının anatomik temelleri. Albers-tone CD, Benzel EC, Najm I, Steinmetz PM. Çeviri editörü Sarıca Y. Güneş Kitabevi Ltd. Şti., 2012, Ankara.
- Pekin Doğan Y, Eser F, Bodur H, Atan Ç. Posterior interosseöz sinir sendromu: olgu sunumu. J PMR Sci 2007;3:110-3.
- Dong Q, Jacobson JA, Jamadar DA, Gandikota G, Brandon C, Morag Y, Fessell DP, Kim SM. Entrapment Neuropathies in the Upper and Lower Limbs: Anatomy and MRI Features, Radiology Research and Practice 2012; 2012: 230679.
- Karakoyun K, Çalık Y. Üst Ekstremiteler Tuzak Nöropatileri. Aegean J Med Sci 2019;1:42-47.
- Karaahmet Öz, Ünlü E, Umay E, Karataş G, Çakıcı A. Anterior Interosseöz Sinir Sendromu. J PMR Sci 2013;16:39-42.
- Alexander CE, Varacallo M. Lumbosacral Radiculopathy. Erişim: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430837>, 2022.
- Tarulli AW, Raynor EM. Lumbosacral radiculopathy. Neurol Clin. 2007;25:387-405.
- Pleksus lumbalis anatomisi. Erişim: <https://www.fizyoplatform.com/konu-pleksus-lumbalis-anatomisi.html>, 21.09.2022.
- Çeliker R. Alt Ekstremitelerde Tuzak Nöropatiler. Türk Fiz Tıp Rehab Derg 2009;55:30-4.
- Turhan E, Huri G, Doral MN: Diz çevresi peroneal sinir tuzak nöropatisi. TOTBİD Dergisi 2015;14:580-4.
- Önder A. Periferik sinir sistemi cerrahisi. Erişim: <https://gavispanel.gelisim.edu.tr>, 21.09.2022.
- Current Status of Therapeutic Approaches against Peripheral Nerve Injuries: A Detailed Story from Injury to Recovery. International Journal of Biological Sciences 2002;16:116-34.

Serebrovasküler Anatomi ve Fizyolojisi

Doç. Dr. Gülnur Tekgöl Uzuner

Beyin, yetişkin vücut kütlelerinin yalnızca %2'sini (yaklaşık 1400 g) oluşturur, ancak istirahatteki kalp debisinin yaklaşık %15'ini alır. Serebral kan akımı (CBF) serebral arteriyol seviyesinde düzenlenir ve serebral perfüzyon basıncı (CPP; kan-beyin bariyeri boyunca basınç gradyanı, ortalama arter basıncı eksi kafa içi basıncına eşittir) ile doğru orantılıdır ve serebrovasküler direnç ile ters orantılıdır (vazokonstriksiyon/oklüzyon derecesine göre belirlenir). Normal ortalama beyin kan akımı 50-65 ml/100 g/dakika beyin dokusudur (gri maddede yaklaşık 80 ml/100 g/dk ve 30 ml/100 g/dk beyaz cevher), bu da bir bütün olarak beyin için 750-900ml/dk'ya karşılık gelir (1). Beyinde kan akımı bir bölgede yetersiz kaldığında, derece ve süre ile ilişkili olarak dokuda reversible veya irreversible iskemik değişiklikler ortaya çıkabilir. İskemik dokuda CBF'nin 10-15 ml/100gr/dk'nın altına düştüğü durumlarda ise dokuda nekroz oluşur ve irreversible fonksiyon kaybı gelişir (2).

Serebrovasküler anatomi ön ve arka sistem olmak üzere 2 ana kısma incelenir. Her iki sistem de 3 alt başlıkta değerlendirilmelidir:

1. Ekstrakranial arterler,
2. Büyük intrakranial arterler ve,
3. Küçük çaplı yüzeyel ve derin arterler

Her birinin farklı yapısal ve fonksiyonel özellikleri vardır. Ekstrakranial arterlerin intima, media ve adventisia'dan oluşan üçlü bir yapısı olup, kapasitans damarları görevi görürler. Bu arterler arasında çok sınırlı sayıda anastomozlar vardır. Büyük intrakranial arterlerin (örn. Middle cerebral arter (MCA)) ise pia yüzeyinde önemli anastomotik bağlantıları, beyin tabanında Willis poligonu ve derin arterioller olan koroidal dolaşım ile önemli bağlantıları vardır. Adventisia tabakaları oldukça incedir, media tabakası da ince olup internal elastik laminası kalındır. Bundan dolayı benzer büyüklükteki ekstrakranial damarlardan daha serttirler. Küçük, delici damarlar (lentikülostriatal arterler) ve yüzeyel pial damarlar genellikle son arterlerdir ve çok az sayıda anastomotik bağlantıları vardır ve bunlar öncelikle rezistans arterleridir.

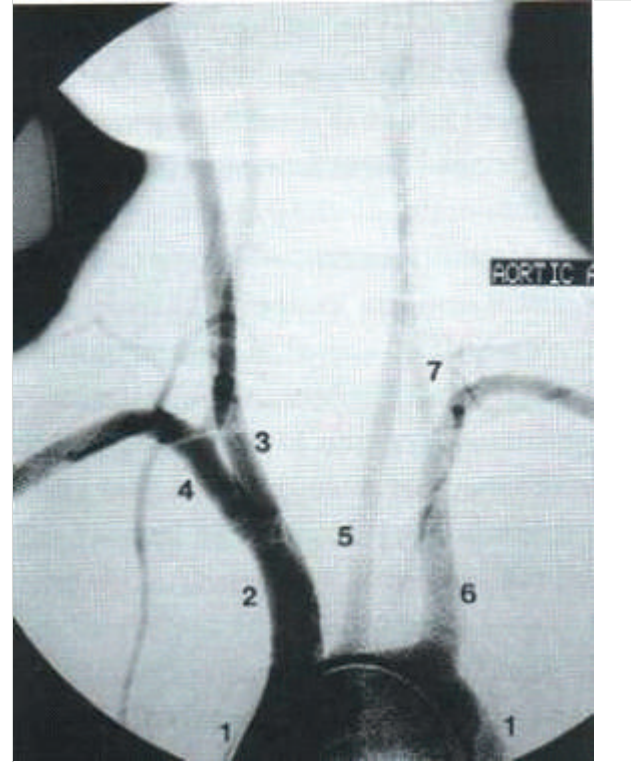
Serebrovasküler ön sistem anatomi ve fizyolojisi

Sol Common Carotid Arter (CCA) doğrudan aortik arkten çıkarken, sağ CCA genellikle innominate arterden (veya Trunkus Brakiosefalikus'tan) köken alır (Resim 1 ve 2).

Yukarı doğru çıkarken tiroid kıkırdağın olduğu seviyede iç (Internal Karotis-ICA) ve dış karotid arterlere (ECA) ayrılır. CCA'ya yolu boyunca yukarı çıkan sempatik lifler eşlik eder. Bundan dolayı CCA lezyonlarında (travma, diseksiyon veya tromboz) aynı tarafta okulosempatik paralizi (Horner sendromu) eşlik edebilir. Aynı zamanda yüzün terleme ile ilgili lifleri de etkilenir. Benzer şekilde 'Karotidinia' denilen ve arter üzerinde ve aynı tarafta alın ve şakak kısmına yansıyan ağrılı durum da görülebilir. Karotid bifurkasyonu ateroskleroz plağı gelişmesi için en önemli yerlerden biridir ve ateroskleroz plağı olduğunda bazen arter lümenini daraltan stenoz izlenir ve

stenoz derecesi %50'nin üzerinde olduğunda boyunda bu bölge üzerinde stetoskop ile dinlemekle üfürüm duyulabilir. Bifurkasyon bölgesinde karotid cismi vardır ve bu cisimcik arter içindeki oksijen basıncına, karbondioksit basıncına, kan akımına, arter pH'ına ve vücut ısısına duyarlıdır. Bu nedenle kan basıncı, nabız ve solunum üzerine düzenleyici etkileri vardır. Sinusun olduğu damar duvarının gerilmesi solunum hızı ve derinliğinin artması ile periferik vasküler direncin artmasına neden olur. Serebrovasküler hastalıklarda ECA'nın dalları, ICA'nın dalları ile anastomoz yaptığı için önem taşır. ICA tıkanıklığında ya da ileri derecede darlığında ECA'dan gelen kan ile intrakranial dolaşım sağlanabilmektedir. Eğer ECA'nın dolaşımı yeterli olmazsa bu gibi durumlarda amorozis fugaks belirtileri (Geçici görme bulanıklığı veya kaybı) ortaya çıkabilmektedir (3).

Internal karotid arter (ICA), servikal bölgede dal vermeden yükselerek kafa tabanında karotid kanalına girer, birden fazla segmenti vardır (4) (Tablo 1). ICA, kafa tabanından içeri girdikten sonra (petrozal parçası) ECA'nın maksiller arteri ile anastomoz yapan dallarını verir (Resim 3).



Resim 1. Aortik ark



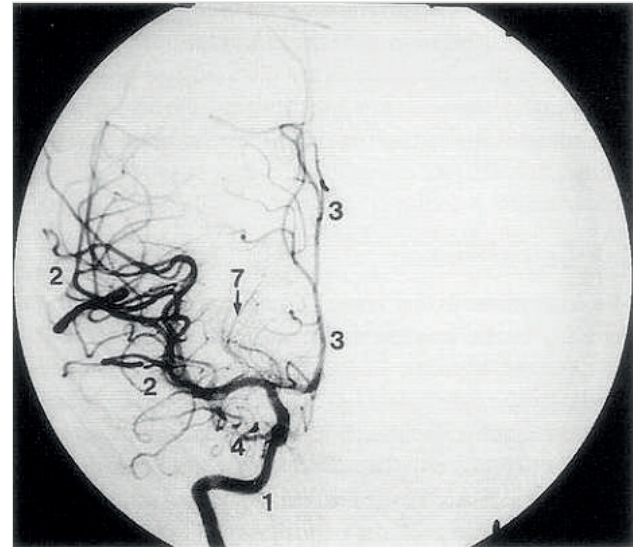
Resim 2. Sağ ekstrakranial karotid arterler

Bu bölgede bir hasar ortaya çıktığında (aterom plağı, travma, diseksiyon, psödo aneurizma, tonsiller enfeksiyona sekonder lokal vaskülit), asemptomatik olabileceği gibi, gelip geçici iskemik ataklardan tam hemipleji'ye kadar giden klinik tablolar ortaya çıkabilir. ICA daha sonra "S" şeklini alır ve kavernöz sinüs içerisinde seyrine devam eder. Burada III, IV, VI ve V'nci kranial sinirin ilk iki dalı ile yakın ilişkiindedir. Yine bu bölgede ECA ile anastomoz yapan dallar verir. Ayrıca konjenital olarak kalıcı trigeminal arter de var olabilir ve baziller arter ile bağlantıyı sağlar. Bu bölgede aterom plağı olabilir ve proksimal ICA ile benzer bulguları verir. Kavernöz sinüs trombozu daha iyi bilinen bir hastalıktır ve klinikte çeşitli derecelerde oftalmopleji, kemozis ve propitozis ile kendini gösterir. Sıklıkla tek taraflı olmasına karşın, venöz pleksusların iki taraflı bağlantıları nedeniyle iki taraflı klinik de görülebilmektedir. Bu bölgede aneurizma da olabilmektedir. Çoğunlukla III. kranial sinir, öncelikli olarak etkilenir. Arterde bir şekilde (çoğunlukla kafa travmasına ilişkin) yırtılma meydana gelirse karotiko kavernöz fistül oluşur. Tipik kliniği pulsatil pitozis, azalmış görme keskinliği ve oftalmoplejidir. Kavernöz sinüsten çıkan ICA, III.kranial sinir ile yakın komşuluğunu devam ettirir ve burada optik foramenden orbitaya giren orbital dalını verir. Bu arter ECA ile anastomoz yapan en önemli dallardan biridir. Oftalmik artere emboli girdiğinde Amorozis fugaks yada geçici tek taraflı körlük ortaya çıkabilir. Bir sonraki dalı Willis poligonunda önemli yer oluşturan ve posterior serebral arter ile bağlantıyı sağlayan posterior komunikan arterdir. Bu arterde talamusa giden birçok delici dal çıkar. Bu bölgedeki en önemli anormal yapılardan biri aneurizmalardır ve ağrılı III.sinir paralizisi ile sonuçlanır. Bu paraliye pupil tutulumu da eklenmiştir (İnternal Oftalmopleji). ICA sonlanmaya yaklaştığında (ACA ve MCA parçasına ayrılmadan hemen önce) anterior koroidal arteri verir. Bu arter koroid pleksusu beslemesi yanısıra, globus pallidus, anterior hipokampus, uncus, internal kapsülün arka bacağı, orta beynin arka kısmı ve serebral pedüncülleri de besler. Optik traktusun seyrine eşlik eder ve lateral genikülat cisim ile optik radyasyonun

arka tarafını da besler. Posterior serebral arterin bir dalı olan posterior koroidal arter ile de anastomoz yapabilmektedir. Bu arterin tıkanıklığında; karşı tarafta kuvvet kaybı ve his kusuru ortaya çıkar. Lezyon büyük ise görme alanı defektleri de ortaya çıkabilir.

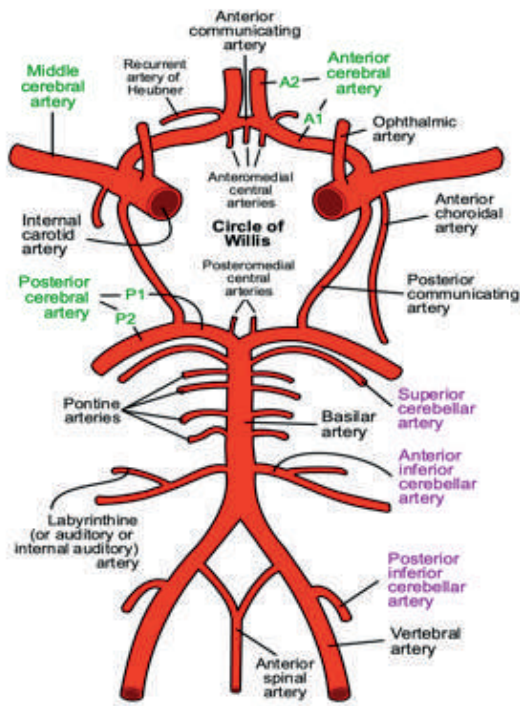
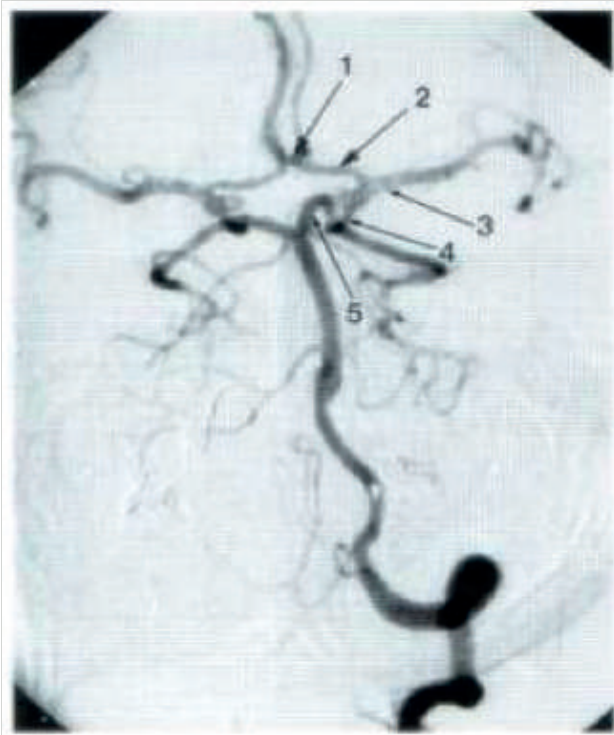
Tablo 1: İnternal karotid arter'in segmentlerinin dalları ve sulama alanları (Kaynak 4'ten uyarlanmıştır)

Segment	Özellikler
Servikal	Dalı yoktur
Petröz	Kafa kaidesinden petröz kemiğin apeksine uzanır Karotikotimpanik arter ve Pterigoid arter bu segmentten çıkar
Kavernöz	Kavernöz sinüs içinden geçer Hipofizeal arter (posterior nörohipofiz'e) ve Anterior meningeal arter (anterior fossa tabanına) dallar verir
Supraklinoid	<ul style="list-style-type: none"> Oftalmik arter (optik sinir, retina, frontal ve etmoid sinüsler, burun dorsumuna) Superior hipofizeal arter (optik kiazma ve hipofiz anterior lobuna) Posterior kommunikan arter (internal kapsülün genu ve posterior bacağı, anterior talamus, hipotalamus ve subtalamus'a) Anterior koroidal arter (Sisternal segment: optik traktus, lateral genikülat cisim, serebral pedinküller, kadat nukleusun kuyruğu, pallidumun 2/3 mediali, unkus, amigdala, anterior hipokampal gyrus'a; Pleksal segment: Lateral ventrikül temporal boynuzdaki koroid pleksus'a) dallarını verir



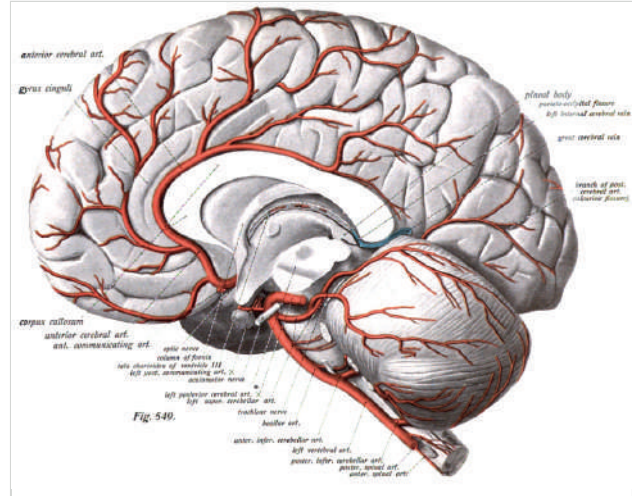
Resim 3. Sağ karotid interna'nın intrakranial dağılımı

Willis poligonu intrakranial kollateral dolaşım için en önemli kısım denilebilir (Resim 4). Ön ve arka sistem beyin bazalinde komunikan arterler aracılığı ile birbirleriyle bağlantı kurarlar. Bu iletişimin en az 20 değişik varyasyonu vardır ve insanların en az yarısında bu varyasyonlar görülebilir; birçok serebrovasküler hastalıkta benzer lezyonların farklı klinikle sonuçlanmasının bir nedeni budur (5).



Resim 4. Willis poligonu (Anjiyografik ve şematik görünümü)

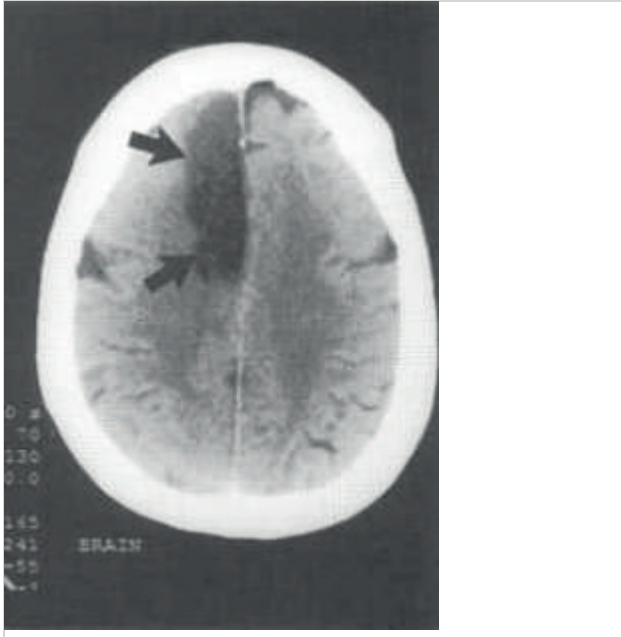
Anterior karotis arter (ACA), ICA'nın medial dalı olarak devam eder (Resim 5). Optik sinir veya kiazma üzerinden geçerek inter-hemisferik fissüre doğru ilerler. Burada karşı taraftaki ACA ile bağlantıyı yapacak olan Anterior komunikan arteri verir. Daha sonra geriye doğru eğim yaparak perikollosal ve kolozomarginal dallar halinde devam eder. Bunların dışında orbitofrontal, frontopolar, internal frontal, parasantral ve parietal dallarını verir. İzole ACA iskemisi nadirdir. SAK sonrası vazospazma bağlı olabilir. İki taraflı ACA iskemisi olduğunda yakın zamanda kanamış bir anevrizma olması muhtemeldir. Bunun dışında arterden artere emboliler veya kardiojenik emboliler diğer nedenler olabilir.



Resim 5. Anterior karotis arter (ACA)nin dağılımı

Kaynak: "Sobotta 1909 fig.548 - Arteries of the base of the brain - English labels" by Johannes Sobotta is in the Public Domain.

Tek taraflı tıkanmada bacakta fazla, kolda hafif kuvvet azalması veya kaybı izlenir. İki taraflı tıkanmada ise klinik olarak bacaklarda kuvvet kaybı, kollara daha fazladır. Hatta kollarda kuvvet kaybının meydana gelmesi durumunda iskemiyin internal kapsüle kadar ilerlediği düşünülmelidir (Resim 6). Genellikle duysal defekt yoktur. Eğer motor defisit iki taraflı ise spinal kord veya beyin sapı lezyonları ile karışabilir. Kuvvet kaybı dışında frontal loba özgü belirtiler ortaya çıkabilir. İdrar inkontinansı, motivasyon kaybı veya tam tersi ajitasyon, bazen de akinetik mutizm görülebilmektedir. Yardımcı (suplementer) motor alanın etkilenmesi ile değişik afazi formları ortaya çıkabilir. Genellikle spontan ses çıkışı azalmış olmakla birlikte tekrarlama korunmuştur. Amnezi, apraksi ve diğer diskonneksiyon sendromları da ortaya çıkabilir. Frontoserebellar traktusun tutulumu ile alt ekstremitelerde koordinasyon bozukluğu görülebilir ve ataksik yürüyüş ortaya çıkar. Bir önemli dal ise Heubner'in rekürrent arteridir. Bu arter her zaman var olmayabilir, var olduğunda Kaudat nükleusun başını, internal kapsülün ön bacağı ve hipotalamusu besler. Lezyonunda yüz ve kolda kuvvet kaybı ile birlikte dizatri tabloya eşlik eder. Ayrıca ACA'nın anterior striatum, internal kapsülün ön bacağı ve anterior komissuru besleyen delici dalları da vardır. Bu dalların lezyonunda da Heubner'e benzer yüz ve kolda kuvvet kaybı ortaya çıkar (6).



Resim 6. ACA iskemisi (BT görüntüsü)

MCA'nın ilk parçasından lentikülostriat denilen delici dalları çıkar; daha sonra temporal lobun üst kısmını besleyerek Sylvian fissüre kadar gelir ve oradan yukarı kıvrılarak iki ana dala ayrılır (Resim 7). Üst parçasından orbitofrontal, prefrontal, prerolandik, rolandik, anterior ve posterior parietal dalları çıkar. Alt parçasından ise angular, temporo-okspital, arka-orta ve ön temporal ve temporopolar dallar çıkar. Ancak MCA'da da çeşitli varyasyonlar olabilmektedir. Bu dalların lokal lezyonları vaskülit dışında pek görülmez, esas nedenlerden biri emboliler ve kan akımındaki azalmalarıdır (proksimal darlıklara bağlı). Üst dalının klinik görünümü, ana MCA tıkanıklığına benzer, ancak yüz ve kollardaki kuvvet kaybı ve duyu kusuru bacaklara göre daha fazladır. Alt kısmının lezyonlarında ise hemianopsi yada kuadransiyeller görülebilmektedir. Ayrıca yüksek kortikal duyu bozuklukları da ortaya çıkmaktadır (7).

MCA'nın başlangıcında trombus yada daha az sıklıkla aterom plağı olabilir. Bu durumda hem derin hem de yüzeysel MCA alanları etkilenir ve hemen daima bulgu verir. Tipik olarak karşı vücut yarısında kuvvet kaybı, duyu kaybı, hemianopsi ve yüksek kortikal fonksiyon kaybı şeklindedir. Eğer kollateral dolaşım yeterli ise iske mi daha fazla subkortikal yapılarda ortaya çıkar, çünkü bu delici damarlar son damarlardır ve anastomozları yoktur. Eğer tıkanıklık daha distalde ise o zaman lentikülostriat arterler korunmuş olur ve bu durumda da bacaklarda kuvvet kaybı daha az sıklıkla görülür.

Lentikülostriat arterler lentiform nükleusu, kaudat nükleusun yan taraflarını ve internal kapsülün ön bacağına, globus pallidus ve internal kapsülün arka kısmını da beslerler. Tipik olarak virgül

şeklinde bir infarkt alanı ortaya çıkar (Resim 8). Olguların yaklaşık 1/3'ünde neden kardioembolidir. 1/3'ünde ICA darlığı ve geri kalanında da MCA darlığı rol oynar. MCA tıkanıklığı nispeten kısa sürelidir ve emboli kendiliğinden parçalanır. Kuvvet kaybı duyu kaybından daha baskındır. Kortikal disfonksiyon olguların 2/3'ünde görülmekle beraber genellikle geçicidir ve hızla düzelme eğilimi gösterir. Tek bir lentikülostriat arterin iskemisi laküner enfarkt şeklinde adlandırılır ve radyolojik olarak derin küçük enfarktlar şeklinde gösterilebilir. Bu gibi durumlarda neden vaskülopati olarak kabul edilmektedir. Mikroemboliler bu olgularda belirgin rol oynamaz. Radyolojik olarak lezyon büyüklükleri 1,5 cm'den küçüktür ve büyük çoğunluğu bulgu vermez yada sessiz olarak görülmektedir. Ancak tutulan bazı önemli yapılarda (subtalamik nükleus'ta hemibalismus gibi) tek bir lakün de rol oynayabilir. Laküner infarktlar birden fazla ve bilateral setrum semiovalede olabilir ve klinikte psödobulber paralizisi ile kendini gösterebilir. Orta serebral arterin kortikal dallarından subkortekse doğru delici dallar çıkar. Bu damarlar da son arterlerdir ve sentrum semiolave denilen bölgeyi beslerler. Bu bölge internal sınır bölgesidir. İzole sentrum semiovale enfarktları nadirdir ve çoğunluğu 1,5 mm'den küçük çaplıdır. Klinik olarak klasik laküner sendromlar görülür (saf motor hemiparezi, sensorimotor strok, ataksik hemiparezi). Geniş lezyonlar ise kortikal MCA iskemisine benzer tablolar ortaya çıkarır (8).

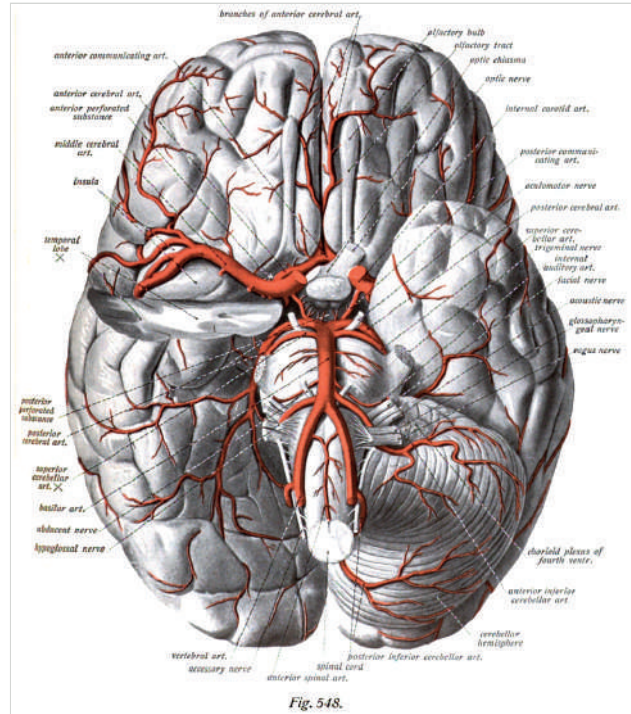
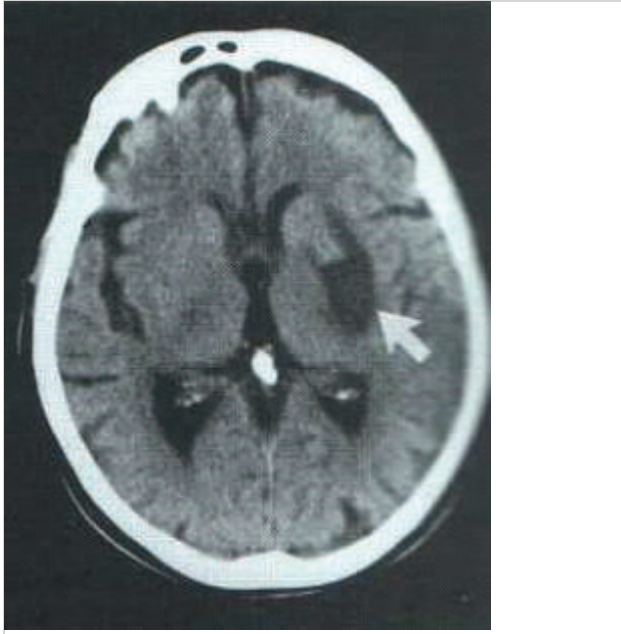


Fig. 548.

Resim 7. Middle cerebral arter

Kaynak: Dr. Johannes Sobotta- Atlas and Text-book of Human Anatomy Volume III Vascular system, Lymphatic system, Nervous system and Sense Organs



Resim 8. Lentrikülostriat arter infarktı

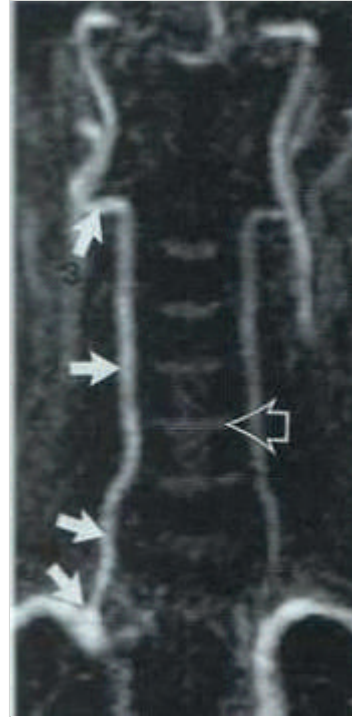
Serebrovasküler arka sistem anatomi ve fizyolojisi

Sağ Vertebral Arter (VA) Trunkus Brakiosefalikus'un dalı olan sağ subklavian arterden çıkarken, sol vertebral arter aortik arkta doğrudan çıkan sol subklavian arterden çıkar (Resim 9). Her bir Vertebral arterin ilk segmenti (V1) orijininden C5-6 seviyesine kadar olan kısımdır, ikinci segmenti (V2) ise buradan C2 vertebra seviyesine kadar olan kısımdır. V3.segmenti C1'in etrafından dönerek bir kavis yapar ve atlas kemiğinin üzerinden kafa içine girer. Kafatasının dışındaki en önemli dalı anterior spinal arteri oluşturan dalıdır ki bu arter her iki vertebral arterden gelen dalların birleşimi ile oluşmuştur. VA'nin orijininde hem damar içinde hem de diğer ana damarların aterosklerotik plaklarından dolayı tıkanıklığa uğrayabilir. Aynı zamanda vaskülit gibi hastalıklardan da (Takayasu arteriti) etkilenen kısımdır. Ek olarak diseksiyona maruz kalabilir. Servikal spondilozis gibi dejeneratif vertebra hastalıkları da VA üzerine baskı uygulayarak iskemi nedeni olmaktadır.

Dördüncü segmenti olan intrakranial parçası (V4) pontomedullar kavşak hizasında karşı taraftaki VA ile birleşerek Bazilar Arter'i (BA) oluşturur (Resim 10). ICA'da olduğu gibi VA tıkanıklığı da bulgu vermeyebilir. Karşıt olarak hem lateral medulla hem de inferior serebellar hemisferde enfakt bulguları ortaya çıkarabilir. Subklavian arterin proksimalinde belirgin darlığında aynı taraf VA'ye kan karşı VA'den geri dönmüş olarak gelir. Buradan subklavian artere ve aksiller artere kan akışı olacağından etkilenen tarafta kan basıncı düşük olarak bulunur, bunun yanı sıra nabızlar eş zamanlı olarak alınmayabilir. Etkilenen taraftaki kolun kullanılması, karşı taraftan daha fazla kan çekilmesi ve böylece beyin sapının kanlanmasının azalmasına neden olur. Bu durumda beyin sapına ait belirtiler ortaya çıkar. Buna subklavian çalma fenomeni (sub-

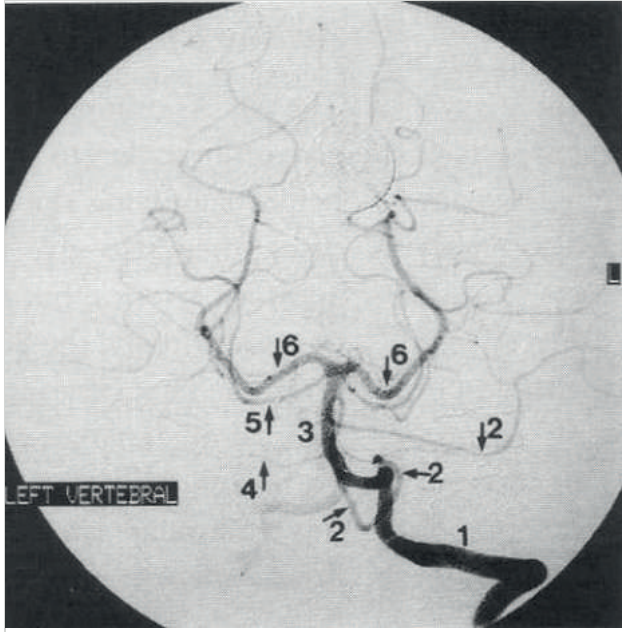
lavian steal sendromu) denir. Her zaman belirti vermeyebilir, bir çok hastada bulgu vermeksizin bu durum saptanabilir.

Posterior inferior cerebellar arter VA'nin intrakranial parçasından BA'yi oluşturmadan hemen önce çıkar. Bu arterin lateral ve medial dalları vardır. Medial dalları genellikle serebellar vermis, lateral dalları ise serebellar tonsillerin korteksini ve oksipital lobun altındaki serebellar hemisferleri besler. Tarihsel olarak PICA tıkanıklığı, lateral medullar sendrom olarak (Wallenberg) bilinmektedir (Resim 11). Aynı tarafta Horner sendromu (inen sempatik liflerin etkilenmesi), karşı ekstremitelerde ağrı-ısı duyusunun kaybı (spinal medullar traktus) ve aynı taraf yüzde ağrı ve ısı duyusunun azalması (inen trigeminal traktus), baş dönmesi, bulantı, kusma, nistagmus (vestibüler nükleus), aynı tarafta hemiataksi (inferior serebellar pedinkül), aynı tarafta 9.ve 10. kranial sinir paralizi (dizfaji, disfazi, disfoni) klasik kliniğidir. Elbette bu sendrom tüm bulguları ile birlikte nadiren görülür. Buna karşın lateral meduller tutulumun olmadığı şekli daha sıklıkta görülmektedir. Baş dönmesi, baş ağrısı, ataksi ve nistagmus en sık görülen klinik formudur.



Resim 9. Vertebral arterler

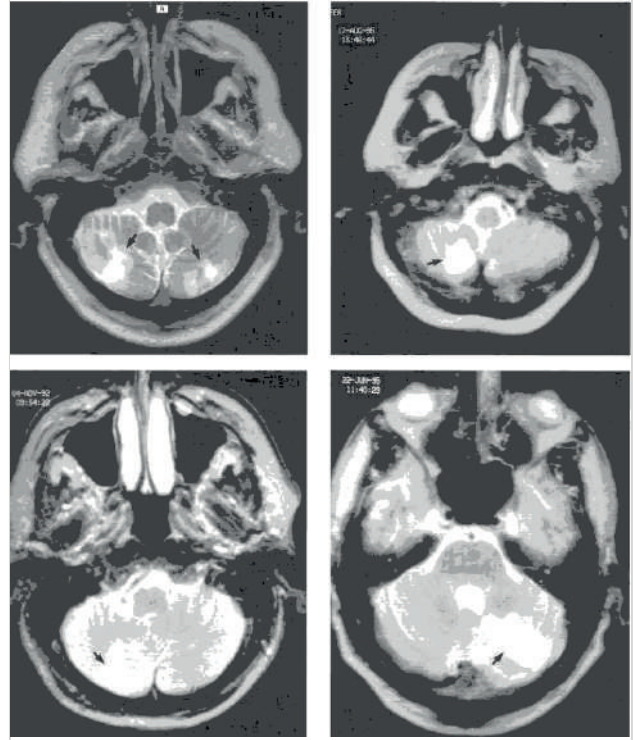
Baziller arterin kısa paramedian dalları başlıca pons tabanını ve tegmentumu besler. Ponsun ve tegmentumun yan tarafları da BA arterin kısa ve uzun dallar tarafından beslenir. Aynı zamanda serebellar hemisferler de bu dallar tarafından beslenir. Bu dalların her hangisinin tıkanıklığı klasik laküner sendrom olarak kendini gösterir (Resim 12).



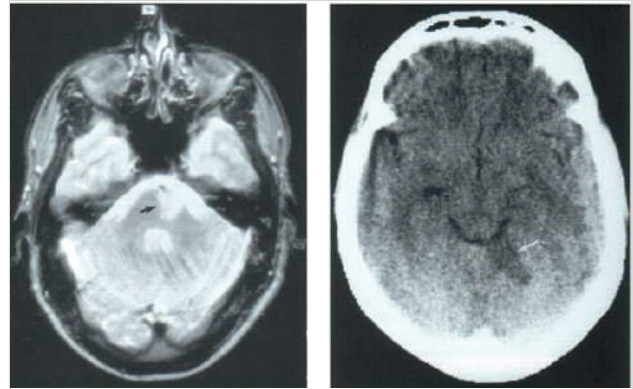
Resim 10. Vertebrobasiller arter

Tek başına kranial sinir paralizisi olabileceği gibi beraberinde motor kayıp da görülebilir. Özelliği kranial sinir paralizilerinin lezyon tarafında kuvvet kayıplarının ise karşı tarafta görülmesidir (Çapraz Beyin Sapı Sendromları). Örneğin Weber sendromunda lezyon tarafında Okulomotor sinir paralizisi, karşı vücut yarısında ise Hemipleji vardır. Pons tabanında iki taraflı iskemiyada kanama sonucunda Locked-in sendromu gelişir. Baziller arterin tepe sendromu denilen durumunda bir trombusun BA'ı tıkanması söz konusudur. Bu durumda bilateral pons iskemisi ile birlikte bilateral PCA iskemisi ortaya çıkar. Değişik derecelerde pupil değişiklikleri, bilateral yukarı bakış paralizisi, ptozis, uyku bozuklukları, hallüsinasyonlar, istemsiz hareketler, kortikal körlük veya amnestik sendromlar ortaya çıkabilir. Bazen BA, uzamış, genişlemiş ve kıvrımları artmış olabilir. Dolikoektazi denilen bu durum; beyin sapına kitle etkisi yapabilir ve kranial sinir paralizilerine neden olabilir. Ayrıca damar içindeki akım karakteri bozulduğu için de tromboz oluşumunu tetikleyerek delici damarların tıkanmasına bağlı olarak beyin sapı iskemisine yol açılabilir. Böylece trombusdan kopan emboli parçaları distal damarlarda tıkanıklıklara neden olarak beyin sapında laküner sendromlar ortaya çıkabilir. BA'nın seyirinin değişmesi neticesinde delici damarların çıkışlarında yuvarlak orifislerde şekil değişiklikleri gelişir. Anterior inferior cerebellar arter (AICA) medullanın ve pons tabanının arka kısmını ve serebellar hemisferleri besler. Ayrıca labirent ve internal öditör kanalı besleyen arterleri de verir. 7.ve 8. kranial sinirler ile iç kulağın beslenmesi bu damarlar yolu ile olur. İzole tıkanıklığı oldukça nadir olmasına karşın, var olduğunda serebellum ve pons infarktı ortaya çıkar. Tinnitus, baş dönmesi, kusma, aynı tarafta Horner sendromu, aynı tarafta fasial parali, dizartri, nistagmus, aynı tarafta trigeminal duyu kaybı, serebellar ataksi ve bazen da kuvvet kaybı ortaya çıkabilir. İç kulakla ilgili arterlerin tıkanıklığı klinikte bazen ani işitme kaybına neden olabilir. Superior serebellar arter (SCA), BA'nın PCA'ları vermeden hemen önce çıkar. Genellikle arka yan medullayı, superior serebellar pedinkülleri ve serebellumun üst yüzeyini besler. Klasik

olarak, aynı tarafta Horner sendromu, ekstremitate ataksisi, tremor ve karşı tarafta ağrı-ısı duyası kaybı, karşı tarafta santral fasial parali ile kendini gösterir. Sadece serebellar pedinküllerin tutulduğu formu daha az şiddetli olup, klinikte ekstremitate ve yürüyüş ataksisi, dizartri, baş dönmesi ve kusma belirgindir.

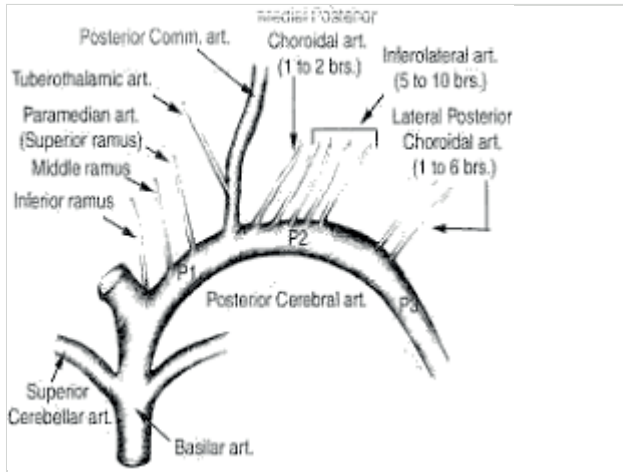


Resim 11. PICA infarktı



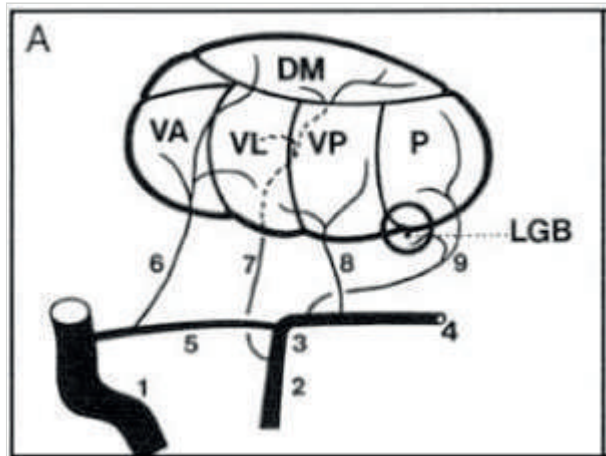
Resim 12. Baziller arter iskemisi

PCA'lar, BA'nın son dallarıdır (Resim 13). PCA'nın ilk parçasından (P1) paramedian mesensefalik arterler, talamik ve subtalamik arterler çıkar. Orta beyin, talamus ve lateral genikulat cisim bu arterler ile beslenir. Posterior komunikan arter çıkışından sonra talamogenikulat arterler ve posterior koroidal arterler çıkar. Daha sonra PCA 2 ana dala ayrılır. Üst dal, anterior ve posterior temporal arterleri; alt dal, Kalcarin ve parietookspital arterleri verir.



Resim 13. PCA dalları- Şematik

Talamus tutulumu bir çok farklı sendroma yol açabilir (Resim 14). Talamik ve subtalamik tutulum (posteromedial, MLF, dorso-medial, intralaminar ve orta beyin arka kısmı); bilinç bozukluğu, yukarı bakış paralizi ve psikolojik semptomlar (mood değişiklikleri, demans) ile sonuçlanır. Polar tutulum (anteromedial ve anterolateral), nöropsikolojik belirtilerle kendini gösterir. Sol taraf tutulumunda anlama ve tekrarlamının korunduğu afazik bir tablo görülürken, sağ taraf tutulumunda hemineglect (vücut yarısının ihmal) ile kendini gösterir. Bilateral tutulumda ise amnezi ortaya çıkar. Talamogenikulat arterler derin delici dal gibidir ve ventrolateral ve medial nukleusları besler. Bu bölgenin tutulumunda saf duyuşal stroke ortaya çıkar. Dejerine-Roussy sendromu bu bölgenin tutulumunda ortaya çıkan ve kontrateral hemiparezi, hemianestezi, hemiataksi, aseterognoz ve paroksizmal ağrı-hiperestezi ile kendini gösteren bir sendromdur. Bu sendromda enfarkt alanı internal kapsül ve putamene kadar yayılabilir. Pulvinar, posterior talamus ve genikulat cisim, posterior komunikan arter tarafından beslenir ve etkilendiğinde görme alanı defektleri (homonim kuadransiyeller) ortaya çıkar.

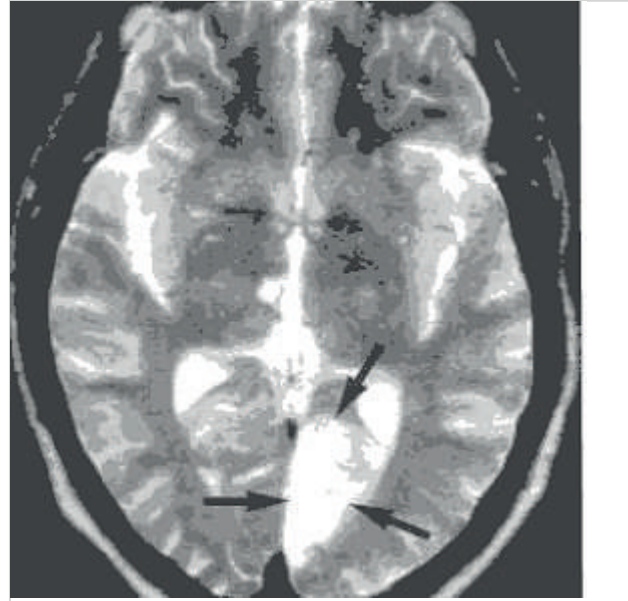


Resim 14. Talamusun arterleri- Şematik

1. ICA, 2. Baziller arter, 3. Baziller kommunikan arter, 4. PCA, 5. Posterior kommunikan arter, 6. Polar arter, 7. Paramedian arter, 8. Posteromedial koroidal arter, 9. Talamogenikulat arter)

PCA tıkanıklığı sıklıkla embolik kaynaklıdır ve baziller tepede oluşan emboliden kaynaklanır. Ana dalın tıkanması hem derin hem de yüzeysel yapıları etkiler (Resim 15). Derin delici dalların etkilenmesi ile talamus ve üst beyin sapı etkilenir. Görme alanı de-

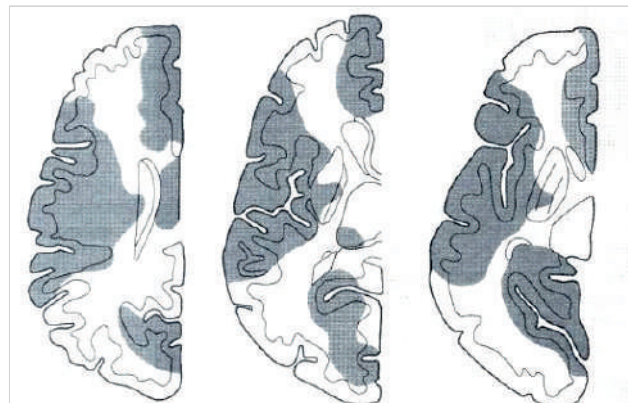
fektleri en sık karşılaşılan sendromlardır. Bu görme alanı defektlerinin özelliği makulanın korunmuş olmasıdır, çünkü makula oksipital polde yansıtılmaktadır ve MCA'nın kollateral dolaşımı bu bölgeyi beslemekte yeterlidir. İki taraflı oksipital enfarktlerde kortikal körlük ortaya çıkar. İlk bozulan renkli görmedir. Geçici iskemik ataklar migren aurasında olduğu gibi geçici görsel bulgulara yol açar. Talamus tutulumu nedeniyle birçok dil fonksiyon bozuklukları ortaya çıkabilir. Aleksia (agrafli ya da agrafsiz) sol PCA lezyonlarında ortaya çıkar. Temporal lobun tutulumu nedeniyle amnestik sendromlar ortaya çıkabilir (8,9).



Resim 15. PCA infarktı

Border Zone-Watersheed Bölgeler

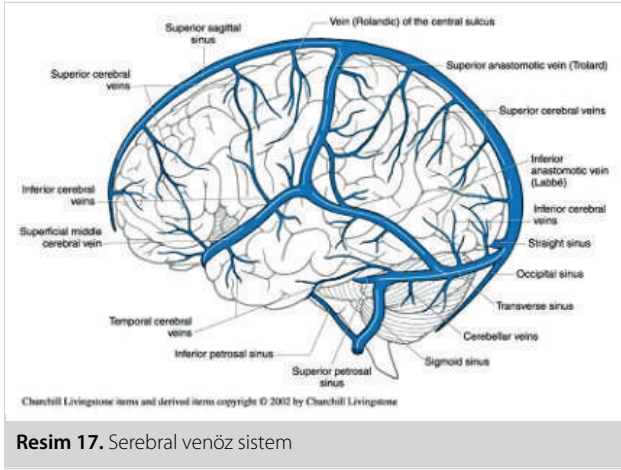
Sınır bölgeler (Border Zone-Watersheed bölgeler) büyük arterlerin besleme alanları arasında kalan bölgelerdir ve bu bölgeler hemodinamik değişikliklerden en fazla etkilenen bölgelerdir (Resim 16). İki tip sınır bölge vardır. Birincisi iki ana arter arasında fonksiyonel anastomozların olduğu kortikal (pial) ve yüzeye yakın subkortikal bölgeler ve beyin tabanındaki koroidal dolaşım arası bir tanesini oluşturur. İkincisi, anastomotik bağlantıları olmayan arterler arasında kalan bölgeler (derin perforan ve pial perforan alanlar) oluşturmaktadır (10).



Resim 16. Border zone- Watersheed alanları (Beyaz izlenen alanlar)- Şematik

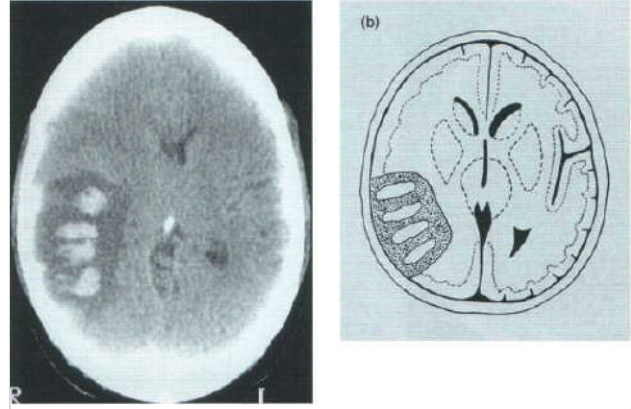
Serebrovasküler venöz sistem anatomi ve fizyolojisi

Venöz sistem başlıca iki kısımdan oluşmuştur (Resim 17): Yüzeysel ve derin venöz sistem. Yüzeysel venöz sistem, üst, orta ve alt grup olarak 3 kısma ayrılır (11). Üst grup venler hemisferlerin dış yüzeylerinden gelen dolaşımı süperior sagittal sinüse aktarırlar. Orta grup venöz sistem, hemisferlerin alt-iç yüzeylerinden gelen kanı kavernöz sinüslere toplarlar. Alt venöz sistem ise hemisferlerin alt yüzlerinden gelen kanı kavernöz ve transvers sinüslere toplarlar. Hemisferlerin iç-yan yüzeylerinden gelen venler üst ve alt sagittal sinüslere ve Galen venine gelirler. Derin ven sisteminin en önemli veni internal serebral ven ve Rosenthal'in bazal venidir. Bu iki ven birleşerek Galen venini oluştururlar, daha sonra sinüs rektusa drene olurlar. İnternal serebral ven, talamaostriat ven ve septal ven tarafından oluşturulur. Serebellumdan gelen venöz yapılar da üst, alt ve ön olmak üzere 3 ana damardır; bunlar Galen venine, sinüs rektusa ve transvers sinüslere drene olurlar. Dural venöz sinüsler, venöz sistemde toplanan kanın genel sistemik dolaşıma katılmasını sağlayan sistemdir (12).



Resim 17. Serebral venöz sistem

Venöz enfarktler genelde bir arter alanına uymazlar, içinde hemorajik komponentleri vardır, ödemleri daha fazladır (Resim 18). Birden fazla olabilirler, BT'de erken dönemde hipodens görünürler. Beraberinde venöz sinüs trombozlarını da görmek mümkündür (13).



Resim 18. Venöz infarkt

KAYNAKLAR

1. Rahul S Shah, Deva S Jeyaretna. Cerebral vascular anatomy and physiology. Surgery (Oxford) Nov 2018; Vol 36:11.
2. Astrup J, Siesjo BK, Symon L. Threshold in cerebral ischemia. The ischemic penumbra. Stroke 1981;12:772-775.
3. Drake R, Vogl AW, Mitchell AW. Gray's Anatomy for Students. 3rd ed. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone/Elsevier; 2015. p. xxv, 1161.
4. Balkan S. Serebral Vasküler Anatomi. In: Kumral E (ed). Santral Sinir Sisteminin Damarsal Hastalıkları. 2. Baskı. Ankara. Güneş Tıp Kitabevleri 2011:337-344.
5. Caplan LR, Liebeskind DS. Pathology, anatomy, and pathophysiology of stroke. Caplan LR (Ed). Caplan's stroke (5th ed). New York: Cambridge University Press, 2016. p 19-31.
6. Greenberg MS. Handbook of neurosurgery. 7th edn. New York: Thieme, 2010.
7. Walcott BP, Miller JC, Kwon CS, Sheth SA, Hiller M, Cronin CA, et al. Outcomes in severe middle cerebral artery ischemic stroke. Neurocrit Care 2014;21:20-6.
8. Stroke. A practical guide to management. Warlow CP, Dennis MS, van Gijn J, Hankey GJ, Sandercock PAG, Bamford JM, Wardlaw J. (Eds) Blackwell Science Ltd Oxford, London 1996.
9. Principles of Neurology. Ropper AH, Brown RH (Eds). McGraw-Hill 2006.
10. Mangla R, Kolar B, Almast J and et al. Border zone infarcts: Pathophysiology and Imaging characteristics. RadioGraphics 2011;31:1201-1214. Published online 10.1148/rg.315105014.
11. Bell R. Neurovascular Anatomy: A Practical Guide. Philadelphia: W.B. Saunders; 2009. p. 233-48
12. Tatu L, Vuillier F, Moulin T. Chapter 13 Anatomy of the circulation of the brain and spinal cord. Handb Clin Neurol 2009;92:247-81.
13. Ameri A, Bousser MG. Cerebral venous thrombosis. Neurol Clin 1992;10:87-111.



İskemik Serebrovasküler Hastalık ve Tedavi

Doç. Dr. Demet Funda Baş

Tanım

İnme vasküler bir neden ile fokal santral sinir sistemi hasarına (beyin, retina veya spinal kord) bağlı gelişen nörolojik defisit olarak tanımlanır (1). İskemik inme sıklıkla arteriyel oklüzyona bağlı azalmış kan akımı nedeniyle gelişir ve bütün inmelerin yaklaşık %85'ini oluşturur.

Geçici iskemik atak (GİA) beyinde kan akımının geçici olarak kesilmesi ve kalıcı hasar geliştirmeden düzelmesi ile oluşur ve semptomlar 24 saat içinde düzelir (2). GİA hastalarının %40'ında DWI'da akut enfarkt görülür (1). Patogenez iskemik inme ile aynıdır ve altta yatan nedenler için yapılması gereken tetkikler ve sekonder profilaksi stratejileri farklılık göstermez (2). İskemik inme ani başlangıçlı gelişir. Olay sırasında şahit yoksa vakalarda başlangıç zamanı son normal görülmeye zamanı olarak kabul edilir. Öngörülere göre dünya genelinde her "4 yetişkinden 1'i" hayatı boyunca bir kez inme geçirecektir (2).

İskemik inme risk faktörleri

- Hipertansiyon: En potent risk faktörüdür
- Kötü beslenme ve fiziksel inaktivite
- Sigara
- Diabetes Mellitus (DM)
- Obezite
- Dislipidemi
- Yüksek alkol tüketimi
- Atrial fibrilasyon (AF)
- Yaş
- Irk
- Genetik faktörler
- Cinsiyet: İnsidans E>K

Patofizyoloji

Akut arteriyel oklüzyon etkilenen sulama alanında heterojen iskemik alanlara yol açar. Hipoperfüze alandaki oligemi, penumbra ve enfarkt kor'u kantitatif bölgesel serebral kan akımlarına (regional cerebral blood flow-rCBF) göre nitelendirilir. Normal serebral kan akımı 20-80 ml/100 g doku/dk arasında değişir. İstirahatteki bir erişkin insanın ortalama serebral kan akımı 46 ml/100 g doku/dk ölçülür. Korteks bu rakam 80'e, beyaz cevherde 20'ye ulaşır. Genel olarak serebral kan akımı 40-50 ml/100 g doku/dk altına düştüğünde hipoperfüze alan veya asemptomatik oligemiden bahsedilir. Serebral kan akımı 22 mL/100 g doku/dk semptomatik iske mi gelişir. Serebral kan akımının 10 mL/100 g doku/dk düştüğü alanlar "kor" olarak nitelendirilirken bölgesel serebral kan akımının azaldığı (rCBF 10-22 mL/100 g doku/dk) ancak kollateral (leptomeningeal anastomozlar ve Willis poligonu) kan akımı ile hücre canlılığının korunduğu alanlar "**penumbra**" olarak nitelendirilir (3). Penumbra uykuda olan ve potansiyel olarak kurtarılabilir beyin dokusunu ifade eder. Penumbra dokusu perfüzyon görüntülemeler ile gösterilebilir (BT/MR perfüzyon) ve rekanalizasyon tedavi stratejileri ile penumbraya kan akımı tekrar sağlanabilir

Serebral damar tıkanıklığının etiyojisine göre, iskemik inmenin 5 alt tipi belirlenmiştir (TOAST sınıflaması) (2)

- Büyük arter ateroskleroza
- Kardiyoemboli

- Küçük damar oklüzyonu
- Diğer nedenler
- Belirlenemeyen nedenler

İskemik inmenin bir diğer sınıflamasına göre (Chinese ischemic stroke subclassification-CISS) arkus aorta ateroskleroza ve intrakranial parent arter ateroskleroza da büyük arter ateroskleroza grubuna dahildir (4).

Büyük Arter Ateroskleroza: İskemik alanı sulayan major intrakranial veya ekstrakranial arterde %50'den fazla aterosklerotik stenoz veya ateroskleroza bağlı oklüzyon ile gösterilir. Ateroemboli (arterden artere emboli) veya hipoperfüzyon nedeniyle iskemik inme gerçekleşebilir. Tanı için vasküler görüntüleme tetkikleri yapılmalıdır (Karotis vertebral Doppler, BT/MR anjiyografi veya DSA).

Kardiyoembolik inme: Kalpte serebral embolizme yol açacak bir patoloji vardır. İntrakardiyak trombus için risk oluşturan nedenler yüksek ve orta risk kaynakları olarak ikiye ayrılır (5);

Yüksek risk kaynakları

- Mekanik protez kapak
- Mitral stenoz ile AF
- AF
- Sol atrial trombus
- Hasta sinüs sendromu
- 4 hafta içinde geçirilmiş MI
- Sol ventriküler trombus
- Dilate kardiyomyopati
- Akinetik sol ventriküler segment
- Atrial miksom
- Enfektif endokardit

Orta risk kaynakları

- Mitral kapak prolapsusu
- Mitral annulus kalsifikasyonu
- AF olmaksızın mitral stenoz
- Sol atrial türbülans
- Atrial septal anevrizma
- Bioprotetik kalp kapakçığı
- 1-6 ay içinde geçirilmiş MI
- Patent foramen ovale
- Konjestif kalp yetmezliği
- Yalın AF
- Nonbakteriel trombotik endokardit
- Hipokinetik sol ventriküler segment

İskemik inme hastalarında etiyojisini aydınlatmaya yönelik kardiyak değerlendirme için EKG, kardiyak belirteçler (özellikle troponin), transtorasik ekokardiyografi (TTE) ve ileri aşamada gerekli görülürse transözofageal ekokardiyografi (TEE), ritm bozuklukları açısından değerlendirmek için ritm Holter yapılmalıdır. AF saptamak için 24 saatlik monitorizasyon yapılabilir ancak monitorizasyon süresi uzadıkça AF saptama hassasiyeti artacaktır (30gün).

Atrial Fibrilasyon (AF), genel popülasyonun %1-2'sinde görülür. En sık görülen devamlı kardiyak aritmidir. AF'nin valvüler olup

olmaması tedavi stratejilerini yönlendirir. Non-valvüler AF tanısı koymak için hastada, orta - ciddi mitral stenoz veya mekanik kapak olmamalıdır. Non-valvüler AF bütün iskemik inme olaylarının %15-25'inden sorumlu tutulmaktadır ve sağlıklı bireylere kıyasla inme riskini yaklaşık 5 kat artırır. AF romatizmal mitral stenoz birlikteliği ise bu riski 18 kat artır.

AF hastalarında görülen inmede, daha uzun hastanede yatış süresi, daha fazla dizabilite, geniş orta serebral arter enfarktı, ilk 30 günde daha yüksek mortalite ve daha az taburculuk gözlenir. AF hastalarında tedavi stratejisini belirlemek için CHA₂DS₂-VASc ve kanama riski açısından HAS-BLED skorumu sistemleri kullanılır (Tablo-1 ve 2).

Tablo 1. CHA ₂ DS ₂ -VASc (6)	
Risk faktörü	Puan
C - Konjestif kalp yetmezliği	1 puan
H - Hipertansiyon	1 puan
A - Yaş ³ 75	2 puan
D - Diabetes mellitus	1 puan
S - İnme/Transient iskemik atak/Tromboembolizm	2 puan
V - Vasküler hastalık (geçirilmiş miyokard enfarktüsü, periferik arter hastalığı, veya aortik plak)	1 puan
A - Yaş 65-74 arası	1 puan
Sc - Cinsiyet kategorisi (kadın cinsiyet)	1 puan

2020 Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) kılavuzuna göre AF hastalarında inme önlenmesinde önerilen tedavi yaklaşımı şu şekildedir (7). Mekanik kapağı veya orta-ciddi mitral stenozu olmayan AF hastalarında inme önlenmesinde oral antikoagülasyon (OAK) için uygun hastalarda vitamin K antagonisti (VKA) yerine yeni oral antikoagülanlar (YOAK) tercih edilmeli. Düşük inme riski olan (CHA₂DS₂-VASc skoru erkek 0, Kadın 1) AF ise antitrombotik tedavi önerilmez. CHA₂DS₂-VASc skoru ≥ 2 Erkek, skoru ≥ 3 Kadın AF hastalarında oral antikoagülan tedavi önerilir. CHA₂DS₂-VASc skoru 1 Erkek, skoru 2 Kadın AF hastalarında oral antikoagülan tedavi hasta tercihleri ve özellikleri göz önüne alınarak düşünülmelidir. Öncelikle bütün AF hastalarında kanama risk faktörlerini belirlenmeli bunun için HAS-BLED skoru hesaplanmalıdır; HAS-BLED ≥ 3 ise modifiye edilebilecek riskleri düzenlenerek hasta düzenli takibe alınmalıdır. Yüksek kanama riski skorları OAK vermemek için bir gerekçe olarak kullanılmamalıdır. VKA kullanılması gerektiğinde TTR (time in therapeutic range)³ %70 olmalı ve INR 2-3 arası tutulmalıdır. VKA kullanan hastalarda TTR <%70 ise, bir NOAK'a geçiş yapılabilir. AF hastalarında inme profilaksisi için tek başına antiplatelet tedavi önerilmez. Uzun dönem antikoagülan kullanımı kontrendike olan AF hastalarında inme önlemek için sol atrial appendiks (LAA) kapama düşünülebilir.

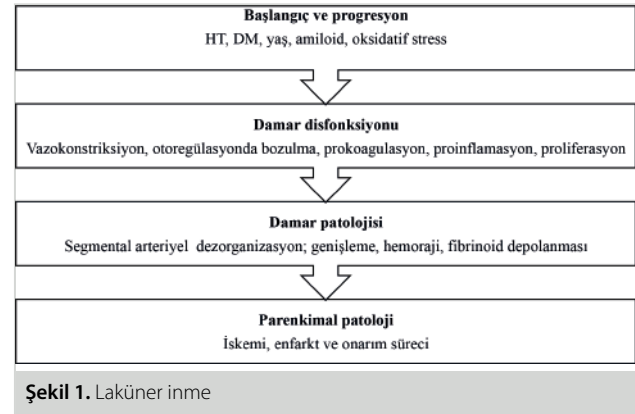
AF ilişkili iskemik inme hastalarında 48 saat-2hafta içinde erken rekürrens veya özellikle büyük enfarktlarda ve rakanalizasyon uygulananlarda ilk birkaç günde hemorajik transformasyon fatal veya dizabiliteye neden olabilir. Akut iskemik inme sonrası erken antikoagülasyon parankimal hemorajiyeye neden olabilir. İlk 48 saat

içinde unfraksiyone heparin, düşük moleküler ağırlıklı heparin, heparinoid veya VKA başlamak rekürren iskemik inmeyi belirgin azaltmadan semptomatik intrakranial kanama riskini artırır.

Tablo 2. HAS-BLED skoru risk faktörleri (7)

Risk faktörleri ve tanımları		Puan
H	Kontrolsüz hipertansiyon SKB >160mmHg	1 puan
A	Anormal renal ve/veya hepatik fonksiyonlar Diyaliz, transplant, kreatin >2,26mg/dL, siroz, bilirubin >2x normalin üst limiti, AST/ALT/ALP >3x normalin üst limiti	Her biri 1 puan
S	İnme İskemik veya hemorajik inme öyküsü	1 puan
B	Kanama öyküsü veya yatkınlık Geçmiş majör kanama veya anemi veya ciddi trombositopeni	1 puan
L	Labil INR VKA kullananlarda TTR <%60	1 puan
E	İleri yaş >65 yaş veya aşırı kırılabilirlik	1 puan
D	İlaçlar veya aşırı alkol tüketimi Beraberinde antiplatelet veya NSAİD kullanımı ve/veya aşırı alkol kullanımı	Her biri 1 puan
Maksimum skor		9

Küçük damar hastalığı: beyindeki küçük arterler ve arterioller etkilenmesiyle ortaya çıkan bir tablodur (2). Laküner enfarkt, löko-areozis (beyin MRG T2 sekansında hiperintensiteler veya BT'de hipodansiteler şeklinde görülen beyaz cevher hasarı), serebral mikro-hemorajiler ve intraserebral hemoraji gibi farklı şekillerde prezen- te olabilir. Laküner enfarkt SSS-TOAST/CCS sınıflamalarına göre 15-20mm'den küçük, parent arter patolojisinin olmadığı gösterilmiş, penetran arterlerin sulama alanında, klinik olarak klasik lakü- ner sendromlara yol açan tek bir lezyon olarak tanımlanır. Oklüz- yon damarın kendi patolojisinden kaynaklanır. Altta yatan meka- nizmalar; 200-800 μ m çapındaki arterlerin arteriosklerozu/aterosk- lerozu, 40-150 μ m çapındaki arterlerin arterioloskleroza, 40-300 μ m çapındaki aretiyollerin lipohyalinozisi (lipid ve protein agregas- yonu) olarak tanımlanmıştır. Laküner inme zamansal seyri oluş- turan, parankimal ve damar hastalık süreci şekil-1 deki gibidir (8).



Şekil 1. Laküner inme

Laküner inme subkortikal ve perforan arter sulama alanında gelişir. Tipik sendromlar şeklinde karşımıza çıkabilir (9). Klasik lakü

ner sendromlar: saf motor hemiparezi, saf duyuşal sendrom, sensorimotor sendrom, ataksik hemiparezi, dizartri/beceriksiz el sendromu olarak listelenebilir. Kortikal bulgu yokluğu laküner inme için önemli bir belirleyicidir. Laküner inme akut dönemde tPA'dan fayda görebilir, damar rekanalizasyonu sağlanabilir.

Küçük damar hastalığında profilaktik tedavi olarak antikoagülasyondan, ayrıca bir endikasyon olmadığı sürece, kaçınılmalıdır. Antiagregan tedavi küçük damar hastalığı önleyici tedavisinde temel rol alır. Asetilsalisilik asit (ASA) akut ve kronik dönemde ana tedavidir. İkili antiplatelet tedavi kronik dönemde verilmemelidir.

Enfarktüse yol açan serebral küçük damar hastalığı her zaman aterosklerotik süreçlere sekonder gelişmez. Nadir formları olabilir (10). Bunlar; CADASIL (NOTCH3), CARASIL (HTRA1), MELAS (MT-TL1), Fabry hastalığı, primer SSS vaskülit, sekonder SSS vaskülit (ANCA, SLE, Sjögren, Behçet), enfeksiyon aracılı (HIV, VZV, meningovasküler nörosifilis, CMV) olarak sıralanabilir.

Nedeni bilinmeyen embolik inme (Embolic Stroke Of Unknown Source ESUS); laküner olmayan ve ikna edici bir etiyolojisi olmayan hasta grubunu ifade eder (11). Kriptojenik inme ile aynı anlama gelmez; kriptojenik grup birden fazla etiyolojisi veya yetersiz incelemeyi de kapsar. ESUS genellikle daha genç hastalarda görülür, genellikle daha hafif inme ile prezente olur. ESUS hastalarının %30'unda AF saptanır ancak daha kısa süreli ve subklinik. Genelde inmeden sonraki geç dönemde tespit edilir. AF ve ESUS ile ilişkisi henüz netleştirilememiştir. Etiyolojik olarak heterojen bir grup oluşturur ve tromboembolinin muhtemel potansiyel kaynaklarıyla ortaya çıkabilir; atrial kardiyopati, aortik aterosklerotik plaklar, saklı AF, sol ventriküler hastalık, patent foramen ovale (PFO), kalp kapak hastalıkları ve kanser nedeni olabilir.

Patent foramen ovale (PFO) sık görülen bir kardiyak anatomik varyanttır ve genç (< 60y) kriptojenik inme hastalarında gide-rek artan sıklıkta tespit edilmektedir (12). Normal popülasyonda %20-25 görülürken bu oran genç kriptojenik inme hastalarında >%50'ye çıkabilir. PFO ilişkili inme bir dışlama tanısıdır ve inme ile ilişkisini belirlemek için ayrıntılı tetkik edilmelidir. Öncelikle şüphelenildiğinde şant geçişini belirlemek için TTE/TEE ve /veya transkraniyal Doppler (TCD) yapılmalıdır. Yüksek inme riski ile ilişkili PFO anatomik özellikleri uzun tünel (>10mm), atrial septal anevrizma, kalın septum sekundum (>10mm), sol atriumda multipl orifisler, Eustachian kapağı veya Chiari network bulundurması olarak sayılabilir.

PFO kapatma kararını almadan önce ayrıntılı değerlendirme gereklidir; sadece 18 - 60 yaş arasındaki hastalarda değerlendirilmelidir. Randomize kontrollü çalışmalarda kontrolsüz HT, DM, ateroskleroz hastaları dışlanmıştır. Kapama kararı alınırken ROPE skoru gözetilmeli, işlem sonrası AF riskinin yüksek olduğu unutulmamalıdır. Tedavi edilmesi gereken hasta sayısı yüksektir. Değerlendirmenin bir vasküler nörolog ve kardiyolog tarafından yapılması önerilir.

Geçici iskemik atak hastalarında rekürren inme riskini belirlemek için farklı skorum sistemleri kullanılabilir. En sık kullanılanlardan biri ABCD2 skorudur (13).

ABCD2 skoru aşağıdaki parametrelerle yapılır.

- >60 yaş	1 puan
- KB > 140/90mmHg	1 puan
- Klinik	
Unilateral güçsüzlük	2 puan
Güçsüzlük yok konuşma bozuk var	1 puan
- Süre	
≥ 60dk	2 puan
1-59 dk	1 puan
- Diabet	1 puan

ABCD2 sisteminden maksimum alınabilecek skor 7 puandır. 5 üzeri yüksek risk, 4-5 puan orta risk, 4 puan altı düşük rekürrens riski olarak kabul edilir.

İskemik inme önleyici tedavi stratejisi altta yatan etiyoloji saptanarak düzenlenmelidir. Tablo 3'te etiyoloji tiplerine göre yapılması gereken tetkikler ve uygulanması gereken stratejiler listelenmiştir (2).

İskemik inme önleyici tedavisi için 2021 American Heart Association/American Stroke Association kılavuzunda yayınlanan öneriler etiyolojik gruplara göre aşağıda sıralanmıştır (14). Her strateji için öneri sınıfı (class of recommendation - COR) ve kanıt düzeyi (level of evidence - LOE) belirtilmiştir.

Karotid arter stenozu: Son 6 ay içinde GİA veya dizabilite yaratmayan iskemik inme geçiren ve ipsilateral ciddi (%70-99) karotid arter stenozu olan hastalarda inme önlemek için perioperatif morbidite ve mortalite riskinin <%6 olması koşuluyla karotid endarterektomi önerilir (COR 1 LOE A). GİA veya iskemik inme geçiren ve semptomatik ekstrakraniyal karotid arter stenozu olan hastalarda karotid endarterektomi veya karotid arter stentleme planlanıyor ise, işlemi yapacak operatörlerin inme ve mortalite komplikasyon oranı <%6 olmalıdır (COR1 LOE A). Karotid arter stenozu ve GİA veya inme öyküsü olan hastalarda inme riskini azaltmak için yoğun medikal tedavi önerilir; antiagregan, lipid düşürücü ve hipertansiyon tedavisi (COR1 LOE A).

Yakın zamanda GİA veya iskemik inme geçiren ve ipsilateral orta şiddette (%50-69) karotid arter stenozu olan hastalarda inme önlemek için hasta özellikleri (yaş, cinsiyet ve komorbiditeler) göz önüne alınarak perioperatif morbidite ve mortalite riski <%6 ise karotid endarterektomi önerilir (COR1 LOE B-R). GİA veya iskemik inme geçiren 370 yaşındaki hastalarda karotid revaskülarizasyon planlanıyor ise periprosedürel inme riskini azaltmak için karotid arter stentleme yerine karotid endarterektomi tercih etmek makul olabilir (COR2a LOE B-R). Revaskülarizasyon planlanan hastalarda işlem indeksi inmeden sonraki 1 hafta içinde yapılacak ise periprosedürel inme riskini azaltmak için karotid arter stentleme yerine karotid endarterektomi tercih etmek makul olabilir (COR2a LOE B-R).

Tablo 3. Farklı inme etiyolojilerini belirlemek için yapılması gereken laboratuvar incelemeleri ve sekonder profilaksi yöntemleri (Referans (2)'den uyarlanmıştır).

Etiyoloji	Tetkik	Sekonder inme önleme stratejisi
Ateroskleroz	BT anjiyografi MR anjiyografi Karotis vertebral Doppler	Antiplatelet Kan basıncı düşürücü tedavi Yüksek doz-potent statin >%50 semptomatik karotis stenozu için karotis endarterektomi veya stentleme
Kardiyoemboli	Holter/loop kayıt cihazı Ekokardiyografi	Antikoagülasyon Sol atrium apendiks kapama Antibiyotik Perkütan kapama
Küçük damar hastalığı	Beyin MR	Antiplatelet Kan basıncı düşürücü tedavi Yüksek doz-potent statin
Arteriyel diseksiyon	BT anjiyografi MR anjiyografi T1 yağ baskılı boyun MR	Antiplatelet Antikoagülasyon
Serebral vaskülit	BT anjiyografi MR anjiyografi DSA BOS Beyin/leptomeningeal biyopsi	Yüksek doz steroid Siklofosfamid
Reversibl serebral vazokonstriktif sendrom	BT anjiyografi MR anjiyografi DSA	Kalsiyum kanal antagonistleri Kortikosteroidlerden kaçın
Moyamoya hastalığı	BT anjiyografi MR anjiyografi DSA	Konservatif veya revaskülarizasyon (örn. Süperfişiyel temporal arterin orta serebral artere bypası)
Fabry hastalığı	MR Kan spot enzim testi	Enzim replasmanı
Antifosfolipid sendromu	Lupus inhibitör tahlili Antikardiolipin IgG tahlili Anti β_2 -glikoprotein antikor tahlili	Antikoagülasyon
Orak hücreli anemi	Periferik yayma Hemoglobin elektroforezi	Transfüzyon
Polisitemia vera	Hemoglobin ölçümü Hematokrit ölçümü JAK2 mutasyon analizi	Veneseksiyon Aspirin Sitoredüksiyon terapi
Esansiyel trombositoz	Trombosit sayısı ölçümü JAK2 mutasyon analizi	Aspirin Sitoredüksiyon terapi

Yakın zamanda GİA veya dizabilite yaratmayan iskemik inme geçiren ve revaskülarizasyon endike olan hastalarda inme riskini azaltmak için prosedürün indeks olaydan sonraki 2 hafta içinde planlanması makul olabilir (COR2 LOE C-LD). Semptomatik ciddi karotis arter stenozu (\approx %70) olan ve anatomik ve medikal koşulları operasyon için risk yaratan (radyasyona bağlı stenoz veya endarterektomi sonrası restenoz) hastalarda periprosedürel komplikasyonları azaltmak için karotid arter stentleme tercih etmek makul olabilir (COR2 LOE C-LD).

Vertebral arter stenozu: Yakın zamanda semptomatik olan ekstrakranial vertebral arter stenozlu hastalarda inme riskini azaltmak için yoğun medikal tedavi (antiagregan, lipid düşürücü ve kan basıncı tedavisi) önerilir (COR1 LOE A). İskemik inme veya GİA geçiren ve ekstrakranial vertebral arter stenozlu hastalarda optimal medikal tedaviye rağmen semptomlar devam ediyor ise stentlemenin faydası net belirlenmemiştir (COR2b LOE B-R).

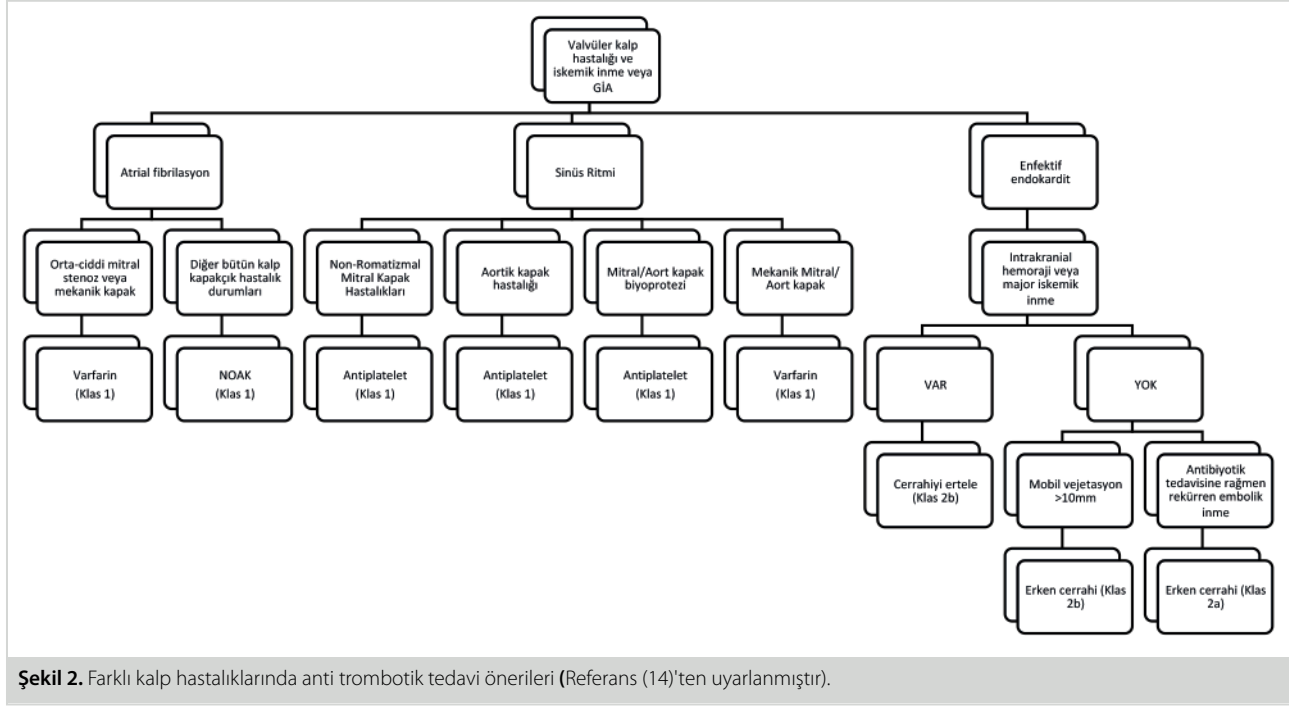
Kardiyoembolik inme: Nonvalvüler AF'si olan ve inme veya GİA geçiren hastalarda rekürren inme riskini azaltmak için oral antikoagülasyon (örn. apiksaban, dabigatran, edoksaban, rivaroksaban veya varfarin) önerilir (COR 1 LOE A). AF'si olan ve inme veya GİA geçiren hastalarda rekürren inme riskini azaltmak için AF paterminden (paroksizmal, persistan veya kalıcı) bağımsız olarak oral antikoagülasyon (OAK) önerilir (COR 1 LOE B-R). AF'si olan ve inme veya GİA geçiren, orta-ciddi mitral darlığı olmayan ve mekanik kalp kapağı olmayan hastalarda rekürren inme riskini azaltmak için varfarin yerine apiksaban, dabigatran, edoksaban veya rivaroksaban tercih edilebilir (COR 1 LOE B-R).

Atrial flutter'ı olan ve inme veya GİA geçiren hastalarda rekürren inme riskini azaltmak için AF tedavisine benzer antikoagülasyon terapi endikedir (COR 1 LOE B-NR). Yüksek hemorajik konversiyon riskli inmesi olan AF hastalarında intrakranial kanama riskini azaltmak için oral antikoagülasyonu 14 gün ertelemek makuldür

(COR 2a LOE B-NR). GİA geçiren nonvalvüler AF hastalarında rekürren inme riskini azaltmak için indeks olayın hemen ardından OAK başlamak gerekir (COR 2a LOE C-EO).

İnme veya GİA geçiren nonvalvüler AF hastalarında yaşam boyu antikoagülasyon kontrendikasyonları varsa ama antikoagülasyonu 45 gün tolere edebilirse rekürren inme ve kanama ihtimalini azaltmak için sol atrial apendiksini perkutan kapatılması göz önünde bulundurulmalıdır (COR 2b LOE B-R). Hemorajik konversiyon açısından düşük riskli inme hastalarında, AF varlığında rekürren inme riskini azaltmak için antikoagülasyon indeks olaydan

2-14 gün sonra başlanabilir (COR 2b LOE B-NR). İnme veya GİA geçiren AF hastalarında son dönem böbrek yetmezliği varsa veya diyalize giriyorlarsa, varfarin veya apiksaban (doz ayarlanarak) ile antikoagülasyon önerilir (COR 2b LOE B-NR). İskemik inme veya GİA geçiren ve valvüler AF (orta derecede mitral stenoz veya herhangi bir mekanik kalp kapakçığı) olan hastalarda rekürren inme veya GİA riskini azaltmak için varfarin önerilir (COR 1 LOE B-R). Çeşitli kalp kapakçığı hastalıkları olan iskemik inme veya GİA geçiren hastalarda antitrombotik önerilerin algoritması şekil-2'deki gibidir (14).



Şekil 2. Farklı kalp hastalıklarında anti trombotik tedavi önerileri (Referans (14)'ten uyarlanmıştır).

Diseksiyon: Ekstrakranial karotid arter veya vertebral arter diseksiyonu sonrası GİA veya iskemik inme geçiren hastalarda rekürren GİA veya inmeyi önlemek için en az 3 ay antitrombotik tedavi kullanımı endikedir (COR 1 LOE C-EO). Ekstrakranial karotid arter veya vertebral arter diseksiyonundan 3 ay sonra GİA veya iskemik inme geçiren hastalarda rekürren GİA veya inmeyi önlemek için aspirin veya varfarin kullanmak makuldür (COR 2a LOE B-R). Ekstrakranial karotid arter veya vertebral arter diseksiyonu olan ve GİA veya iskemik inme geçiren hastalarda antitrombotik tedaviye rağmen rekürren olaylar oluyor ise, rekürren GİA veya inmeyi önlemek için endovasküler müdahale düşünülebilir (COR 2b LOE C-LD).

Intrakranial Büyük Arter Ateroskleroz: Intrakranial major arterde %50-99 stenoza bağlı inme/TİA geçiren hastalarda rekürren iskemik inme ve vasküler ölüm riskini azaltmak için varfarin yerine ASA 325mg/gün tercih edilmeli (COR 1 LOE B-R). Intrakranial major arterde %70-99 stenoza bağlı inme/TİA geçiren hastalarda rekürren inme riskini daha da azaltmak için 90 güne kadar ASA tedavisine KLP 75mg/gün eklenmesi makuldür (COR 2a LOE B-NR).

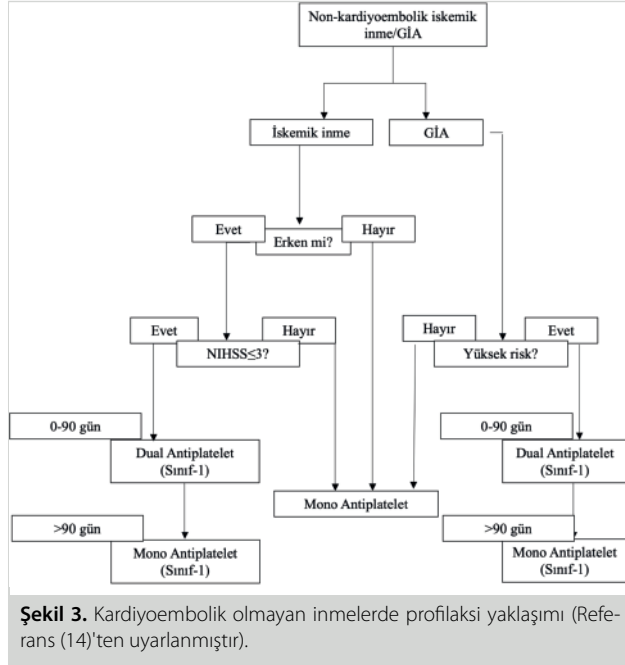
Hematolojik durumlar: GİA veya iskemik inme hastalarında tanınal araştırmaya rağmen kaynak bulunamıyorsa ve başka trombotik öykü yoksa; protrombin 2021 0A mutasyonu, aktive protein C rezistansı, eleve faktör 8 düzeyleri veya protein C, protein S veya antitrombin III eksiklikleri var ise rekürren GİA veya inme riskini azaltmak için antiplatelet tedavi makuldür (COR 2a LOE C-LD).

Antifosfolipid Sendromu: GİA veya iskemik inme hastalarında izole bir antifosfolipid antikoruna varsa ve antifosfolipid sendromu kriterlerinin hepsini karşılamıyorsa, rekürren inme riskini azaltmak için sadece antiplatelet tedavi önerilir (COR 1 LOE B-NR). GİA veya iskemik inme geçiren ve antifosfolipid sendromu kriterlerini karşılayan hastaları varfarin ile antikoagüle etmek makuldür (COR 2a LOE C-LD). GİA veya iskemik inme geçiren antifosfolipid sendromu teyit edilmiş ve varfarin kullanan hastalarda tromboz riski ile aşırı kanama riskini dengelemek için INR düzeyini 2-3 arası tutmayı tercih etmek makuldür (COR 2a LOE B-R). GİA veya iskemik inme geçiren tromboz öyküsü olan ve üçlü antikor pozitif olan (lupus antikoagülan, antikardiolipin ve anti-b2 glikoprotein-I) antifosfolipid sendromu hastalarda, rivaroksaban önerilmez, çünkü varfarine kıyasla aşırı trombotik olaylarla ilişkilidir (COR 3: HARM LOE B-R).

ESUS: ESUS hastalarında sekonder inme riskini azaltmak için direk oral antikoagülanlar ile tedavi etmek önerilmez (COR 3: No Benefit LOE B-R). ESUS hastalarında sekonder inme riskini azaltmak için tikagrelor ile tedavi önerilmez (COR 3: No Benefit LOE B-NR).

Nonkardiyoembolik Minör İnme: Non-Kardiyoembolik iskemik inme veya GİA hastalarında kanama riskini minimize ederek rekürren iskemik inme ve diğer kardiyovasküler olaylar riskini azaltmak için oral antikoagülan yerine antiplatelet terapi tercih edilmelidir (COR 1 LOE A). Non-kardiyoembolik iskemik inme veya GİA hastalarında rekürren iskemik inme riskini azaltmak için ASA 50-325mg/gün, KLP 75mg/gün veya günde 2 kez ASA 25mg +

dipiridamol uzatılmış salınımlı 200mg kombinasyonu endikedir (COR 1 LOE A). Non-Kardiyoembolik minör iskemik inme (NIHSS skoru ≤ 3) veya yüksek riskli GİA (ABCD² skoru ≥ 4) hastalarında rekürren iskemik inme riskini azaltmak için ikili antiagregan tedavi (ASA + Klopidoğrel) erken başlanmalı (ideali 12-24st içinde ve en azından ilk 7 gün içinde) ve 21-90 gün devam edilmeli, takriben tek antiagregan ile devam edilmeli (COR 1 LOE A^{SR}). Non kardiyoembolik inmeler için AHA 2021 kılavuzunda önerilen algoritma Şekil-3'te gösterilmektedir.



Akut İskemik İnme

"Zaman beyindir" akut iskemik inmenin aciliyetini, santral sinir sistemi (SSS) dokusunun vakit ilerledikçe geri dönüşümsüz olarak büyük boyutta kaybolduğunu ve terapötik müdahalelerin hızla yapılması gerektiğini gösteren bir tabirdir (15). Hastaların semptom zamanı son normal görülme zamanı olarak kabul edilir; bu durum özellikle uykuda ve tanık olunamayan olgular için önemlidir.

Etkinliği kanıtlanmış intravenöz doku tipi plazminojen aktivatörü (IV tPA) ve mekanik trombekтоми (MT) semptom başladıktan sonra mümkün olan en hızlı şekilde uygulanmalıdır. IV tPA ve MT uygulamalarının semptom-müdahale zamanı kıaldıkça etkinlikleri artar. Akut iskemik inmede klinik bulguların şiddetini belirlemek için National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS İnme Ölçeği) kullanılır. NIHSS skalasında nörolojik muayene bulgularına göre puanlama yapılır ve bulguların şiddeti arttıkça puanlar artar; bilinç için 3 puan, yönelim 2 puan, kooperasyon 2 puan, bakiş 2 puan, görme 3 puan, fasyel paralizisi 3 puan, motor muayene 16 puan, ataksi 2 puan, duyu 2 puan, afazi 3 puan, dizartri 2 puan, ihmal 2 puan; toplam maksimum 42 puan verilir. Sol hemisfer iskemik inmeleri sağ hemisfere kıyasla daha yüksek skorlara neden olabilir. NIHSS skoru arka sistem inmelerinde klinik şiddetin değerlendirilmesi için yeterli olmayabilir.

IV tPA adayı hasta eğer uyanma inmesi veya semptom zamanı belli değil ise DWI ve FLAIR sekans MRG çekilerek iskemi bulgularının uyumsuzluğu (mismatch) aranır. İntravenöz trombolitik yapılacaksa DWI lezyonu orta serebral arter sulama alanının üçte birinden fazla olmamalıdır.

IV tPA hızla ve mekanik trombektomiden önce başlanabilir. Proksimal arter oklüzyon yerine göre ilk 3 saatte IV tPA ile tam rekanalizasyon oranları şöyledir (16).

- M2 oklüzyonlarının %38'i (tedavi edilmesi gereken hasta sayısı 6)
- M1 oklüzyonlarının %21'i (tedavi edilmesi gereken hasta sayısı 12)
- İKA oklüzyonlarının %4'ü (tedavi edilmesi gereken hasta sayısı 19)

Anterior sirkülasyon büyük arter oklüzyonlarında semptom sonrası ilk 6 saat içinde mekanik trombekтоми ile birlikte en iyi medikal tedavi önerilir (17). IV-tPA uygulaması için kesin kontrendikasyonlar şunlardır (18).

- Semptom başlangıç süresi >4,5saat
- Görüntüleme akut (intraserebral, subdural, subaraknoid) kanama
- Beyin BT'de demarke ve geniş hipodansite
- SKB >185mmHg veya DKB >110mmHg
- Trombositopeni (<100 bin/mm³)
- INR > 1,7
- aPTT > 40sn

Göreceli (bazı şart/durumlarda) dışlama kriterleri hastalarda IV tPA'nın uygun olduğunu ancak bazı özel durumlarda uygulanmasının riskli olduğunu ifade eder; yani göreceli kriterler değerlendirilmelidir ancak ayrıntılı inceleme ile hastaların çoğuna IV tPA verilebilir (18).

- Başlangıç zamanının belirlenememiş olması
- Uyanma anında fark edilen inme
- Son 3 ay içinde kranial/spinal cerrahi
- Son 3 ay içinde kranial/spinal travma
- Son 3 ay içinde iskemik inme
- Son 3 hafta içinde gastrointestinal kanama
- Son 3 hafta içinde genitoüriner kanama
- Son 3 hafta içinde majör cerrahi
- Son 2 hafta içinde majör sistemik travma
- Son 1 hafta içinde komprese edilemeyecek arterlere ponksiyon
- İntrakranial kanama öyküsü
- NOAK (non-vitamin K antagonisti oral anti-koagulan) kullanımı (son 48 saatte)
- Son evre böbrek yetmezliği, diyaliz
- İleri karaciğer yetmezliği, siroz
- Aort diseksiyonu
- İnfektif endokardit
- Sistemik malignite
- İntrakranial intraaksiyel tümör veya kitle
- İntrakranial AVM
- Yaygın ön duvar ST elevasyonlu miyokard enfarktüsü (STEMI)
- Perikardit
- Son 7 gün içinde dural ponksiyon

Rekanalizasyon tedavilerinde amaç hedef doku olan penumbreyi kurtarmaktır. Enfarkt alanını küçültmek ve hastalarda klinik bulguların geri dönüşü amaçlanır.

Başvurudaki kontrastsız beyin BT'de erken iskemi bulguları gri beyaz cevher ayrımının kaybolması, kortikal sulkuslarda silinme, lentiform nükleusun silikleşmesi şeklinde ortaya çıkabilir. BT'deki erken iskemi bulgularının varlığına göre uygulanan puanlama sistemi ASPECT skorlamasıdır. ASPECT skorlamasında beyin 10

anatomik bölgede incelenir ve her bir erken iskemi bulgusu ile 1 puan düşer. Değerlendirilen alanlar; orta serebral arter kortikal dalları (M1-6 alanları), insula, kaudat nukleus, lentiform nukleus ve internal kapsüldür.

Akut iskemik inme tedavisi için 2019'da güncellenen American Heart Association/American Stroke Association kılavuzunda yayınlanan öneriler aşağıda sıralanmıştır (19). Her strateji için öneri sınıfı (class of recommendation- COR) ve kanıt düzeyi (level of evidence - LOE) belirtilmiştir (19).

IV-tPA için uygun hastalarda fayda zaman bağımlıdır ve tedavi mümkün olan en kısa zamanda başlanmalıdır (COR 1 LOE A).

Uygun hastalarda IV tPA 0,9mg/kg, max 90mg, %10'u 1 dakikada bolus kalanı 60 dakikada infüzyon verilir. IV tPA için uygun hastalar, MT için değerlendiriliyorsa bile, IV tPA almalıdır (COR 1 LOE A). MT aday hastalarda IV tPA sonrası yanıt için değerlendirilmeyi beklenilmemelidir (COR 3 HARM LOE B-R).

Stent retriever ile MT için aşağıdaki kriterlerin hepsi karşılanmalıdır (COR 1 LOE A):

1. İnme öncesi mRS 0-1
2. İKA veya M1 oklüzyonu
3. ≥ 18yaş
4. NIHSS skoru ≥6
5. ASPECT skoru ≥6 olmalı
6. Kasık ponksiyonu semptom sonrası ilk 6 saatte yapılabilmesi

NOAK kullanırken akut iskemik inme geçiren hastalarda son doz >48st önce değilse ve spesifik laboratuvar testleri normal değilse IV tPA kontrendikedir. NOAK altında iskemik inme geçiren hastalarda mekanik trombektomi iv tPA'dan daha güvenli görünmektedir.

Semptom başvuru zamanı 6-24 saat olan akut iskemik inme hastalarında mekanik trombektomiye karar verirken yapılması gereken nörogörüntüleme tetkikleri damar oklüzyonun lokalizasyonu ve kollateral skorlama için beyin-boyun BT anjiyografi, dakikalar içinde ortaya çıkabilen sitotoksik ödemin miktarını görmek için DWI, saatler içinde gelişen vazojenik ödemi görebilmek için FLAIR çekilerek DWI ve FLAIRde görülen enfarkt hacimleri arasındaki fark olup olmadığını görmek (DWI-FLAIR mismatch), mümkünse MR perfüzyon veya BT perfüzyon olarak sıralanabilir. 6-24 saat akut iskemik inme hastalarında yapılan DAWN çalışmasında; endovasküler tedavi ile müdahale edilen her 100 hastadan 49'unda daha az dizabilite görülmüş, bunların 36'sında fonksiyonel bağımsızlık sağlanmıştır. Uygun seçim kriterleri gözetilerek trombektomi yapılan hastalarda 90. gün mRS skorları konvansiyonel tedavinin verildiği gruba göre 2 puan düşük bulunmuştur, günlük yaşam aktivitelerinde bağımlılıkta %73 rölaf azalma saptanmıştır. Herhangi bir daha az dizabilite için trombektomi yapılması gereken hasta sayısı ikidir. Trombektomi grubunda fonksiyonel bağımsızlık (mRS 0-2) kazanan hasta sayılarında %35 net artış izlenmiştir, bunun için tedavi edilmesi gereken hasta sayısı 2.8'dir (20). Ön sistem major damar oklüzyonu olan, son iyi görülme zamanı 6-24 saat önce olan hastalar DEFUSE-3 veya DAWN kriterlerini karşılıyorsa mekanik trombektomi önerilir (20).

İskemik inme takibinde ve rakanalizasyon tedavileri sonrasında hastalarda hemorajik transformasyon gelişebilir. Hemorajik transformasyon şiddetini belirlemek için genellikle ECASS sınıflaması kullanılır. Hemorajik enfarkt (HI) tomografide enfarkt alanının bir kısmını işgal eden heterojen hiperdensite olarak tanımlanır. Küçük hiperdensite peteşiler HI tip 1, enfarkt alanında kitle etkisi oluşturmayan daha konfluent hiperdensite HI tip 2 olarak isimlendirilir. Parankimal hematoma (PH) kitle etkisi olan daha homojen

dens hematomlardır. PH tip biraz kitle etkisi vardır, enfarkt alanının %30'undan azını işgal eder. PH tip 2 belirgin kitle etkisi olan enfarkt alanının %30'undan fazlasını kaplayan homojen hiperdensiteyi veya enfarkt alanının dışında yerleşmiş homojen hiperdensiteyi ifade eder.

İskemik inme hastalarının genel bakımında beslenme ve hidrasyon hızla sağlanmalıdır. Pnömoni mortalite ve morbiditeyi artırır, erken mobilizasyon ve pulmoner rehabilitasyon sağlanmalıdır. Rutin idrar kateterizasyonu önerilmez. Pnömoni veya İYE şüphesi olduğunda etkin tedavi hızlı şekilde başlanmalıdır ancak profilaktik antibiyotiklerin rutin kullanımı önerilmez. Pulmoner emboli mortalitenin yaklaşık %10'undan sorumludur. Epileptik nöbetler tedavi edilmelidir, ancak profilaktik antikonvülzan rutin önerilmez.

Akut iskemik inme hastalarının %40'ından fazlasında hiperglisemi gözlenir. Bu daha önce tanı konulmamış DM veya stres hiperglisemisine bağlı olabilir. Hiperglisemi hemorajik transformasyon riskini artırır, enfarkt alanında genişlemeye neden olur, ödem ve kitle etkisini artırarak klinik sonlanımı kötüleştirir. Rekanalizasyon tedavisine yanıtı bozar. Tüm akut inme hastalarında kan şekeri düzeyinin 140-180mg/dL olacak şekilde hipergliseminin tedavi edilmesi önerilir.

İskemik inme sonrası sitotoksik ödem 3.-5. günlerde tepe seviyede gözlenir. Malign beyin ödemi ilk 24 saat içinde gelişen ve kafa içi basınç artışı ve herniasyon bulgularına yol açan ödemi tarif eder. İlk 24 saat içinde erken reperfüzyona bağlı da gözlenebilir. Geniş hacimli enfarktlarda ve posterior fossa enfarktlarında yakın gözlem ve hızlı müdahale gerekebilir. Önlem amaçlı hipotansiyon sınırlardan kaçınılmalı, aşırı glukoz verilmemeli, hipoksi, hiperkarbi ve hipertermi önlenmeli, vazodilatasyon yapan antihipertansiflerden kaçınılmalı, baş 20°-30° kaldırılmalıdır. Beyin ödemi gelişirse hipertonic salin, mannitol 0.5-2g/kg/gün 2-6 saatte bir 30 dakikada veya dekompresif cerrahi uygulanabilir.

Akut inme hastasında varsa hipotansiyon ve hipovolemi düzeltilmelidir. Hipertansiyon ise akut inmede sık karşılaşılan bir durumdur. Hastaların %80'inde sistolik kan basıncı 139mmHg üzerindedir. Damar oklüzyonu ve serebral hipoperfüzyondan 90 dakika sonra kendiliğinden düşme eğilimine girdiği bilinmektedir. İlimli hipertansiyon serebral perfüzyon basıncını artırarak faydalı olabilir, ödem ve hemorajik transformasyonu artırarak zararlı olabilir. Diastolik basıncı tek başına düşürmek sonlanımı kötü etkiler. Eğer 220/120mmHg üzerinde değilse ilk 24 saatte ilaçlarla tansiyona müdahale edilmez. Eşlik eden MI, aort diseksiyonu, kalp yetmezliği gibi medikal sorunlar varsa müdahale edilebilir. Kan basıncı 220/120mmHg üzerinde ise 24 saat sonunda %15 düşürülmesi hedeflenmeli ve yakın nörolojik monitörizasyon yapılmalıdır. KB 220/120mmHg'nın altında ise, komorbidite yoksa ve IV-tPA veya MT yapılmadıysa ilk 48-72 saatte antihipertansif başlamak sonlanımı düzeltmekte etkili bulunmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Campbell BCV, Khatri P. Stroke. The Lancet. 2020 Jul;396(10244):129-42.
2. Campbell BCV, De Silva DA, Macleod MR, Coutts SB, Schwamm LH, Davis SM, et al. Ischaemic stroke. Nat Rev Dis Primer. 2019 Dec;5(1):70.
3. Grotta, J.C., et al., Stroke e-book: Pathophysiology, diagnosis, and management. 2021: Elsevier Health Sciences.
4. Gao S, Wang YJ, Xu AD, Li YS, Wang DZ. Chinese Ischemic Stroke Subclassification. Front Neurol [Internet]. 2011 [cited 2022 Sep 20];2. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fneur.2011.00006/abstract>
5. Sacchetti D, Furie K, Yaghi S. Cardioembolic Stroke: Mechanisms and Therapeutics. Semin Neurol. 2017 Jun;37(03):326-38.

6. Bas DF, Topcuoglu MA, Arsava EM. Atrial fibrillation and stroke in the perspective of new oral anticoagulants. *Turk J Cerebrovasc Dis.* 2013;19(2):35-45.
7. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2021 Feb 1;42(5):373-498.
8. Regenhardt RW, Das AS, Ohtomo R, Lo EH, Ayata C, Guroi ME. Pathophysiology of Lacunar Stroke: History's Mysteries and Modern Interpretations. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2019 Aug;28(8):2079-97.
9. Das AS, Regenhardt RW, Feske SK, Guroi ME. Treatment Approaches to Lacunar Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2019 Aug;28(8):2055-78.
10. Cannistraro RJ, Badi M, Eidelman BH, Dickson DW, Middlebrooks EH, Meschia JF. CNS small vessel disease: A clinical review. *Neurology.* 2019 Jun 11;92(24):1146-56.
11. Ntaios G. Embolic Stroke of Undetermined Source. *J Am Coll Cardiol.* 2020 Jan;75(3):333-40.
12. Safouris A, Kargiotis O, Psychogios K, Kalyvas P, Ikonomidis I, Drakopoulou M, et al. A Narrative and Critical Review of Randomized-Controlled Clinical Trials on Patent Foramen Ovale Closure for Reducing the Risk of Stroke Recurrence. *Front Neurol.* 2020 Jun 4;11:434.
13. Chaudhary D, Abedi V, Li J, Schirmer CM, Griessenauer CJ, Zand R. Clinical Risk Score for Predicting Recurrence Following a Cerebral Ischemic Event. *Front Neurol.* 2019 Nov 12;10:1106.
14. Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, Cockroft KM, Gutierrez J, Lombardi-Hill D, et al. 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* [Internet]. 2021 Jul [cited 2022 Sep 18];52(7). Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STR.0000000000000375>
15. Saver JL. Time Is Brain-Quantified. *Stroke.* 2006 Jan;37(1):263-6.
16. Fischer U, Kaesmacher J, Mendes Pereira V, Chapot R, Siddiqui AH, Froehler MT, et al. Direct Mechanical Thrombectomy Versus Combined Intravenous and Mechanical Thrombectomy in Large-Artery Anterior Circulation Stroke: A Topical Review. *Stroke.* 2017 Oct;48(10):2912-8.
17. Turc G, Bhogal P, Fischer U, Khatri P, Lobotesis K, Mazighi M, et al. European Stroke Organisation (ESO) - European Society for Minimally Invasive Neurological Therapy (ESMINT) Guidelines on Mechanical Thrombectomy in Acute Ischaemic Stroke Endorsed by Stroke Alliance for Europe (SAFE). *Eur Stroke J.* 2019 Mar;4(1):6-12.
18. Akut İskemik İnme Tanı ve Tedavi Rehberi, T.C. Sağlık Bakanlığı, Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Ankara, 2020.
19. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* [Internet]. 2019 Dec [cited 2021 Apr 8];50(12). Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STR.0000000000000211>
20. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, Bonafe A, Budzik RF, Bhuva P, et al. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *N Engl J Med.* 2018 Jan 4;378(1):11-21.

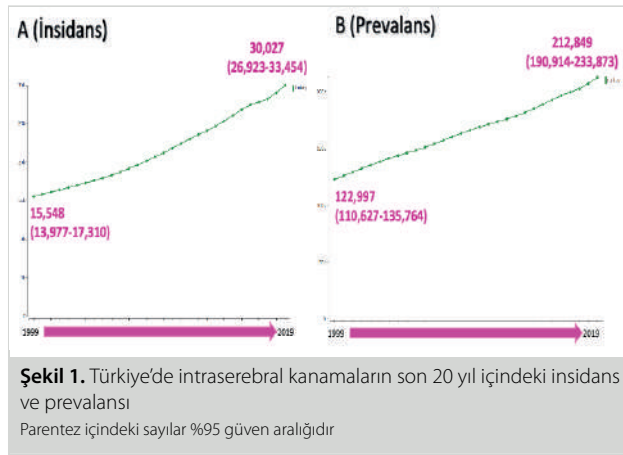
Intraserebral Kanama

Prof. Dr. Mehmet Akif Topçuoğlu

Epidemiyoloji

2019'da 12,2 milyon (%95 Güven aralığı-GA, 11,00-13,6) akut inme tespit edilmiş olup inme prevalansı 101 milyon (%95 GA, 93,2-111), inmeden DALYs ("Sakatlığa ayarlanmış yaşam yılı" demek olup "Kaybedilmiş yaşam yılı" ile "Yeti yitimi ile geçen yıllar" toplamıdır) 143 milyon (133-153) ve inme nedeniyle ölüm 6,55 milyon (%95 GA, 6,00-7,02) idi. Aynı yıl içinde küresel boyutta ölüm nedenleri listesinde akut inme ikinci sırada olup tüm ölümlerin %11,6'sı [%95 GA, 10,8-12,2]) inme nedeniyleydi. Ölüm ve sakatlığın birlikte ele alındığında DALYs listesinde ise inme üçüncü sırada yer almıştı (%5,7 [%GA, 5,1-6,2]). Global ölçekte 2019 yılında tüm inme vakalarının %62,4 (7.63 milyon [%95 GA, 6,57-8,96])'ünü iskemik inme, %27,9 (3,41 milyon [%95 GA, 2,97-3,91])'unu intraserebral kanama ve %9,7 (%95GA, 1,18 milyon [1,01-1,39])'sini subaraknoid kanama oluşturmuştu (1).

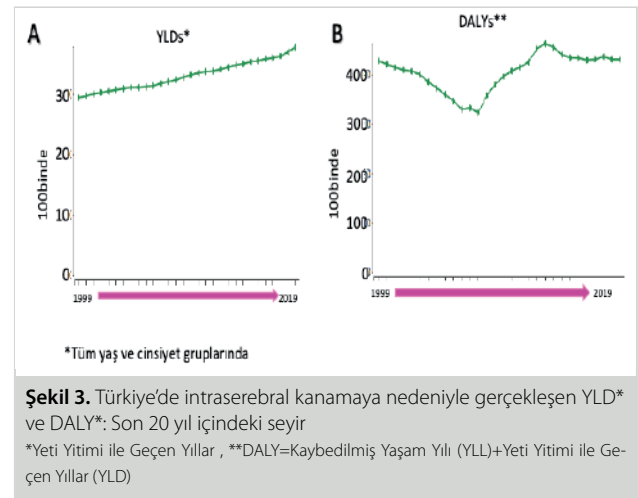
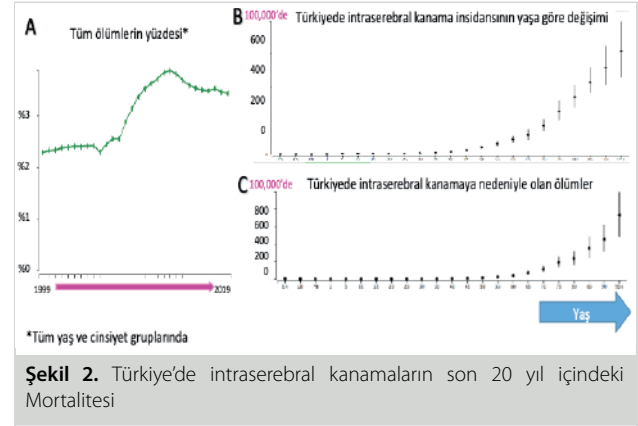
Intraserebral hemoraji veya hematoma (ISH) batı ülkelerinde tüm inmelerin %10-15'ini oluşturmaktadır ve kanamalar nedeniyle olan hastane yatışları son 20 yıl içinde göreceli olarak sabit seviyede seyretmektedir. İntraserebral kanama sıklığı hipertansiyon ilaçlarının devreye girmesi ile seksenlere kadar azalma eğilimi göstermiştir. Oral antikoagülanların (OAK) daha yaygın kullanımı ve popülasyonun giderek yaşlanması nedeniyle ISH sıklığı artık azalmamaktadır. Bu durum primer proflekside aspirinin terkedilmesi, kanamaya daha az yol açan non-vitamin K OAK (NOAK) kullanımının yaygınlaşması ve genel sağlık seviyesinin iyileşmesine karşın devam etmektedir (2). Oysa uzak doğu ülkelerinde ve gelir düzeyi düşük ülkelerde ISH sıklığında son 20 yıl içinde anlamlı artış izlenmektedir. Türkiye'de de iskemik ve hemorajik inme sıklığında bu dönemde 2 katı geçen artış meydana gelmiştir. Türkiye'de 2019 yılında 125bin dolayında akut inme saptanmıştır. Bunların 81,600'ü akut iskemik inmedir. 2019 yılında subaraknoid kanama yeni olgu sayısı 13,719'dur. Türkiye'de 1990 yılında 15,548 (%95 GA, 13,977-17,310) olan İSH insidansı 2019'da 30,027 (26,923-33,454)'a çıkmıştır (Şekil 1a). Aynı dönemde İSH prevalansı ise 123 bin'den 213 bin'e yükselmiştir (Şekil 1b) (3).



Şekil 1. Türkiye'de intraserebral kanamaların son 20 yıl içindeki insidansı ve prevalansı
Parentez içindeki sayılar %95 güven aralığıdır

Global hastalık yükü çalışmasında tüm dünya ölçeğinde intraserebral kanamaya bağlı ölümler 1999 yılında tüm ölümlerin %4,5 (%95 güven aralığı-GA, 4,2-5)'luk kısmını oluştururken bu 2019'da %5,11 (%95 GA: %4,75-5,39)'e çıkmıştır. Aynı dönemde

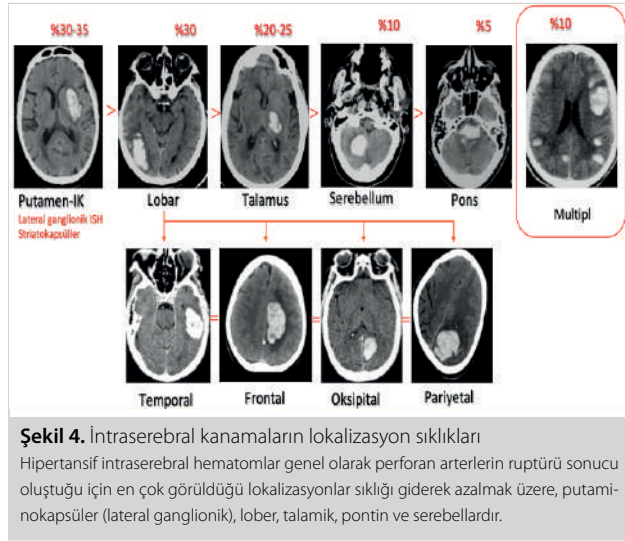
Türkiye'de de intraserebral kanamaya bağlı ölümlerin tüm ölümler içindeki yüzdesi %2,3'den %3,5'e yükselmiştir (Şekil 2a). Özellikle yükselmenin iki binli yılların ilk dekadında olduğu görülmektedir. Bu dönemde meydana gelen yaşam süresi uzamasının rol oynamış olma ihtimali olmakla birlikte takip eden dönemde intraserebral kanamanın mortalite içindeki oranı stabilize olmuştur. Ülkemizde intraserebral kanama insidansı ve kanamaya bağlı ölümler yaş arttıkça yükselmektedir (Şekil-2b ve 2c). 2019 yılında Türkiye'de intraserebral kanamaya bağlı ölüm hızı 100.000' de 19,19 (15,28-23,58) olup bu 15.300 (12.224-18.864) seviyesine denk gelmektedir. Aynı yıl iskemik inmeden ölenlerin sayısı 29,712 (Yüz binde 37,14) olarak hesaplanmıştır. 2019 yılında Türkiye'de iskemik inme ve intraserebral kanamanın yol açtığı YLD (Yeti Yitimi ile Geçen Yılların İngilizcesinin akronimi) sırası ile yüz binde 156 (%95 GA, 114-198) ve yüz binde 38 (27-48)'dir (Şekil-3a). DALYs iskemik inme ve intraserebral kanamada sırasıyla yüz binde 677 (566-798) ve 431 (349-526)'dır (Şekil-3b) (3).



Etiyoloji ve risk faktörleri

Hipertansiyon intraserebral kanamaların en önde gelen nedenidir. Serebral amiloid anjiyopati (SAA) hipertansif olmayan hastalarda intraserebral kanamanın en yaygın nedenidir. Serebral kanamalarda lokalizasyon ile etiyoloji arasında ilişki bulunmakta-

dir. İntraserebral kanamaların yaklaşık %10'u simultane olarak multipl lokalizasyonludur. Koagülopatik hastalarda multipl kanama daha sık görülmektedir. İntraserebral kanamaların en sık (%30-35) lokalizasyonu putamen ve internal kapsüldür. Bu kanamalar için "lateral ganglionik intraserebral kanama" veya "striato-kapsüler kanama" terimleri de kullanılmaktadır. Bu tip kanamaların en sık nedeni hipertansiyondur. İkinci sıklıkta lobar kanamaları görmekteyiz. Hematomların yaklaşık %30'u olup serebral amiloid anjiopatide lobar kanama daha sık görülmektedir. Amiloid anjiopatide kanama daha çok parieto-okspital loblarda yani posteriorda olmaya eğilimlidir. Talamus kanamaları %20-25, serebellar kanamalar %10 ve pons hematomları da yaklaşık %5 sıklıkta görülmekte olup tamamında en önde gelen etioloji hipertansiyondur (Şekil 4).

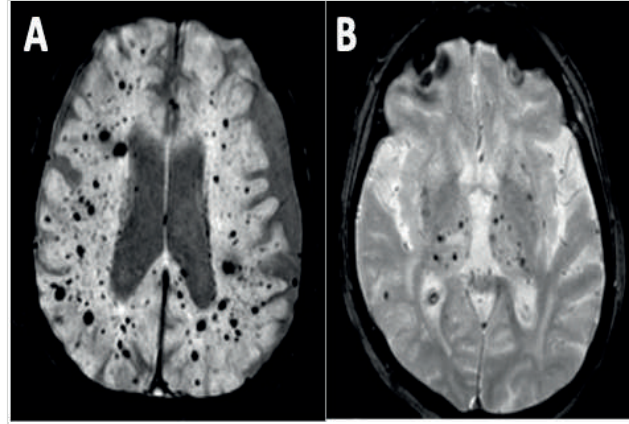


Şekil 4. İntraserebral kanamaların lokalizasyon sıklıkları
Hipertansif intraserebral hematomlar genel olarak perforan arterlerin ruptürü sonucu oluştuğu için en çok görüldüğü lokalizasyonlar sıklığı giderek azalmak üzere, putami-nokapsüler (lateral ganglionik), lobar, talamik, pontin ve serebellardır.

Lobar kanamalarda ve yaşlılarda hipertansiyon insidansı azalırken serebral amiloid anjiyopati oranı artmaktadır. Geçmişte sadece patolojik olarak tanı konulabilirken, günümüzde gradient-eko temelli manyetik rezonans görüntüleme (MRG, "T2*(star)" ve "hassasiyet ağırlıklı sekans" ("Susceptibility-weighted imaging-SWI") yöntemlerinde kortikal serebral mikrokamamaların (SMK) gösterilmesi ile serebral amiloid anjiyopati tanısının antemortem olarak konulabilmesi mümkün hale gelmiştir (Şekil 5). SAA esas olarak leptomeninks, serebral korteks ve serebellar hemisferlerde ("lobar bölgeler") arteriyollerin ve kılcal damarların duvarlarında β -amiloid peptidin birikmesi ile tanımlanır. SAA için birincil risk faktörleri yaş ve Epsilon(ϵ)2 veya ϵ 4 alellerini içeren apolipoprotein E genotipleridir (4).

Hipertansif anjiopatide temel patoloji olan arterioloskleroz ("lipohyalinoz" olarak da adlandırılır), bazal ganglionlar, talamus, beyin sapı ve derin serebellar çekirdeklerin (topluca "derin bölgeler") penetran arteriyollerini etkiler. Patolojik olarak konsantrik hyalinize vasküler duvar kalınlaşması görülür. Başlıca ilişkili risk faktörleri hipertansiyon, diyabet ve ileri yaştır.

İntraserebral kanamaların diğer nedenleri, tümör içine kanama, antikoagülan tedavi, hemostaz bozuklukları ve çoğunlukla gençlerde (<40 yaş) görülen vasküler malformasyonlar olarak sayılabilir. Genç yaşta lobar hematomların en sık nedeni vasküler malformasyonlardır. Kokain, amfetamin ve fenilpropanolamin gibi ilaçlar ile antiagregan ve antikoagülanlar tüm intraserebral kanamaların takriben %2-20 kadarının nedenidir. Kavernom ve arteriyovenöz malformasyon (AVM) ve diğer vasküler patolojiler ise yaklaşık %4 oranındadır.



Şekil 5. Amiloid ve hipertansif anjiopatide mikrokamamaların SWI*-MR lokalizasyonları
Hassasiyet ağırlıklı sekanslarda (SWI: Susceptibility Weighted Imaging) serebral mikrokamamalar amiloid anjiopatide kortikal ve subkortikal ağırlıklı iken (A) hipertansif anjiopatide bazal ganglia ve talamus yani derin yerleşimlidir (B).

Fizyopatoloji

İntraserebral hematomun yol açtığı nörolojik disfonksiyonun mekanizmaları tam olarak anlaşılamamıştır. Ancak serebral amiloid anjiopati ve hipertansif anjiopatide oluşan hasarlanmanın mekanizması birbirine benzer şekildedir. Akut ortaya çıkan ve genişleyen hematom kitlesinin oluşturduğu doğrudan çevresel basınç etkisi ile hücresel yapıların ve traktusların gerilim hasarına uğradığı bir gerçektir. Bu mekanik lokal hasara kafa için basınç artışı, hidrocefali, kitle etkisi ve herniasyon sonucu uzak ve global olarak traksiyon ve kompresyon ile mekanik hasar ve iskemi eklenebilmektedir. Cerrahi tedavi yöntemleri bir açıdan bu olaylar zincirini kırmak için kullanılmaktadır (5).

Daha sonra detaylandırılacağı gibi hematom çevresinde pıhtı retraksiyonu ile kanın serumunun çevreye geçişi "erken" dönemde ve hemoglobin, demir ve trombin gibi kan ürünlerinin yayılmasının sonucu olan inflamasyon ve biyokimyasal toksisite ile "orta" vadede ödem meydana gelir. Ödem dışında başta trombin olmak üzere sayılan kan ürünleri toksik etki de gösterir. Ancak posthematomal doku hasarı olarak adlandırılan bu olaylar için etkili nöroprotektif veya tedavi edici kesin etkili başka bir yöntem şimdiye kadar keşfedilmemiştir.

Hematom genişlemesi

İntraserebral kanamalarda ilk saatlerde hacimde artış hem de prognozda önemli bir fenomendir. Erken hematom genişlemesi lokal perforan damarların gerilmeleri sonucu ruptüre olmalarından kaynaklanmaktadır. Bu "Fisher'in çığ (veya Domino) hipotezi" olarak bilinir (6).

Sıklık ve miktarı zamana bağlı olup ne kadar erken CT çekilmiş ise o kadar sık ve fazla volümlü bir genişleme ve büyüme olacağını söyleyebiliriz. Semptom başlangıcını takip eden 3 saat içinde CT çekilen hastaların %70'den fazlasında 24 saat içinde elde oluna ikinci CT'de hematom boyutunda artış saptanır (7). Erken meydana gelen bir olay olup erken kötüleşmenin net bir indikatörüdür. İleride detaylandırılacağı üzere etkili kan basıncı kontrolü ve hemostatik tedavi uygulamaları ile hematom büyümesi azaltılabilir ve bu prognoza etki etme potansiyeli taşır.

Çalışmalarda hematom ekspansiyonu için farklı eşik değerler kullanılmıştır. Bu 6 cc (daha az olarak 3 cc veya 12,5 cc) mutlak veya %25, %33 veya %40 gibi göreceli hacim artışıdır. Ancak ölçüm variabilitesinin üzerindeki her değer kötü prognoza ilgili olduğunu düşünmeliyiz. Ne kadar fazla miktarda ise o kadar kötü so-

nuçları artırıcıdır. İlk 3 saatte CT'de tespit edilen hematoma 1 saat sonra yapılan tekrarda genişlemesi %26 iken izleyen 1-20 saat içinde oluşacak ek genişleme %12 oranındadır (8). Bir diğer öncü çalışmada 48 saat sonra elde olunan tomografide 12,5 cc (veya %40) üzerinde hematomal genişleme saptanan hastaların %83'ünde bu ilk 6 saatte ve %100'ünde ilk 24 saat içinde meydana gelmiştir. Yani 24 saatten sonra genişleme olması nadirdir (9). Antikoagülan ve antiagregan ilaç altında oluşan intraserebral kanamaların erken dönemde hacim artışı daha fazla ve sıktır (sırası ile 3,5 ve 1,7 kat)(10). Bazal hematoma boyutu geniş ise erken genişleme de daha fazladır. CT anjiyografi yapılan hastalarda erken spot işareti izlenmesi de artmış (4,5[10]-8,5 kat[11]) hematoma genişlemesi riskinin bir göstergesidir. Bu konu görüntüleme kısmında ele alınacaktır. Prognost tahmini için belirtilen değerlerin sensitivitesi %50-60 ve spesifisitesi %60-80 dolayındadır. Bunun nedeni yaş, hematoma bazal hacmi, lokalizasyonu, intraventriküler geçiş olması gibi faktörleri daha önemli olmasıdır.

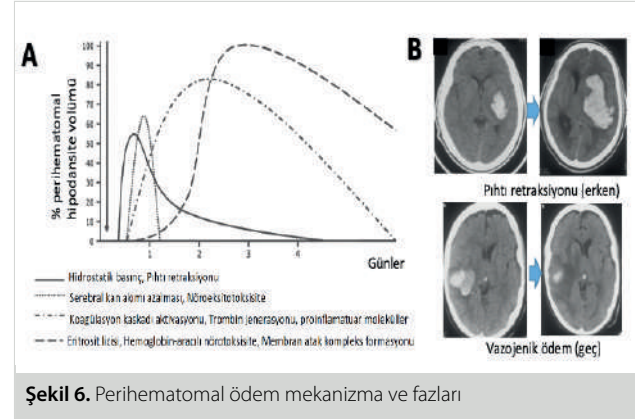
Peri-Hematomal Ödem

Perihematomal ödemin bir tedavi hedefi olarak klinik önemi çalışmaların derin yöntem ve populasyon heterojenitesi nedeniyle netleşmemiştir. Ancak çalışmaların daha büyük bir kısmında ilk 72 saatteki ödem hacminin mortalite ve fonksiyonel sonuçlara olumsuz etkimekte olduğu ifade edilmiştir. Erken perihematomal ödem hacminin bu zaman diliminde genişlemesinin de kötü prognostik önemi vardır (12). Esasen, perihematomal ödem doğrudan hematoma hacmi ile orantılı olduğu ve hematoma hacminin prognostdaki yeri de kritik derecede olduğundan, modellemelerde ödemin önemi olduğundan az olarak belirebilmektedir.

Perihematomal ödem gelişiminde kısmi örtüşme olsa da zamsal olarak ayrılabilen üç fizyopatolojik faz seçilmektedir (Şekil-6). Birinci faz ilk saatlerde (1.-4. saat) meydana gelen pıhtı retraksiyonu nedeniyle serum kısmının interstisyel aralığa geçmesi ve kapillerden su geçişi ile ozmotik ödem gelişimidir. Protein içeriğine göre rezolüsyon süresi değişmektedir (13). Bu dönemde ek olarak en azından teorik bazda mikrovasküler kompresyon ve daha iyi dökümanite edilmiş mitokondriyal disfonksiyon nedeniyle oluşan sitotoksik ödem eklenir (14). Ama klinik önemi net değildir. Bu evrede perihematomal oligemi metabolik depresyona sekonder olarak eklenebilir. Ama doğrudan arteriyel kompresyon ve kafa içi basınç artışı yok ise bu bölgede serebral kan volümü değişmez. İkinci fazda (4-72 saat arası) ekpoze olan trombin aracılığı ile inflamatuvar kaskadın aktivasyonu, endotel yüzeyi ile etkileşim sonucu kan beyin bariyeri geçirgenliğinin artışı ile kompleks aktivasyonu olmaktadır. Vazojenik ödem gelişir. Üçüncü veya geç faz (72. Saatten sonra)'da sitotoksik sonuçları olan eritrolizis ve aslında iyileşmeyi önceleyen eritrofagositoz arasındaki dengeye göre ödem sebat eder. İnsanlarda yapılan görüntüleme çalışmalarında ise ilk 24 saat içinde olan hızlı perihematomal ödem artış dönemini 2.-3. haftalara dek devam eden ve giderek stabilizeşen dönem takip eder (15).

Perihematomal ödem hematoma hacmi büyük ise, hipertansiyon öyküsü varsa, trombosit sayısı ve hemoglobin yüksek ise daha fazla miktarda olmaktadır. Varfarin ilişkili kanamalarda ve statin kullanırken hematoma geçirenlerde daha düşük seviyede geliştiği belirtilmiştir. Agresif anti-hipertansif tedavi ile peri-hematomal ödemin azaltılabileceği olasılık olmakla birlikte gösterilmiş değildir. Kortikosteroidler veya hiperosmolar ajanların faydalı ol-

ması beklenmez (15). Kan beyin bariyeri üzerine daha olumlu etkisi olması nedeniyle KİBAS ve anti-herniasyon amacıyla kullanılacak ise hipertonic sodyum klorür tercih edilebilir. Fingolimod, celecoxib, anti adrenerjik ilaçlar, conivaptan gibi ilaçlar ile hipotermi ve normobarik hiperoksi bazı çalışmalarda olumlu, dekompresyon (hematoma evakuasyonu olmadan) ise olumsuz etkili bulunmuştur. Ancak hiçbirinin kullanımına dair yeterli destek bulunmadığı söylenebilir (16).



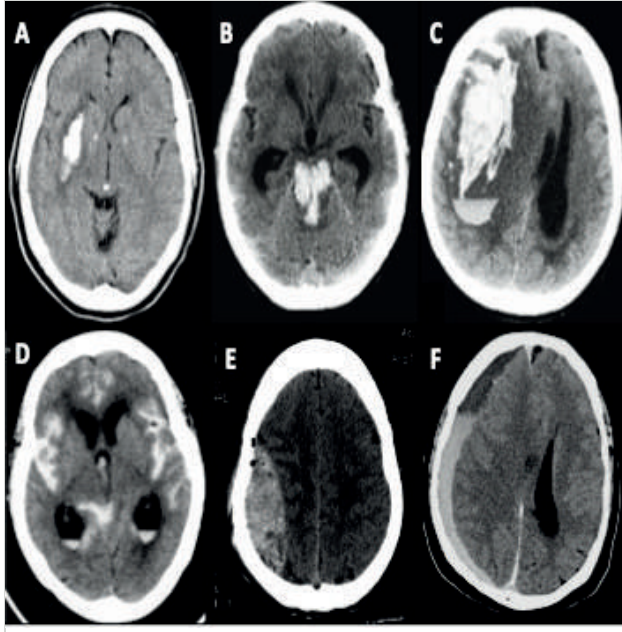
Şekil 6. Perihematomal ödem mekanizma ve fazları

Hemoglobin lizisi sonucu perihematomal bölgede demir konsantrasyonu artmış olup nöronal hasara katkı vermektedir. Hayvan modellerinde deferoxamin ile demir şelasyonunun perihematomal ödemi azaltarak faydalı olabileceği yönünde veriler saptanmıştır. Perihematomal bölgede artan reaktif oksijen radikalleri nedeniyle apoptotik ölüm mekanizmasının işlevsel olabileceği bilinirken radikallerin non-apoptotik demir ilişkili ferroptosis denen yolla da hasarlanmaya yol açacağı gösterilmiştir. İnsanlarda yapılan görüntüleme çalışmalarında ilk 30 gün perihematomal demir konsantrasyonunun progresif artış gösterdiği ve ödem ile korele olduğu saptanmıştır (2). Ancak i-DEF çalışmasında deferoxamin güvenli bulunsa da etkili bulunmamıştır (17). Demir toksisitesi ile ilgili patofizyolojik mekanizmanın diğer aşamalarına yönelik çalışmalar devam edebilir.

Görüntüleme

Intraserebral kanamalar ve iskemik inmeler sadece klinik bulgular temelinde birbirinden ayrılmaz. Çağdaş tedavi planı için mutlaka nörogörüntüleme yapılmalıdır. Bu görüntüleme hastane lojistiklerine göre bilgisayarlı tomografi (İngilizcesinin akronimi "CT") veya manyetik rezonans görüntüleme ("MR") olabilir.

CT ile intraserebral hematoma tanısı hızlı, kolay ve yüksek doğrulukta konulur. Oldukça yaygın bulunan ve değerlendirmesi göreceli olarak kolay bir inceleme modalitesidir. CT posterior fossada yer ala küçük boyutlu ve ekstra-aksiyel minimal kanamalarda yeterince iyi değildir. Hematom CT'de hiperdens yani parlak görünür. Dansitesi ortalama 70-80 Haunsfield ünitesi (HÜ) olup, 50-100 arasında değiştiği söylenebilir. Akut dönemi takiben hematoma dansitesi günde ortalama 4 HÜ azalır ve 8-30 gün arası izodens, sonra hipodens görünmeye başlar. Intraserebral kanamalar genellikle 6 gün ile 6 hafta arasında çevresel kontrastlanma gösterirler ve bu bazı olgularda tanı sorunu yaratabilir (Şekil 7).



Şekil 7. Serebral hematolarda bilgisayarlı beyin tomografisi

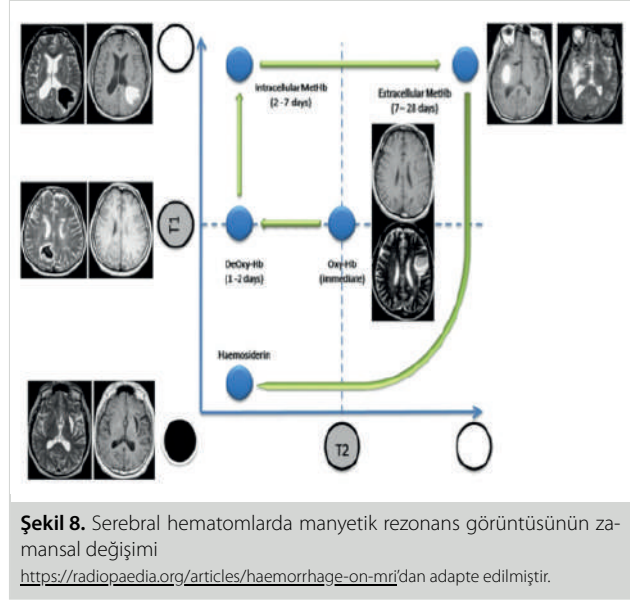
A. Sağ putaminal yerleşimli "tipik" hipertansif kanama (dansite 66 HU). Aynı hastada pineal ve bilateral hafif bazal ganglia kalsifikasyonu izlenmektedir. B. Akut hidrosefaliye yol açan pontomezencefalik hematoma; C: Masif, sağdan sola herniasyona yol açmış ve ipsilateral ventrikülü ampute etmiş antikoagülan nedenli masif lobar kanama. Sıvı seviyesi dikkati çekiyor. D: Masif subaraknoid kanama: Ventrikül içine yayılıp akut hidrosefaliye neden olmakta. E: Sağ parietal apidural hematoma. F: sağ hemisferik akut subdural hematoma.

Nonkontrast CT'de hematoma yerleşimi ve boyutu dışında hematoma şekil ve içeriği hem etyolojik hem de prognostik açıdan değer taşır. Intraserebral kanamalarda erken klinik kötüleşmenin en önemli nedeni hematoma hacminin artışıdır. Hematomların bazı tomografik görünüm özellikleri de erken hematoma büyümesi açısından yol gösterici olabilir.

CT anjiyografi intraserebral hematomların akut döneminde giderek artan oranda kullanılan bir inceleme yöntemidir. CT anjiyografi ile vasküler malformasyon gibi intraserebral kanama nedenleri tespit edilebileceği gibi hematoma erken hacim artışı riski ve prognoza dair önemli bilgiler de elde edilir. CT anjiyografi kaynak görüntülerinde hematoma içerisinde fokal kontrast alanı "spot işareti" diye adlandırılır (18).

Manyetik rezonans görüntüleme intraserebral kanamaların görünümü daha kompleksdir. Kanamadan sonra geçen süre ile hemoglobin tipi (oksihemoglobin, deoksihemoglobin, methemoglobin) ve eritrosit membran integritesi konvansiyonel (T1, T2) sekanslardaki görünümü belirler. Ancak FLAIR ve hassasiyet ağırlıklı modern sekansların devreye girmesi ile MR akut intraserebral kanamalarda da sensitif hale getirilmiştir. Oksihemoglobin zayıf diyamanyetik özellikte olup az T2'ye sahiptir ve T1 relaksasyon süresini yalnızca hafifçe kısaltır. Deoksihemoglobin ise güçlü paramanyetik özellik gösterir ve duyarlılık ağırlıklı görüntüleme sinyal kaybı (hipointens) görülür. Methemoglobin de kuvvetli paramanyetikdir.

MR'da intraserebral hematoma evölüsyonu için 5 dönem ayırt edilebilir (Şekil 8).



Şekil 8. Serebral hematolarda manyetik rezonans görüntüsünün zamansal değişimi

<https://radiopaedia.org/articles/haemorrhage-on-mri> dan adapte edilmiştir.

1-Hiperakut (1. gün içinde) dönem: Hücre içi oksihemoglobinin dominant olduğu bu dönemde hematoma T1'de izointens ve T2'de izo'dan hiper'e değişen intensitede görünür. Bu dönemde izotropik difüzyon ağırlıklı görüntülemelerde (DAG) hematoma parlak olup ADC ("Apparent diffusion coefficient" haritalama) değerlerinde azalma olur.

2-Akut (1.-3. günler arası): Etkin olan hücre içi deoksihemoglobindir. T2'de sinyal yoğunluğu giderek düşer, yani T2 kısalması olurken T1 orta-düşük seviyede kalır. İzotropik DAG'da hematoma bu dönemde koyu görünür ve ADC düşüktür.

3-Erken subakut (3.-7. günler arası): Hücre içi methemoglobin önemlidir. T1 sinyal intensitesi giderek artar yani T1 kısalması ile hematoma hiperintens hale geçer. Bu zaman diliminde izotropik DAG'da koyu görünmeye ve ADC düşük olmaya devam eder.

4-Geç subakut (7.gün-14./28. günler arası): Hücre dışı methemoglobin önemlidir. İlk haftadan sonraki haftalarda eritrositler parçalandıkça hematoma içine yayılan ekstraselüler methemoglobin T2 sinyalinde artışa yol açar. Bu dönemde izotropik DAG'de görüntü parlak hale dönmüş ve ADC artmıştır.

5-Kronik (14./28. günlerden sonra): Hematoma çevresinde hücre içi hemosiderin bulunmakta olup hem T1 hem de T2'de düşük intensiteli sinyal görülür. Hematoma merkezi ise T1'de izointens ve T2'de hiperintens olarak görünür.

Hematomların görüntüleme özellikleri prognoz, etyoloji ve tedavi planı açısından çok değerli bilgiler verir. Beyin tomografisinde hematoma hacmi, spot işareti ve erken hematoma genişlemesi için belirteç olan bazı görünüm özellikleri sırasıyla ele alınmıştır.

Hematoma boyutunun hesaplanması

Akut intraserebral kanamaların hacmi "ABC/2 formülü" ile tayin edilir. Doğrudan planimetri veya kesit sayısı yerine koronal reformat yapılarak vertikal boyut ölçülerek de hesaplama yapılabilir ama bunlar doğruluğu artırmaz (genellikle biraz daha küçük ölçülür) ve pratikte avantajlı değildir (19). Tartışmalı olmakla birlikte hematoma şekli küresel veya elipsoid değil irregüler veya parçalı ise "ABC/3 formülü" nün kullanılması da önerilebilmektedir. Hesaplama için önce hematomun aksiyel kesitlerdeki en uzun çapı tespit edilir; bu "A"dır. Aynı düzlemde A'ya dik olan en uzun ikinci

eksen "B" olarak adlandırılır. "C" kesit sayısıdır. Kesit kalınlığı ile çarpılarak vertikal uzunluk bulunmuş olur ve "AxBxC/2" formülünden hematom volumü (cm^3) hesaplanır. Birimler santimetre olarak alınmalıdır. Kothari yönteminde kesitler sayılırken kanama alanının ≥ 75 olduğu kesitler "1" ve %25-75 arasında olanlar "0,5" olarak sayılırken < 25 'den az olanlar dikkate alınmaz ve bu suretle hacmin fazla ölçümün önüne geçilmeye çalışılır (20).

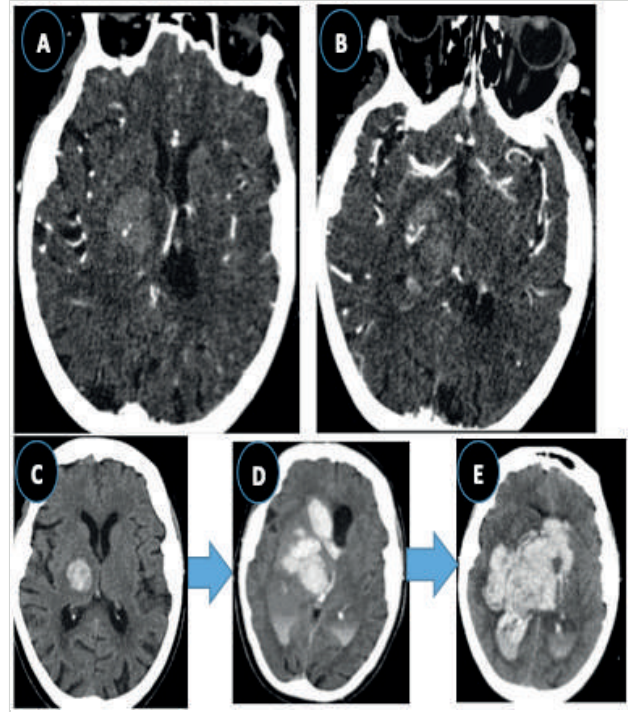
Intraventriküler hematom (IVH) volümü de sadece var olması gibi prognozda son derece kıymetlidir. 20 cc'den fazla kanın ventrikül içine ekspansiyonunun mortal olduğu düşünüldü. IVH hacminin planimetrik ölçümü kompleks olup bu açıdan skorlama ile volüm tahmini yapılmaktadır. Birçokları arasında en güvenilir olan "IVH-skoru" olup bu skorda lateral ventriküller içinde kan seçilemiyor veya sıvama tarzında ise '0', 1/3'e kadar dolu ise '1', 1/3-2/3 arasında ise '2' ve 2/3 üzerinde ise '3' puan verilir. Üçüncü ve dördüncü ventrikülde kan varsa '1' puan verilir. Ayrıca hidrosefali varsa '1' puan daha ilave edilir. Total skor 0-23 arasında olup cm^3 karşılığı için nomogram kullanılır (21).

Spot işareti: İntraserebral kanamalarda tedavi ve prognoz tayinindeki önemi

Spot işareti parankimal kanamanın içinde, çoğu kez marjinal yerleşimli, dışarıdan bir damarla devamlılık göstermeyen, çapı en az 1,5 mm olan ve hematoma göre dansitesi (HÜ) en az 2 kat yüksek parlama alanlarıdır. Şekli önemli olmayıp serpinjiöz, lineer veya sıklıkla benek ("spot-like") gibi görünebilir. Tek veya çok sayıda bulunabilir. Spot işaretinin sayısı, çapı ve atenuasyon derecesi arttıkça kanama ekspansiyonu ve kötü prognozla ilişkisi kuvvetlenir (Şekil 9) (18, 22). Spot-işareti skoru için sayı (1-2 adet ise "1" puan ve ikiden fazla ise "2" puan), çap (1-4 mm ise "0" puan, 5 mm ve üzerinde ise "1" puan) ve dansitesi (120-170 HU ise "0" puan ve 180 ve üzerinde ise "1") dikkate alınır ve skor arttıkça kötü prognostik değeri de güçlenir. Hasta spot işareti skorunda puan almaz ise hematom genişleme riski %2 (mortalite %23) iken bir puan alır ise %33 (mortalite %42), iki alır ise %50 (mortalite %50), üç alır ise %94 (mortalite %63) ve dört alması durumunda da %100 (mortalite %71) olarak giderek yükselir (23). 29 çalışmanın meta-analizinde spot işareti sıklığı %24 bulunmuş ve varlığı ile hastane yatışında mortalite (yaklaşık 5 kat), taburculukta kötü prognoz (yaklaşık 6,5 kat) ve üçüncü ayda mortalite (6,5 kat) ve kötü prognoz (4,5 kat) artışı ile ilişkisi vurgulanmıştır (11).

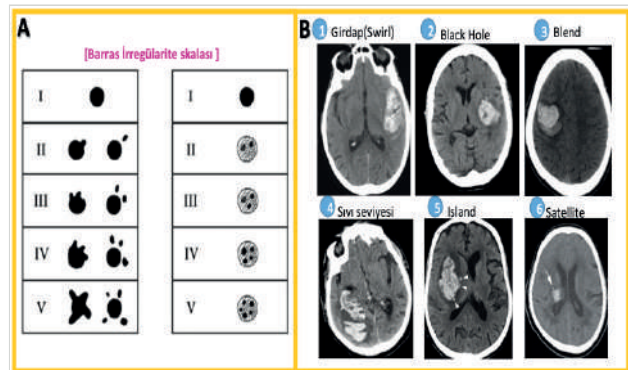
Hematom tomo-morfolojisi ve erken ekspansiyon riski

Hematom hacmi yanı sıra hematomun tomografik şekil, kontur ve içeriği erken hematomal genişleme ve prognoz açısından risk değerlendirmesi yapılmasına katkı sağlar. Bunlardan ilk ve en kapsamlısı, daha sonra "Barras skoru" olarak adlandırılmış olan, Faktör-7 çalışmalarında kullanılan skorlama sistemidir. Beş üzerinden yapılan kodlamada homojen ve düzgün konturlu küresel bir hematom kategori-1'dir. "Uydu" ve "ada" lezyonlarının sayısı arttıkça kategori beşe kadar çıkarılır (Şekil 10a) (24). Barras skalasının inter-observer değişkenliği kabul edilebilir olmakla birlikte hematomlar skoru 0-2 olanlar "regüler" ve 3 ile üzerinde olanlar "irregüler" olarak sınıflanınca ilk saat içindeki hastalarda hematom ekspansiyonu açısından yüksek doğruluk göstermediği tespit edildi (25).



Şekil 9. Spot işaret ve intraserebral kanamanın ekspansiyonu

A,B: Semptomların ortaya çıkışından 2,5 saat sonra elde olunan ilk beyin tomografik angiografi kaynak kesitlerinde multipl spot işaret mevcuttur. Spot işaret skoru fokus sayısı 4 olduğu için 2 puan, maksimum atenuasyon 208 HU olduğu için 1 puan olarak toplam 3 şeklinde hesaplanmıştır. Spot işaretinin tespit edilmesi için önerin CTA "window" 200 ve "level" 110 olarak alınmıştır. C: Sağ talamokapsüler hematomun ilk tomografideki hacmi 11,4 cc'dir. Hacim BT angiografi kaynak görüntülerde 18,6 cc olarak hesaplanmıştır. D: İlk CT'den 6,5 saat sonra çekilen ikinci tomografide parankimal volüm 113,5 cc ve IVH kısmının volumü 81,5 cc olup toplamda 195 cc olarak hesaplanmıştır. E: Otuzbeşinci saatte elde olunan tomografide hacim parankimal kısım 293 cc ve IVH volumü 66 cc olup toplamda 358 cc hesaplanmıştır. (Detayları için bkz. Topçuoğlu-Arsava referans no:**



Şekil 10. İntraserebral kanama ekspansiyonu açısından önemi olan hematom karakteristikleri

Hematomların tomografik morfolojisi kapsamında hematom içindeki dansite değişiklikleri ve kontur özellikleri değerlendirilir. Hematom içi hipodens alan olması ve heterojen görünüm ile tanımlanmış olan 'swirl', 'black hole' ve 'blend' işaretleri ve sıvı seviyesi hematom ekspansiyonu ve prognoz açısından incelenmiştir. İntraserebral hematomların yaklaşık üçte birinin içinde hipodens alan veya alanlar bulunur. Bunların varlığı erken hematom genişlemesi açısından artmış riski işaret eder (Sensitivite %40-62; Spesifite %77-78). Hematom dansitesinin heterojen olması %37-42 görülürken hematom büyümesini %44-56 sensitivite ve %71-78

spesifik olarak telkin eder. Girdap ('Swirl') işareti, kanama içinde bir veya daha fazla yuvarlak, çizgisel, kıvrımlı veya düzensiz beyin ve parenkimine kıyasla hipoatenüasyon veya bazen izoatenüasyon bölgelerinin olmasıdır (Şekil 10b1). Görülme sıklığı %20-46 arasında olup erken hematoma büyümesi için sensitivitesinin %33-67 ve spesifitesinin %16-83 arasında olduğu bildirilmiştir. İntrahematomaal kara delik ('Black hole') çevre hematoma göre an az 28 HU daha düşük dansitesi olan hematoma kenarlarına değmeyen müstakil belirgin hipodens alanlardır. Seyrek görülmekle (%15-23, sensitivite %32-44) birlikte hematoma genişlemesi için yüksek spesifite (%85-94) gösterirler (Şekil 10b2). Blend işareti en az 18 HU daha düşük bir kısmın hematoma içinde katman yapmasıdır. Sınırı net olarak ayrılabilir özelliktedir. Görülme sıklığı %9-21 olup hematoma genişlemesi için sensitivitesi %13-43 ve spesifitesi %87-96'dır (Şekil 10b3). "Blend sign" olan hastalarda spot işareti daha sık görülmektedir. İntrahematomaal sedimentasyon (plazma-şekilli eleman) seviyesi olması nadir görülen (%7 kadar sıklığı ve %15 sensitivitesi var) daha çok hemostaz bozukluğunu işaret eden ama hematoma büyümesini kuvvetle (%94 spesifik) önceleyen bir belirtidir (Şekil 10b4) (26).

Hematoma konturunu %39-57 olguda irregüler olup düzgün konturlu hematoma göre kanama büyümesi ve kötü prognoz açısından risk oluşturur (Sensitivite %49-69; Spesifite %46-64). Ada ('island') işareti, tümü ana kanamadan ayrı, en az 3 dağınık küçük hematoma veya bazıları veya tümü esas kanama ile bağlantılı olabilen en az 4 küçük hematoma bulunmasıdır (Şekil 10b5). Eğer bu periferik küçük (çapı 1cm altında) hematoma en az bir kesitte tamamen ayrı ise veya ana hematoma 1-20 mm uzakta ve müstakil ise 'uydu' ("satellite") işareti denir (Şekil 10b6). Ada ("island") işaretinin görülme sıklığı %16-25, hematoma ekspansiyonu belirleme sensitivitesi %45-49 ve spesifitesi %54-98 gibi heterojendir. Uydu işareti daha az araştırılmış olup bir çalışmada görülme sıklığı %39, sensitivitesi %60 ve spesifitesi %69 olarak verilmiştir. Dansite değişikliklerini ifade eden morfolojik özelliklerin spot işareti olan hastalarda daha fazla görüldüğü ama bağımsız yordama değeri bulunduğu belirlenmiştir (27). Bu işaretlerin kombine kullanımı spot işareti tespiti için CT anjiyografi yapılması-

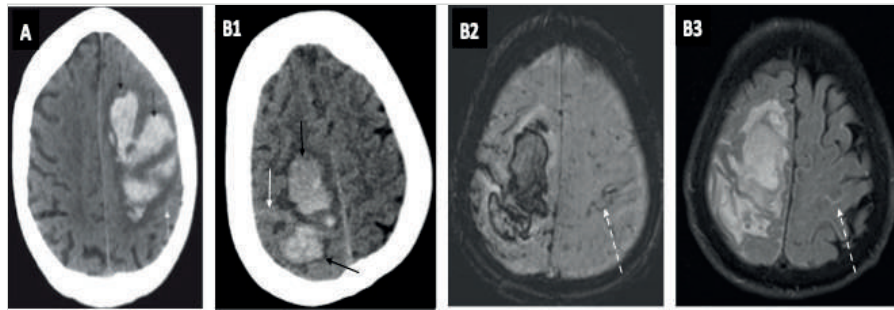
nın gereğini ortadan kaldırmaz. CT anjiyografi aynı zamanda etiyoloji açısından da değerli bilgiler verir. Haliyle tüm bu işaretler ile spot işaretinin birbirini tamamlayıcı şekilde kullanılması rasyoneldir.

Intraserebral kanamaların etiyolojisini öngörülmesinde görüntüleme bulgularının önemi

Bu bölümde serebral amiloid anjiyopati nedenli kanamaların daha çok posterior lobar (parieto-okspital) yerleşim gösterdiği ve hipertansif kanamaların ise bazal ganglionlar ve talamusta daha çok görüldüğü belirtilmiştir. Özellikle rekürren lobar kanama olan non-hipertansif bir hastada serebral amiloid anjiyopati kuvvetle muhtemeldir (28). SWI veya diğer duyarlılık ağırlıklı MR sekanslarında serebral amiloid anjiyopatide serebral mikrokamaların kortikal ve lobar yerleşimi hipertansif anjiyopatide ise yine bazal ganglia ve talamus lokalizasyonu ile ayırım yapılabilir (Şekil 5a,b).

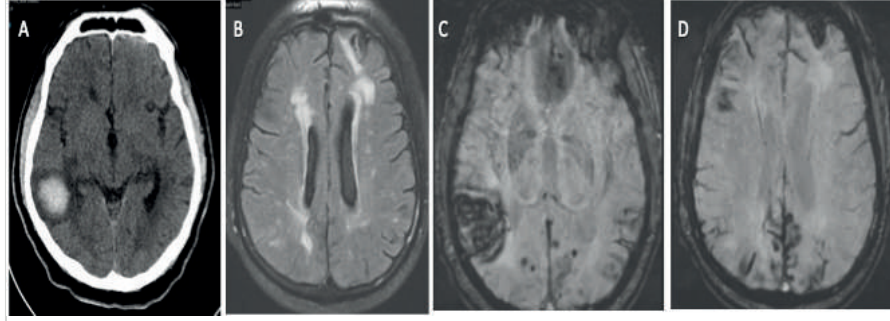
Lober intraserebral kanama geçirmiş bir olguda sadece tomografi ve genetik bulguları temelinde amiloid anjiyopati tanısının konulabilmesi "Edinburg kriterleri" kullanılarak mümkün olabilir. Bu kriter seti APOE e4 pozitif olması, CT'de perihematomaal kortikal (sulkal) subaraknoid kanama bulunması ve tipik parmakçı çıkıntılarının bulunması olarak özetlenebilir (Şekil 10A, B1-3). Üç kriterden ikisi varsa amiloid anjiyopati olması için sensitivitesi %100 (%88-100) ve spesifitesi %96 (%78-100) olarak verilmiştir (29).

Nontravmatik kortikal sulkuslarda yerleşen akut subaraknoid kanamaların (kortikal veya konveksal SAK) altmış yaş üzerindeki en sık nedeni serebral amiloid anjiyopati iken daha gençlerde reversibl serebral vazokonstriksiyon sendromu en sık nedendir (Örnek görüntü şekil 11 b2-3). Diğer nedenler arasında kortikal ven trombozu, infektif endokardite veya septik embolizme bağlı enfeksiyöz septik arteritis veya mikotik anevrizma, vaskülit ve hiperkoagülabilité sayılabilir (30). Kortikal subaraknoid kanamaların kronik dönemdeki görünümü kortikal yüzeyel siderozistir. Bu amiloid anjiyopatide lobar kanama rekürrensi için risk faktörü olmasının yanı sıra supratentorial alana sınırlı olması halinde tanıda da önemlidir (Şekil 12 a-d).



Şekil 11. Serebral amiloid anjiyopatide görüntüleme karakteristikleri

A: Amiloid anjiyopatide tipik CT: Edinburg kriteri: Parmakçı çıkıntılar (siyah ok) ve perihematomaal SAK (beyaz ok); B: Lobar kortikal kanama (siyah ok) ve perihematomaal SAK (beyaz ok, B1 CT, B2 SWI), karşı hemisferde akut konveksal SAK (kesikli beyaz ok, B2 SWI, B2 FLAIR).



Şekil 12. Serebral amiloid anjiopatide görüntüleme karakteristikleri

A: CT: Serebral amiloid anjiopatide subakut sağ temporal lobar kanama; B: FLAIR: Geçirilmiş sol frontal lobar kanama sekeli; C: SWI: Oksipital serebral mikrokanaama odakları ve sol temporal kortikal yüzeyel siderosis; D: SWI: Sekel frontal lobar kanama yanı sıra difüz denebilecek kortikal siderosis alanları.

Klinik

Intraserebral kanamalar genel olarak akut başlar. Ancak hastaların üçte ikisinde başlangıçtaki defisit çoğunlukla ilk 24 saat içinde kötüleşme veya bozulma gösterir. Başlangıçta maksimum defisit olma oranı üçte birdir. Hastalarda son gün içinde ateş veya viral enfeksiyon, son saat içinde aşırı kafein tüketimi, ağır (>25-kg) yük kaldırma, minör kafa travması, valsava ve ağır eforlu fizik aktivite gibi tetikleyiciler tespit edilebilir. Ama uykuda da görülebileceği unutulmamalıdır (31).

Klinik tablo hematomanın lokalizasyonu ve boyutu ile değişmektedir. Büyük boyutlu hematomların kliniği genel olarak birbirine benzer ve komaya varan bilinç düzeyi gerilemesi ve kafa içi basınç artışı sendromu (KİBAS) bulguları hakimdir. Büyük boyutlu intraserebral hematomlarda KİBAS ile ilgili klinik belirtiler daha erken ve sık olarak ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle ani baş ağrısı, bulantı, kusma ve bilinç kaybı ile fokal nörolojik defisitini ani ve maksimum derecede yerleşmesi intraserebral hematoma lehinedir. Lakin, tüm bu bulguların bir arada olması bile tanı ve iskemiden ayırım için görüntüleme gerekliliğini ortadan kaldırmaz.

Putaminokapsüller (lateral ganglionik) intraserebral hematomlar hacmi 80 cm³'ün üzerinde ise "büyük" olarak adlandırılmaktadır. Klinikte ani flask dens hemipleji ve duyu kaybını takiben dakikalardan saatlere kadar değişen bir zaman zarfında komaya gidiş ile karakterize oldukça fulminan bir seyir gösterirler. Daha sık görülen "klasik" formunda ise akut kontraterale hemipleji, hemihipoestezi ve homonim hemianopsi izlenmektedir. Motor defisitinin nedeni genel olarak internal kapsülün arka bacağına tutulmasıdır. Koma bu hastalarda beklenmez ama uykululuk sıkıdır. Bu lokalizasyonda hematoma boyutu 40 cm³ üzerinde ise tarafına göre afazi veya ihmal görülür. Boyut 10 cm³ altında ise pür motor hemiparezi, saf duysal defisit veya ataksik hemiparezi gibi laküner sendrom klinikleri görülebilir (32).

Talamus hematomlarının çapı 2 cm üzerinde ise akut hemipleji, hemihipoestezi ve vertikal bakış paralizisi gözlenir. Posterior komissür tutulumu nedeniyle gözler yukarı bakamaz ve primer pozisyonda aşağı içe deviasyon gösterir. Pupil miyotik ve ışık reaksiyonu zayıflamıştır. Bilinç seviyesi gerilemiş olabileceği gibi afazi ve ihmal bulunabilir. Talamus kanamalarında görülen afazi Broca tutuk afazisine benzer ve parafazi ile isimlendirme bozukluğu yanı sıra tekrarlama ve anlama fonksiyonlarının normal kalışı ile karakterizedir. Talamus hematomlarının çapı 2 cm'den daha az ise klinik tablo lokalizasyona göre değişmektedir. Kanama "posterolateral" yerleşimli ise kontraterale hemipleji ve hemihipoestezi ile karakterize sensorimotor strok; "medial" ise amnezi, konfüzyon, vertikal ve daha az olarak horizontal bakış paralizisi ile abuli; "anterolateral" yerleşimli ise hafif motor defisite ek olarak bellek ve dik-

kat bozukluğu ve son olarak da "dorsal" lokalizasyonlu ise ılımlı sensorimotor inme, apraksi, topografik amnezi ve bazı olgularda afazi görülür.

Kaudat hematomları mediale disseke olduğunda primer intraventriküler kanama veya anterior kommunikan arter anevrizması ruptürü sonucu gelişen subaraknoid kanamayı andıran klinik ve nörogörüntüleme bulgularına yol açabilir. Klinik olarak baş ağrısı, ense sertliği, bilinç düzeyi gerilemesi ve amnezi görülür. Posterolaterale yayılım gösteren daha büyük kaudat hematomlarda kontraterale hemipleji de görülebilir.

Lobar hematomlarda klinik hematoma frontal, parietal, temporal, insüler ve oksipital yerleşimine göre farklılık göstermektedir. Başlangıçta bilinç düzeyi gerilemesi derin hematomlara göre daha seyrek iken epileptik nöbet ve iskemik inmeyi andıran klinik tabloların görülmesi daha sıktır. Frontal lob lokalizasyonunda kanama superiora olduğunda kontraterale hemiparezi veya bacak monoparezisi, inferiora ise bilinç kaybı ile kontraterale horizontal bakış paralizisi ve önde olduğunda da abuli beklenir. Temporal lobar kanamaları dominant hemisferde ise akıcı, anlamının bozuk olduğu, anomik ve parafazik hatalarla karakterize Wernicke afazisi, sağ hemianopsi ve inferior kadranopsi görülür. Hemiparezi ve hemihipoestezi nadirdir. Nondominant temporal lob kanamasında akut konfüzyonel durum ile mediale yayılmış ise hemiparezi ve hemihipoestezi görülür. Parietal lob kanamalarında kontraterale hemihipoestezi ile bazen hemiparezi görülmektedir. Kanama lateral yerleşimli ise ek olarak homonim hemianopsi, afazi veya hemineglect eklenmektedir. Kanama mediale yayıldığında bilinç kaybı da görülecektir. Kanama posterior bölgede ise konstrüksiyonel apraksi, giyinme apraksisi ve hemi-inattention saptanabilir. Oksipital lob kanamaları medialde ise kontraterale homonim hemianopsi görülürken hemiparezi izlenmemektedir. Lateral oksipital lobar hematomlarda ise hiç fokal bulgu olmayabilir. Kanama geniş ise dezoryantasyon, ajitasyon ve dikkat azalması beklenir.

Serebellar hematomlar en sık superior serebellar pedinkülü takip eden superior serebellar arterin uzun perforatörlerinden köken almakta olup posterior yerleşimli baş ağrısı, vertigo ve panserebellar disfonksiyona yol açarlar. Klinikte ataksi, kusma, astazi ve abazi ve dismetri belirgindir. Serebellar kanamalarda klinik gidişi tahmin etmek oldukça zor olup stabil olan hastada bile dakikalar içinde beyin sapı basısı veya akut hidrocefali nedeniyle klinik kötüleşme olması az değildir.

Ponsta hipertansif kanamalar en sık paramedian veya hemisentral bölgede yerleşir. Paramedian pons hematomlarında koma, kuadrupleji, deserebrasyon rijiditesi ve yüz, farinks, dudak ile dilde kuvvetsizlik görülür. Ek olarak belirgin derecede miyotik

ama reaktif pupiller ("pin-point pupil"), solunumsal problemler ve disotonomik semptomlar çeşitli kombinasyonlarda yer alır. Bilateral horizontal göz hareketlerinin bozuk iken vertikal bakışların göreceli olarak korunmuş olması bu lokalizasyonu akla getirmelidir. Kanama sadece bazis pontiste ise "okuler bobbing" adı verilen oldukça özgün bir göz bulgusu görülür. Bazis pontis yerleşimli kanamaların mortalitesi oldukça yüksektir. Unilateral yerleşimli bazal ve bazotegmental pontin kanamalar ise genellikle küçük boyutlu ve iyi prognoludur. Laküner sendrom benzeri bulgulara veya çapraz hemiplejiye (ipsilateral kranial sinir ve kontrlatelateral uzun trakt bulguları) neden olurlar. Lateral tegmental pontin kanamalarında ise genellikle hemipleji görülmemekte bakış paralizisi gibi nöro-oftalmolojik bulgular ile kranial sinir disfonksiyonu tablodan yer almaktadır.

Prognoz tayini

Intraserebral kanama erken döneminde prognoz tahmini titizlikle yapılmalıdır. Ülkemizde kanuni olarak hiçbir hastada yaşamsal ve tıbbi desteğin kesilmesi söz konusu olmasa da ileri invazif ve riski yüksek kompleks girişimlerle ilgili karar alırken ve aile görüşmelerinde belirlenen prognozun doğruluk derecesi önem kazanır.

En önemli kötü prognoz göstergeleri intraserebral kanama hacminin yüksek oluşu, bilinç düzeyinin geri olması, ileri yaş ve kanın ventrikül içine geçişidir. Intraserebral hemorajide prognoz belirleme amacıyla çok sayıda skala üretilmiştir. Bunları ilki ve halen en fazla kullanılan "Hemphill" skoru olup içerdiği beş madde sırası ile i-Glasgow koma ölçeği (skor 3-4 ise "2"; 5-12 arasında ise "1", 13-15 arasında ise "0" verilir); ii-Intraserebral hematoma hacmi (30-cc'den büyük ise "1", daha küçük ise "0"); iii-intraventriküler kanama (Varsa "1", yok ise "0"); iv-Yaş (80 ve üzeri ise "1", 80'den az ise "0") ve v-infratentorial (beyin sapı veya serebellar yerleşimli ise "1", değil ise "0") şeklindedir. İlk ay içindeki ölüm oranı skor 0 ise %0; 1 ise %13, 2 ise %26, 3 ise %73, 4 ise %97 ve 5 ya da 6 ise %100 olarak belirtilmiştir (33).

Bazı çalışmalarda önemi olduğu gösterilmiş olan faktörler olarak antikoagülasyon, subaraknoid ekstansiyon, intraventriküler ekstansiyonun volümü ve CT'de pineal deplasmanı ile muayenede hemiparezi/pleji, afazi, yüksek NIHSS skoru olması, Glasgow koma skalasında motor ve göz puanlarının düşük olması ve kusma; metabolik ve fizyolojik olarak kabulde hiperglisemi olması, diyabet öyküsü bulunması, hastanedeki seyrinde hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı ve son 1 haftada alkol içilmiş olması sayılabilir. Klinik olarak komatöz lobar kanamada ekstansör postür veya pontomezensefalik reflekslerin kaybı varsa; komatöz lateral ganglionik kanamada hacim 60 cm³'den fazla ve hidrosefali eşlik ediyorsa; komatöz pons hematoma hipertemi ve taşikardi eklenmiş ise; komadaki pons hematoma hidrosefali varsa; serebellar kanamada okülocefalik refleks alınamıyorsa prognozu çok kötü olacağını söyleyebiliriz. Ancak öngörü ne kadar olumsuz olursa olsun özellikle intraserebral kanamanın ilk günlerinde "çok kesin" yargılardan uzak durulmalıdır.

Tedavi ve yönetim

Intraserebral hematoma ölüm riski iskemik inmelere göre daha yüksek olmasına rağmen kurtulan hastalarda fonksiyonel iyi sonuç oranı daha fazla olma eğilimindedir. Bu nedenle konvansiyonel tedavi ve genel bakım ilkelerinin eksiksiz uygulanması kritik öneme sahiptir.

Her intraserebral kanama olgusu nörolojik yoğun bakım ünitesinde izlenmelidir. Özellikle ilk 24 saat boyunca çok yakın nörolojik ve hemodinamik monitorizasyon ihtiyacı olup bu standart ancak nörolojik bakım ünitesi kapsamında sağlanabilmektedir. Hafif intraserebral kanamaların semi-invazif inme ünitelerinde de

izlenmesi mümkündür (34). Bu ünitelerde izlenen tüm intraserebral kanama olguları vital fonksiyonlar ve nörolojik durum açısından monitörize edilirler. Belirli aralıklarla yapılan nörolojik muayene, Glasgow koma skalası ve NIHSS skoru takibi yapılması gereken en azıdır.

Hava yolu yönetimi: Intraserebral kanamalarda solunumsal fonksiyonların monitörizasyonu ve hava yolunun korunması ile aspirasyonun önlenmesi kritiktir. Uyanıklığın gerilemiş olması ile aspirasyon riski, hipoksi, hiperkapni ve diğer pulmoner komplikasyonlar artmaktadır. Bilinç düzeyi gerilemesi olan büyük hacimli hematoma endotrakeal entübasyon ve takiben mekanik ventilasyon gereksinimi supratentorial kanamalarda %30 ve infratentorial kanamalarda yaklaşık %100 seviyesindedir. Bu nedenle endotrakeal entübasyon uygulaması protokolle olmalı ve acil uygulamalar engellenmelidir. Geniş hacimli intraserebral kanama veya obstrüktif hidrosefali olan hastalar ile akut dönemdeki tüm intraserebral hematoma olguların endotrakeal entübasyonunda kafa içi basınç artışının provakasyonu sorun olabilir. Bu nedenle anestetik premedikasyon uygulaması gerekir.

Mekanik ventilasyon: Intraserebral kanamalı olgularda mekanik ventilasyon uygulamasında maksimum hasta ventilatör uyumu, düşük basınç politikası (PEEP ve PIP) ve akciğer koruyucu ventilasyon prensiplerinin uygulanması önerilmektedir.

Glisemi ve vücut ısısı kontrolü: Intraserebral hematoma kan şekeri ve vücut ısısı kontrolü prognostiktir. Hiperglisemi ve ateş hızlıca düzeltilmeli ve kontrol altında tutulmalıdır (35). Intraserebral kanamayı takiben 72 saat içinde ateş hastaların %30-45'inde görülür. Intraventriküler kanama olanlarda daha siktir. Enfeksiyöz nedenler önemi korunmakla birlikte ventriküle açılmış, beyin sapı yerleşimli veya büyük hacimli hematoma olanlarda daha fazla olmak üzere nörojenik ateş de izlenebilir. Hiperglisemi ilk 72 saatte %60 görülür. Erken hiperpreksi ve hiperglisemi kötü prognozu işaret eder ve hematoma genişlemesi, KİBAS, erken nörolojik kötüleşme, uzun yoğun bakım ve hastane süreci ile artmış mortalite hızı ile beraberdir (2).

Bası yarısı oluşmasının engellenmesi: Bu amaçla yatak başı 30° yukarıda olmalıdır. Bu aynı zamanda aspirasyonun engellenmesi açısından da önemlidir. Hasta başı baş orta hatta olacak şekilde yatırılmalıdır. Planlı bası yarısı profilaksisi uygulanmalıdır.

Nütrisyon: Diğer inme ve yoğun bakım hastalarındaki klinik nütrisyon prensipleri geçerli olup ilk 24 saat içinde yutma fonksiyonları değerlendirilmeli ve en geç ilk 48 saat içinde tercihen enteral yolla nütrisyon başlanmalıdır.

Derin ven trombozu profilaksisi: Hemiplejik Intraserebral hematoma olgularda derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner tromboemboli (PTE) profilaksisi kritik ama zamanlaması netleşmemiş bir sorundur. Aralıklı pnömatik kompresyon bu amaçla her hastaya uygulanmalı ve varis çorabına tercih edilmelidir. DVT risk faktörleri yoğun ise rutin dozun yarısında unfraksiyone heparin veya düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) ikinci gün bitiminde ve hematoma boyutunun stabilize olduğu nörogörüntüleme de dökümant edilirdikten sonra başlanabilir. aPTT veya anti-FXa düzeyinin bu özel hasta grubunda profilaktik heparin uygulamasının etkinliğinin titrasyonu için (ama monitörizasyonu için değil) kullanılması mantıklıdır. DVT geliştikten sonra ise antikoagüle edilemeyen hastalarda daha fazla önem kazanmakla birlikte vena kava inferior filtresi bir seçenek olarak düşünülmelidir (34).

Kan basıncı yönetimi:

Akut intraserebral hematoma olguların çoğu başvuru esnasında hipertansiftir. Hipertansiyon varlığı daha fazla erken hematoma hacim artışı, nörolojik durumun kötüleşmesi, hastanede

ölüm ve fonksiyonel bağımlılık ile sağkalımla ilişkilendirilmiştir. Kan basıncının tedavi edilmesinin bu sonuçlara etkisi INTERACT2 (36) ve ATACH-2 (37) çalışmalarında incelenmiştir. ATACH-2'de intraserebral hematoma oluşmasından ortalama 3 saat ve INTERACT2'de dört saat sonra anti-hipertansif tedavi başlanmıştır. İki çalışmada da kan basıncı kontrolüne ne kadar erken ulaşırsa sonuçların o kadar olumlu etkileyeceği saptanmıştır. Bu veri temelinde intraserebral hematoma akut dönemde etkili anti-hipertansif tedavi uygulayarak kan basıncının normalize edilmesi gerekir. Sistolik kan basıncı üst limiti 60 yaş üzerinde 150 mmHg, 60 yaş altında 140 mmHg ve diastolik kan basıncı ise her iki yaş grubu için 90 mmHg olarak alınmaktadır. Kısaca akut intraserebral hematoma olgularında hastaneye varışın ilk saati içinde tansiyon değeri bu değerlerin altına indirilmeli ve o seviyede (sistolik 140-130 mmHg arası) tutulmalıdır. Tansiyonun 130 mmHg altına düşürülmesinin ise bazı olumsuz sonuçları olabileceği bildirilmiştir (34).

Intraserebral kanamaların akut döneminde izlenen yüksek kan basıncının zaten kendiliğinden düşeceği, kronik hipertansif hastalarda otoregülasyon alt limitinin yükseldiği ve agresif kan basıncı düşürülmesi ile serebral kan akımının azaltılacağı ve zaten nörolojik defisit asıl sebebinin perihematoma kan akımı azalması olduğu ve otoregülasyon kapasitesi bozukluğu nedeniyle kan basıncına bağımlı hale gelmiş bu bölgede iskeminin indüklenileceği iddia edilirdi. Bunlar doğru değildir. Perihematoma bölgesinde SPECT çalışmalarında tespit edilmiş olan serebral kan akımı azalmasının oligemi olduğu ve muhtemelen mitokondriyel disfonksiyona bağlı primer metabolik depresyona sekonder olduğu ortaya konulmuştur. Bu bölgede serebral kan akımı (SKA) azalmış iken serebral kan volumu (SKV) normal, oksijen ekstraksiyon fraksiyonu (OEF) normal veya azalmış olup serebral O₂ metabolizması hızı (CMRO₂) belirgin derecede düşüktür. Yani, perihematoma iskemik penumbra diye bir şey yoktur. İskemik penumbra SKA azalmış, SKV normal, OEF artmış ve CMRO₂ sabit olmalı idi. Diğer taraftan çok sayıda çalışmada çok farklı yöntemler kullanılarak perihematoma serebrovasküler reaktivite ve otoregülasyonun intakt olduğu ortaya konulmuştur. Diğer bir deyişle farmakolojik kan basıncı azaltımı ile perihematoma SKA'ında daha fazla artma veya azalma olması beklenmez (38, 39). Bu tespiti destekleyen diğer bir bulgu ADAPT-ICH çalışmasında kan basıncı değerinin hızla 150-mmHg altına indirilmesi ile perihematoma alanda CT perfüzyon ile SKA değişikliği izlenmemiş olmasıdır (40).

Kan basıncının erken dönemde kontrol altında tutulması erken hematoma büyümesini azaltabilir.(41, 42) Erken kontrol ve takip eden bir hafta boyunca bunun devam ettirilmesi klinik sonuçları iyileştirir. Ancak unutulmamalı ki kan basıncının yüksek seyretmesi veya bariz fluktuasyon göstermesi genellikle prognozun kötüleşmesine sebep olur. Kullanılacak olan antihipertansif ajanın niteliği de önemlidir. Örneğin hipertansif inmelere ambulans transdermal nitrogliserin kullanılan RIGHT-2 çalışmasının hastalarının %13'ünün oluşturduğu 145 hematoma olguda herhangi bir fayda tespit edilmemiştir. Bu nitrogliserinin vazodilatasyon ve trombosit fonksiyonlarına olan etkileri ile açıklanmıştır (43).

Intraserebral kanamaların akut döneminde intravenöz ve kısa etki süresine sahip betablokerler ve nikardipin gibi anti-hipertansif ilaçlar tercih edilmelidir. Oral veya sublingual uygulamaların intraserebral kanamalarda bu zaman diliminde yeri yoktur. Anti-hipertansif tedavi indüksiyon fazında 5 dakikada bir, diğer dönemlerde ise en seyrek 15 dakikada bir nörolojik muayene ile klinik takip altında uygulanmalıdır. Ortalama kan basıncının çok aşırı ve kontrolsüz şekilde düşmesine izin verilmemelidir. Gerektiği hallerde intra-arteriyel olarak kan basıncı monitörizasyonu yapılmalıdır ancak rutin değildir (34).

Intravenöz anti-hipertansif tedavi amacıyla yurt dışında Clevidipine, Enalaprilat, Labetalol veya Fenoldopam gibi daha fazla ve farklı seçenekler bulunmakla birlikte ülkemiz için şu ilaçların kullanımı önerilebilir:

Metoprolol (Beloc® 5mg/5ml ampül) 5 ila 15 mg arasındaki dozlarda ve dakikada 1 mg hızında olacak şekilde intravenöz puşe ile verilebilir.

Esmolol (Örnek preparat Brevibloc premix® 10mg/cc,) selektif-b1-bloker olup etki süresi yaklaşık 30-dakika kadardır. Etkisi hemen başlar. Bir dakikadan uzun sürede 500 mg/kg yükleme bolusu takiben 50-100 mg/kg/dakika olarak idame edilir. Beşinci dakikada hedefe varılamamışsa bolus tekrarlanır ve idame dozu 50 mg/kg/dakika daha artırılır. Maksimum dozu 300 mg/kg/dakika- dır. Beklenen yan etkisi bradikardi olup yaşlı ve KİBAS'ta sorun teşkil edebilir. Ancak akut miyokard infarktüsü varsa kontrendike değildir.

Nikardipin (Örnek Ninax® 25 mg/10 ml İV) dihidropiridin grubu kısa etkili kalsiyum kanal blokeridir. 5 mg/saat dozunda başlanmalı ve ilk 15 dakikada hedef kan basıncına ulaşılamazsa hedef basınca veya maksimum doz olan 15 miligram/saat ulaşana dek her 15 dakikada dozu 2.5 miligram/saat artırmalıdır.

Akut akciğer ödemi olanlarda mantıklı bir seçenek olan Furosemid (Lasix® 20mg/2cc) 20-80 mg arasında intravenöz puşe olarak kullanılabilir.

Son seçenekler olarak da KİBAS yok ise Nitrogliserin 5-100 mg/dak intravenöz infüzyon ile verilebilir. Son yıllarda kontrolsüz hipertansiyonda etkin bir seçenek olan Sodyum-Nitroprussid (0.25-5 mg/kg/dak olarak verildi) ülkemizde piyasada bulunmamaktadır.

Kafa içi basınç artışı yönetimi: İntraserebral kanamada KİBAS tedavisi diğer durumlardan major farklılık göstermez. İlk yapılması gereken kafa içi basınç artışı krizlerinin engellenmesi olacaktır. Bu amaçla ateş, hipoksi, hipertansiyon, epileptik nöbet, intratorasik basınç artışı, ağrı, psikojenik ve fiziksel stres ile hiponatremi monitörize edilip önlenmelidir. Kafa içi basıncı monitörizasyonu klinik olarak KİBAS şüphesi olduğunda; Glasgow koma skoru 9 veya altında ise; belirgin kitle etkisi, herniasyon ve hidro-sefali varsa uygulanabilir ama rutin değildir (34). Monitörizasyonun mortaliteyi azaltsa da fonksiyonel sonuçlar üzerinde anlamlı yararı olmadığı düşünülebilir (44). Yatak başının en az 30 derece yüksek olması, kafanın nötral öne bakar pozisyonda tutulması, endotrakeal tüp bağları dahil boynun serbest olmasına dikkat edilmelidir (35).

%20 Mannitol infüzyonu herniasyon şüphesi varsa yol açacağı akut vazokonstriksiyon nedeni ile herniasyona yol açan itici vektörün yönünü değiştirerek tabloyu geriletebileceği ya da döndürebileceği için kullanılır. Herniasyon dışında da kafa içi basınç artışı azaltmak için de mannitol kullanımı önerilebilir. %20 Mannitol 0.5-1 gr/kg dozunda 30 dakikalık intravenöz infüzyon ile verilir ve takiben 3-6 saatte bir 0.25-0.5 gr/kg olarak idame edilir. Tedavi etkinliği ve hiperosmolarite nedeniyle renal hasarı önleyebilmek amacıyla kan osmolarite (310-320 mOsm/kg arası olmalı) ve osmolar gap (ölçülen-hesaplanan osmolariteler arası fark olup 10'dan az olmalı) takibi mantıklıdır.

Hipertonik sodyum klorür %3'den %23,4'e kadar değişen konsantrasyonlarda kullanılabilir. Hedeflenen sodyum konsantrasyonuna göre sodyum defisiti hesaplanarak 24 saatlik infüzyon hızı belirlenir. %3 NaCl için uygulama hızı saatte 1,2-2,4 cc/kg vücut ağırlığı olduğunda Na⁺ düzeyi saatte 1-2mEq/L yükselmesi beklenir. Uygulama esnasında en seyrek altı saatte bir sodyum, elektro-

litler ve osmolarite bakılmalıdır. Hipertonik sodyum klorür manitol tercih edilmelidir. Genellikle sodyum değeri 145-155 arasına hedeflenmekle birlikte semptom statusuna göre tedavinin titre edilmesi gerektiği ve serum düzey/osmolarite takibin yan etkileri öleme açısından değeri olduğu düşünülmalıdır (45).

Hiperventilasyon geçici etkisi nedeniyle ancak operasyona (hematom evakuasyonu ve/veya dekompresyon) hazırlanan hastalarda ve bazen de otoregülatuar kapasitenin durumunu ortaya koyabilmek için kullanılır.

Steroid uygulamasının nontümöral olgular dışında gösterilmiş bir yararı yoktur.

KİBAS gelişen hastalarda etkin analjezi (morfin, fentanyl) ve sedasyon (propofol, midazolam, vs) sağlanmalı ve gerekirse nöromusküler paralizisi (vecuronium, pancuronium, vs) uygulanmalıdır. Bu ajanların doz ve uygulama şekilleri intraserebral kanama olgularında değişmez (45).

Epileptik nöbet profilaksi ve tedavisi: Bazı hekimler intraserebral hematom hastalarında lobar yerleşimde daha belirgin olarak epileptik nöbet sıklığı artmış olduğu için kısa süreli (1-3 ay) profilaktik anti-epileptik ilaç uygulamasına başvurulabilmektedir. İntraserebral hematolarda nonkonvülfiz status epileptikus sıklığı da oldukça fazla olduğu için en azından nedeni tespit edilememiş bilinç düzeyi gerilemesi olan olgularda elektroensefalografik monitörizasyon ilk 3 gün için önerilebilir. Sadece klinik veya EEG ile tespit edilmiş nöbetler tedavi edilmeli ve profilaktik olarak anti-epileptik kullanımından kaçınılmalıdır (2, 34, 35). Anti-epileptiklerin intraserebral kanama hastalarında profilaktik kullanımı konusunda randomize kontrollü bir veri yoktur. Ancak yapılan meta-analizlerde nöbet riski ve mortalite açısından avantajı olmadığı, buna karşın fonksiyonel sonuçların olumsuz etkilendiği bilgisi not edilmelidir (46).

Serebral amiloid anjiopatide görülen "Geçici Fokal Nörolojik Epizot"ların tanı ve tedavisi: Serebral amiloid anjiopatide göreceli olan tipik ve klinik olarak önemli bir prezentasyon modu 'amiloid spel' de denilen "geçici fokal nörolojik epizot" ataklarıdır. Sık görülen şeklinde rekürren, kısa süreli, dakikalar içinde komşu vücut kısımlarına yayılıcı tarzı olan ve stereotipik kuvvetsizlik, uyuma, karıncalanma gibi fokal kortikal bulgular tarif edilir. Hem görsel aura veya jerk atımları gibi "pozitif" hem de görme kaybı, monoparezi ve afazi gibi "negatif" bulgularla karakterize olabilmektedir. Amiloid anjiopatide görülme sıklığı %15-20 civarındadır. Kortikal siderozis olan hastalarda %50'ye kadar çıkabilen artmış sıklığı vardır. Ayrıca geçici fokal nörolojik epizot tarif eden hastalarda kanama ve tekrar kanama riski artmıştır.

Bu atakların altında yatan mekanizma için kortikal yayılan depresyon önerilmiştir. Bilinen epileptik veya iskemik olmadıklarıdır. Ama bu olasılıklar ekarte edilmelidir. Bu hastaların TIA zannedilerek antiagregan / antikoagülan başlanması veya uzun süreli anti-epileptik ilaçlar tedavisi risklidir. Migrenöz fenomene benzediği için sık tekrarlayıp dinmeyen ve ağır seyreden hastalarda bu grup ilaçlar (Topiramet, levetirasetam) kısa süreli denenebilir.

Hemostatik tedavi

Varfarin almakta iken oluşan intraserebral kanamalarda hedef INR'yi hızla 1,3'ün altına indirmektir. Bu ne kadar hızlı yapılırsa sonuçlar o kadar iyi olacaktır, bu nedenle test sonuçları beklenmeden tedaviye geçilir. Bu bağlamda hasta başında INR metre faydalı olabilir. Varfarin etkisinin geri çevrimi için K-vitamini 10 mg (maksimum dakikada 1mg hızında) intravenöz olarak uygulanır. Subkutan uygulama (5-20 mg) daha yavaş etki göstermekle birlikte daha güvenlidir. Çünkü intravenöz uygulamada anafaksi riski 10bin uygulamada 3 (%95 güven aralığı 0,04-11/10bin doz) seviyesindedir. Vitamin-K en erken 6. saate doğru ama sıklıkla 24 saat

çinde etki gösterir. Bu nedenle hematom ekspansiyon zamanında etkili INR normalizasyonu tek başına vitamin-K uygulaması ile elde olunamaz. Dolayısıyla bu dönemde faktör replasmanı ile kombine edilmelidir. Bu amaçla tercih edilmesi gereken 4-faktörlü protrombin kompleks konsantreleri (4-PCC) olup önerilen doz 30-50 U/kg'dır. INR<2 ise 10-20 U/kg yeterli olabilir.(34) PCC potansı içerdiği faktör-9 miktarına göre belirlenir. Ülkemizde 3 faktörlü PCC bulunmamaktadır. Dört faktörlü (Faktör 2,7,9 ve 10) PCC'lerde faktör-7 standart [Cofact®, Kaskadil® gibi] veya aktive [Feiba® gibi] olabilir.

PCC temin edilemez ise taze donmuş plazma (TDP) verilebilir. TDP tüm plazma faktörlerini "non-konsantre" olarak içermektedir. Bu nedenle TDP'nin yeterli INR normalizasyonu yapan miktarı oldukça yüksek kalmaktadır. 1mL/kg TDP ile faktör düzeyi takriben 1-2 IU/dL artar. Faktör-7 dışında standardize olmadığı için INR'yi 1.4 altına indiren taze donmuş plazma miktarı oldukça değişkendir (800-3500 mL arası; 1 ünite yaklaşık 200 mL). Genellikle doz 15 (veya en az 10) mL/kg olup, tamamı 90 dakikada infüze edilmelidir. Bu yüksek intravenöz volüm bir çok İntraserebral kanama hastasında hemodinamik yönden güvenli bulunmayabilir. Ayrıca taze donmuş plazma verilmesi için kros ve eritme gerektiği de unutulmamalıdır. Hızlı ve etkin tedavi olarak daima 4-PCC tercih edilmelidir.

Varfarine bağlı intraserebral kanama hastasında replasmanı takiben 4 saat sonra INR tekrarı yapılmalıdır. Bu ikinci INR 1,3 üzerinde kalmış ise ikinci dozlar verilmelidir. Sekizinci saatte INR hala 1,3'ün altına inmemiş ise hastada yaygın intravasküler koagülasyon (DİK) olup olmadığı araştırılmalıdır. INR 1,3 altında ise günde dört kez bakılarak monitörize edilmeli ve gerektiğinde PCC tekrarlanmalıdır.

Trombolitik kullanımı ile ilişkili intraserebral kanamalarda sistemik defibrinasyonun düzeltilmesi gerekir. Bu amaçla fibrinojen düzeyi ölçülmeli ve 100 (150) mg/dL altında ise 10 U (0,15 U/kg) kriyopresipitat IV verilmelidir. Bu suretle fibrinojen düzeyinin 50-70 mg/dL kadar artması beklenir. 1 saat sonra düzey hala 100 mg/dL altında ise aynı dozun tekrarlanması önerilir. Fibrinojen preparatının (Hemocomplettanâ) 1 gram olarak verilmesi alternatiftir. Antifibrinolitik ajan olarak ülkemizde traneksamik asit (Traneksaminâ) ve yurt dışında epsilon amino kaproik asit (Amicarâ) vardır. Traneksamik asit 1 gram 10 dakikada IV olarak yüklenir ve takiben 1 gram 8 saatlik infüzyon ile devam edilir. Amicar 5 gram olarak 15-30 dakikada IV infüzyon ile verilir. Masif kanamalarda Amicar'ın 250 cc SF içinde 10 gram şeklinde 1 saatlik infüzyonla verilmesi önerilir. Ek olarak en az 4 ünite eritrosit süspansiyonu ve 4 ünite trombosit kombine olarak verilmelidir. TDP, Vitamin-K ve 4-PCC yeri yoktur.

Heparin alan hastada intraserebral kanama oluşmuş ise protamin sülfat (5000 IU/5mL) son 4 saatteki heparin dozunun yarısına göre verilecek miktarı hesaplanarak yavaş intravenöz infüzyon ile uygulanır. Doz fazla olursa GP1b-vWF reseptör blokeri olduğu için trombosit agregasyonu azalır. Heparin rebound'unun tespit edilmesi için 90 dakika sonra aPTT bakılmalı ve yüksek doz ilkinin yarısı olarak tekrarlanmalıdır. Yüksek dozlarda ve hızlı verilirse bronkokonstriksiyon ve hipotansiyona yol açabilir. Protamin en hızlı 20 mg/dakika olarak (maksimum 50 mg/10 dakikada) verilir. Bu nedenle bazı doktorlar bilimsel temeli olmasa da başta 1-cc test dozu vermektedirler. NPH-insülin alanlarda anafaksi %1 oranında olması bunun irrasyonel nedenlerindedir.

Düşük molekül ağırlıklı heparinlerde (DMAH) protamin sülfat %60 seviyesinde inhibisyon yapabilmektedir. 1 mg'ı 100ü anti-FXa nötralize eder ve son 8 saat içinde verilen DMAH dozu dikkate alınır. Protaminin yarı ömrü kısa olduğu için tekrar edilmesi ge-

rekebilir. Protamin sülfat Fundoparinix alanlarda görülen kanamalarda etili değildir.

Doğrudan faktör Xa inhibitörü (Apiksaban, Rivaroksaban, Edoksaban) ile ilişkili spontan intrakranial kanamalarda olan hastalarda Andexanet alfa antikoagülan etkinin düzeltilmesi için mantıklıdır (47). Ek olarak 4-PCC verilir. Dabigatran ile ilişkili spontan intraserebral kanamalarda idarucizumab hemostatik etkinin düzeltilmesi için kullanılır (48). Sadece aktive F7 içeren 4-PCC (Faiba® gibi) kullanımı faydalıdır. Renal replasman tedavisi ile dabi-gatran ilaç düzeyi azaltılabilir. NOAK alımını takip eden ilk 2 saat içinde ise emilimi engellemek için aktif kömür uygulanması ilaçların emilimi azaltıp faydalı olma potansiyeli taşır.

Aspirin ve klopidogrel gibi antiagregan ilaç kullanımı ile ilişkili kanamalarda 1 doz olarak 6 ünite Trombosit süspansiyonu uygulanmaktadır. Trombosit fonksiyon bozukluğu varsa Desmopressin (Minirin®, 4 µg/mL) 0,3 µg/kg (maksimum 20 µg) IV kullanılır (49). Ancak, PATCH çalışmasında trombosit konsantrasiyonu Aspirin (± Dipyridamol) alan hastalara 1 ünite (5 donör trombosit süspansiyonuna denk) ve klopidogrel alanlara da 2 ünite olarak uygulanmış ve üçüncü ay bağımlılık ve ölüm oranlarında 2 kat kadar artışa yol açmıştır. Dolayısıyla pre-operatif hazırlık haricinde antiplatelet ilişkili kanamalarda trombosit solüsyonları tercih edilmemektedir (34, 50). Ancak PATCH çalışmasında sadece 5 klopidogrel alan hasta olduğu için sonuçlar olasılıkla Aspirin için geçerli olacaktır. Ticagrelor'un etkisi ise trombosit replasmanı ile çevrilemez (34).

Herhangi bir hemostatik bozukluğu olmayan hastalarda da hemostatik tedavilerin etkisi randomize kontrollü çalışmalarda incelenmiştir. Özet olarak hematom büyümesinde bir dereceye kadar sınırlandırma sağlayabilmekle birlikte mortalite ve bağımlılık oranlarında avantaj sağlamazlar.

FAST çalışmasında hem aktive faktör-7 özellikle 80 µg/kg dozunda hematom genişlemesinde anlamlı (3,8 cc daha az, genişleme plaseboda %26 iken Novoseven® ile %11) azalma sağlansa da üçüncü ay kötü sonlanımda (modifiye Rankin 5-6) hiçbir avantaj sağlamamıştır. Ek olarak arteriyel trombotik olaylarda artış görülmüştür (%9'a %4) (51). Sadece spot işareti pozitif olan intraserebral kanama olgularında yaklaşık ilk 3 saat için 80 µg/kg dozunda aktive faktör-7 kullanılan SPOTLIGHT ve SPOT-HT çalışmalarının ortak analizinde median hematom volüm artışı açısından bir fark saptanmamıştır (2,5 cc'ye 2,6 cc). Üçüncü ay mortalite ve fonksiyonel kayıp olan hasta sayısı da azalmamıştır (52).

TICH-2 çalışmasında Traneksamik asit ilk 8 saat içinde 1 gram bolus ve takiben 8 saatte 1 gram daha infüzyon ile verilmiş ve üçüncü ay fonksiyonel sonuçlara olumlu etki saptanmamıştır. İlk 7 gün içinde ölüm oranı Traneksamik asit grubunda hafif derece azalmış (%9'a %11) ve hematom 1,37 cc daha az genişlemiştir (hematom büyümesi %25'e %29) (53). Spot işareti olan olgularda yapılan STOP-AUST çalışmasında aynı dozda Traneksamik asit ilk 4,5 saat içinde uygulanmış ve herhangi bir yarar saptanmamıştır (54).

Cerrahi tedavi

Temelinin genellikle belirleyici randomize çift kör çalışmalarından çok küçük ölçekli randomize çalışmalar ile bunların meta-analizi ve büyük kohortlara dayandığı notunu düşerek intraserebral hematoma tedavisinde cerrahi yöntemlerin uzun yıllardır kullanılmakta olduğunu söyleyebiliriz (2, 34).

Pons hematoma tedavisinde cerrahi genel olarak yararlı değildir.

Tersine serebellar kanamalarda cerrahi hayat kurtarıcı olması yanı sıra sıklıkla daha iyi nörolojik prognoz da sağladığı için uygulanmıştır. Beyin sapsı basısı, dördüncü ventrikül veya bazal sis-

ternalının obliterasyonu, klinik obstrüktif hidrosefali veya nörolojik kötüleşme olan büyük serebellar hematoma tedavisinde EVD ve dekompresyon ile birlikte veya değil hematom evakuasyonu uygulanır. Komatöz olup hidrosefalisi olmayan veya hidrosefali olup EVD sonrası düzelmeyen hastalarda genellikle cerrahi önerilmez (55). Akut serebellar hematom olgularında kötüleşme veya beklenmeden operasyon yapılması için volüm limiti net değildir. Rehberlerde 15cc ile 40 cc arasında rakamlar verilmektedir (34, 56). Stabil olgularda 12-15 cc altında volümü olan serebellar hematoma tedavisinde cerrahi ile daha iyi fonksiyonel sonuç elde edilme oranı azalmaktadır (56). Randomize kontrollü çalışma ihtiyacı vardır (57).

Supratentorial intraserebral kanamalarda cerrahi için hastanın yaşı, hematomun yerleşim yeri, tarafı, boyutu, altta yatan mekanizma, nörolojik muayene bulguları ve sistemik komplikasyonları ile komorbiditeler karar verme sürecinde önemlidir (2).

Lateral ganglionik ve talamik hematom cerrahisinde stereotaksik veya endoskopik yöntemler kraniyotomiye tercih edilir. Uygulama genel olarak hayat kurtarıcı olmakla birlikte özellikle açık (kraniyotomik) hematom evakuasyonu tercih edilmiş ise nörolojik defisit genellikle operasyon sonrası düzelmemektedir. Bu lokalizasyondaki intraserebral kanamalarda ağır defisitli ve somnole hastalar ile herniasyon belirtileri saptananlarda hematom büyüklüğü 20-cc ile 80-cc arasında ise cerrahi düşünülmelidir. MISTIE-III çalışmasında 30-cc üzerinde hacmi olan Glasgow koma skoru 5-12 arasındaki stabil (6-72 saat arasında) hastalarda minimal invazif cerrahi ile birlikte 9 doz 1-gram tPA uygulaması yapılmış ve tedavi sonunda hacmin 15-cc'nin altına düşürülebildiği hastalarda mortalite azaltılmıştır. Ama birinci yıl sonunda modifiye Rankin skoru ile ölçülen fonksiyonel sonlanım açısından bir avantaj elde edilememiştir (58).

Lobar veya subkortikal hematoma tedavisinde ise kraniyotomi ile hematom evakuasyonu uygulaması yaygındır. Özellikle kötüleşen hastalarda bu yöntemde cerrahi hasar az olup, erken uygulama ile mortalite yanı sıra morbidite de azaltılabileceği belirtilmektedir (34). Gençlerde bu lokalizasyonda vasküler malformasyon fazla olduğu ve cerrahi planı etkileyeceği için arteriovenöz malformasyon veya kavernom ekarte edildikten sonra operasyon yapılmalıdır.

Eski inanişin tersine yaşlılarda lobar hematom cerrahisi daha çok komplikasyona yol açmaz. Bu yaş grubunda sık görülen amiloid anjiyopati varlığında intra-operatif olarak hemostaz sorunları ve takipte de kanama rekürensisi diğer hastalardan daha farklı değildir. Bilinç düzeyi gerilemesi olan (Glasgow koma skoru 9-12 arasında iken izlemde azalan) ve kanaması yüzeysel (korteksten 1-cm derinde kan mevcut ise) olan hastalarda kraniyotomik hematom evakuasyonunun yararlı olabileceği yönündeki deliller bu hastalarda cerrahinin düşünülmesini vurgulamaktadır. Bu önermelerin temeli STICH-1 (59) ve STICH-2 (60) çalışmalarına dayanır. Her iki çalışmada da randomizasyon tedavi eden hastane özelinde beyin cerrahi ve nörologların yaptığı ilk değerlendirmede her iki tedavinin fark etmeyeceği öngörülen hastalara uygulanmıştır. Yani geleneksel cerrahi endikasyonu olmayan hastalar randomize edilmiştir.

Supratentoryal geniş (Genellikle > 30 cc) ve komatöz (Glasgow koma skoru 8 ve altı) intraserebral kanamalarda belirgin orta hat şifti olan veya kafa için basınç artışı medikal tedaviye refrakter olan olgularda hematom evakuasyonu ile birlikte veya tek başına dekompresif cerrahi hayat kurtarıcı olabilir. Ancak bu uygulamanın fonksiyonel sonuçlara olumlu yansımaları net olarak döküman- te edilememiştir (34). Ayrıca zamanlama ve ideal kraniyotomi boyutu çalışılmamış olup iskemik inmeden ikame edilmiştir.

Intraserebral kanamada hidrosefali gelişmiş ise eksternal ventriküler drenaj (EVD) uygulanması gündeme gelebilir. Bu şekilde kafa içi basıncının ölçüm ve kontrolü sağlanabilir. Ancak EVD'nin hidrosefali ve nörolojik duruma olumlu etkisi minimaldir. Katererin pıhtı ile tıkanması, EVD ile ilişkili ventrikülit ve menenjit seyrek olmayan komplikasyonlardır. Serebellar, talamik ve kaudat yerleşimli intraserebral kanamalarda EVD daha çok kullanılmaktadır. Önemli bir nokta olarak serebellar hematolarda akut hidrosefali gelişmiş ise EVD ile yukarı doğru herniasyon sorun olabilir, bu nedenle tek başına EVD tavsiye edilmemelidir. EVD sonrası hastanın klinik durumunda iyileşme (örneğin Glasgow koma skoru yükselmesi gibi) olursa hasta mutlaka nihai cerrahi açısından değerlendirilmelidir.

CLEAR-III çalışmasında 30-cc altındaki ventrikül açılmış parenkimal kanamalarda ventriküler obstrüksiyon nedeniyle EVD takıldıktan sonra 12 doza kadar 3x1-mg olarak ventrikül içine tPA uygulamasının etkisi araştırılmıştır. Sonuç olarak altıncı ayda mortalite azalımı sağlanabilmiş olsa da modifiye Rankin skoru 5 olan hasta sayısının artışı nedeniyle uygulama avantajlı görülmemiştir (61).

Özetle intraserebral kanamalarda cerrahi endikasyonunun değerlendirilmesi için pratik olarak her durumda nöroşirurji konsültasyonu yapılmalıdır. Kraniotomi ve hematoma evakuasyonu, dekompresyon, endoskopik ve stereotaksik ya da görüntüleme kılavuzluğunda minimal invazif yöntemlerle hematoma boşaltılması, intrahematoma litik tedavi, eksternal ventriküler drenaj gibi çok çeşitli yöntemler uygulanabilir (2, 34).

Intraserebral geçirmiş hastada sekonder profilaksi

Intraserebral kanama sonrası tekrar intraserebral kanama geçirme riski yıllık %1,2-3 arasındadır. Bu ilk yıl içinde daha fazla olup zamanla stabilize olmaktadır. Ancak bireysel bazda riskin tahmini değişkenlik nedeniyle kolay değildir. Konunun önemi bu hastalarda ateroskleroz risk faktörü ve kardiyovasküler hastalıkların da sık olması sebebiyle antikoagülasyon veya antiagregan tedavi gerekmesi halinde oluşacak olan serebral kanama riskinin dikkate alınmasını da içerir.

Serebral amiloid anjiyopatiye bağlı kanamalarda rekürrens riski hipertansif kanamalardan daha yüksektir. Serebral amiloid anjiyopatide hastalığın ağırlığını işaret eden rekürrens lobar kanama, serebral mikrokanaama sayısının yüksek oluşu ve kortikal yerleşimi, kortikal süperfisyal siderozis bulunması ve yaygın olması ile apolipoprotein E epsilon 3 genotipi olmaması artmış rekürrens riskini işaret eder.

Etkili kan basıncı kontrolü tüm intraserebral kanamalı hastalarda tekrarlanmanın engellenmesi için önemli bir faktördür. PROGRESS çalışmasında intraserebral kanama geçirmiş hastalarda perindopril ve indapamid kombinasyonu ile 5 yıl takipte kan basıncında ortalama 10,8/4,4 mmHg düşüş sağlanması major vasküler olay göreceli riski %42 azaltılmıştır (62). Hedef kan basıncı değeri 130/80 mmHg ve altı olmalıdır (34).

Intraserebral kanama geçirmiş hastada yüksek tromboemboli emboli veya kardiyovasküler olay riski varsa antiagregan ve antikoagülan ilaçlara başlanması gerekebilir. RESTART çalışmasında intraserebral kanama geçirmiş hastalarda median 76 gün sonra başlanan antiagregan tedavi ile kanama rekürrensinde artış olmaksızın major vasküler olaylar azaltılmıştır (63). Atrial fibrilasyon olgularında intraserebral kanama sonrası 2 aydan sonra antikoagülan tedavi başlanabilir. Bu hastalarda varfarine göre NOAK seçimi mantıklı olabilir. Antikoagüle olamayacak hastalarda sol atrial apandiks kapatılması alternatifidir. Ancak kanamayı takiben daha erken dönemde akut pulmoner tromboemboli, mekanik kalp kapığı veya intrakardiyak tromboz gibi yüksek riskli durumlar nede-

niyle antikoagülan kullanımı gündeme gelirse mevcut hematoma genişleme ve rekürrens riski hesaba katılmalıdır. Ancak pratik olarak hematoma boyutları nörogörüntüleme stabil olmadan antikoagülan ajan verilmemelidir.

SPARCL çalışmasında 80-mg atorvastatin kullanılan inme ve TIA hastalarında 5 yıllık izlemde inme ve diğer iskemik kardiyovasküler olaylarda anlamlı azalma sağlanmış olmakla birlikte hemorajik inme sıklığında artış (%2,3'e %1,4) dikkati çekmiştir (64). TST çalışmasında düşük LDL düzeyi ile intraserebral kanama arasında bağlantı tespit edilmedi (65). Yine de non-amiloid tipte intraserebral kanama geçirmiş hastada statin başlanması gerekirse özellikle 75 yaş üzeri grupta hidrofilik ve orta intensitede statinler (Rosuvastatin 5-10mg ve Pravastatin 40-mg) tercih edilebilir. Amiloid tipinde intraserebral kanama geçirenlerde diyet ve yaşam tarzı değişikliklerine önerilerine daha sıkı uymak, ezetimid, niacin ve PCSK9i grubu ilaçları daha erken başlamak düşünülmelidir (66). Intraserebral kanama geçirmemiş kişilerde uzun süreli (>5 yıl) statin kullanımı ile risk artışı değil aksine azalış yönünde deliller daha çoklukla elde edilmiştir (66-68).

Intraserebral kanama olgularında non-steroid anti-inflamatuar ilaçları kullanımından kaçınmak gerekir. Orta ve ağır depresyon durumunda ise selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) kanama riskinde minimal bir artış yapabilecekleri bildirilmiş olsa da kullanılabilirler (34).

Kortikal subaraknoid kanama ile prezente olan serebral amiloid anjiyopati hastalarında takipte intraserebral kanama (Yıllık risk %13, risk artışı 8,5 kat) ve rekürrens kortikal SAK (Yıllık risk %11, risk artışı 3,5 kat) riski artar. İkisinden biri için yıllık risk yaklaşık %22 dolayındadır. Yıllık iskemik inme riski %5 ve mortalite %8 olup yaş grubuna göre anlamlı farklılık göstermemektedir. Bu veriler bu hastalarda kan basıncı kontrolü ve libere antikoagülan / antiagregan etkili ilaçlardan kaçınmanın öneminin altını çizer (69).

Intraserebral kanama geçirmiş olguda bütüncül vasküler sağlık kapsamında sağlıklı diyet uygulaması, günlük tuz miktarının azaltılması, sigara ve alkol içmemek ve düzenli fizik egzersiz yapılması faydalıdır (34).

SUBARAKNOİD KANAMA

Subaraknoid kanama (SAK) görülme sıklığı iskemik inme ve intraserebral kanamalara göre daha seyrek. Tüm inmelerin yaklaşık yirmide biri kadarını oluşturmaktadır. Ortalama insidansı yüz binde 10-20 arasındadır (70). Ancak, göreceli olarak daha genç yaşlarda görülmesi, yüksek mortalite ve morbidite oranları nedeniyle kritik öneme sahiptir. Nontravmatik SAK'ın en önde gelen nedeni serebral anevrizma rüptürüdür.

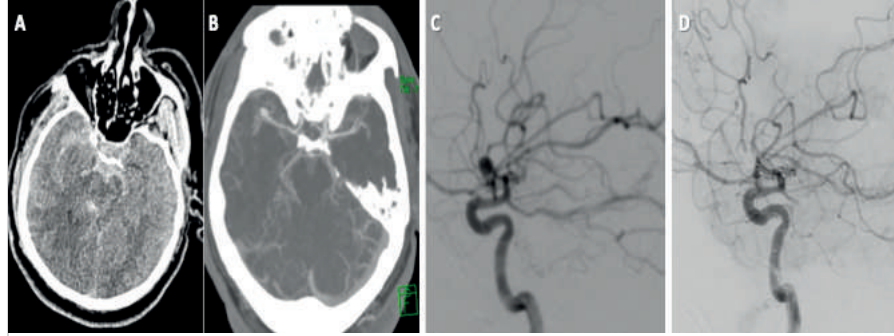
SAK kadınlarda biraz daha fazla görülür ve yaş arttıkça sıklığı da artar. Ortalama görülme yaşı elli yaşlardır (70). Ailesel yatkınlık vardır ve SAK hastalarının %5-20'sinde aile hikayesi pozitif bulunmaktadır. SAK geçirmiş kişilerin birinci derece akrabalarında SAK riski 3-7 kat artmaktadır.

Sigara içimi ve hipertansiyon non-travmatik subaraknoid kanamanın en sık nedeni olan sakküler anevrizma formasyonu için risk faktörüdür. Oral kontraseptif kullanımı, gebelik ve alkol alışkanlığı ise anevrizması olan hastalarda rüptür yani SAK riskini artırır. Kokain, metamfetamin ve fenilpropanolamin gibi semptomatik madde ve ilaçlar artmış SAK riski ile ilişkilendirilmiştir. Antiagregan ilaç kullanımının ilk 3 ayında SAK riski hafif derecede artmakla birlikte uzun dönemde bu risk sebat etmemektedir. Aspirin alan hastalarda SAK klinik ağırlık ve prognozunda değişiklikler görülmemektedir (71). Kadınlarda obezite ile SAK arasındaki ters orantı her çalışmada desteklenmemiştir (70).

Etyoloji ve subtipler

Subaraknoid kanamanın en sık nedeni kafa travmalarıdır. Travmaya bağlı olmayan (non-travmatik) SAK'ın en önemli nedeni

sakküler ("berry") anevrizma ruptürüdür (Şekil 13). Anevrizmal SAK tüm nontravmatik olguların yaklaşık %85'ini oluşturur.

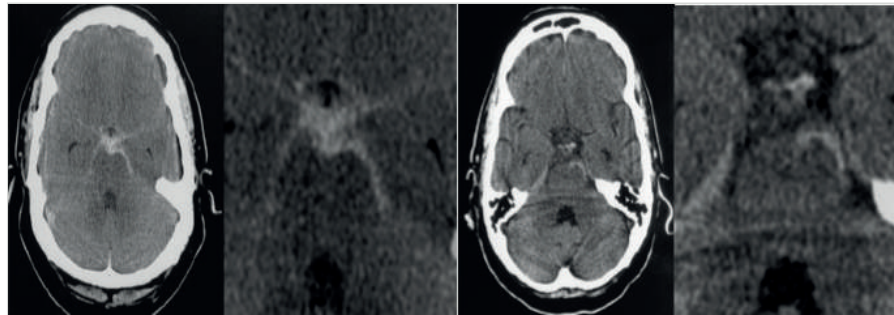


Şekil 13. Anevrizmal subaraknoid kanama

A: Bazal sisternlerde sağ tarafta daha belirgin olarak difüz subaraknoid kanama; B: CT anjiyografi MIP görüntülerde sağ MCA bifürkasyonunda sakküler anevrizma; C: Anevrizmanın DSA görünümü; D: Başarılı endovasküler obliterasyon sonucu anevrizmada kontrast doluş izlenmiyor.

Nonanevrizmal perimezensefalik (pretrunkal) SAK %10 civarında olguda görülen ve genel olarak daha iyi seyirli özel bir alt tiptir (Şekil 14). Kanama beyin sapının önünde ve perimezensefalik ve prepontin sisternlere sınırlıdır. Ambien sistern ve silvian sistern bazaline ulaşabilir ama lateral silvian fissür, anterior interhemisferik fissür ve lateral ventriküllerde sedimentasyon hariç kan

bulunamaz. İntraprankimal kanama veya akut hidrosefali beklenmez. Tipik kanama lokalizasyonu ile tanı düşünülse de sadece görüntüleme tanısı değildir. Vertebrobaziler sistemde anevrizma veya AVM varlığı DSA ile ekarte edilmelidir. Nedeninin infratentorial venöz anomalilerin ruptürü olduğu düşünülmektedir (72).



Şekil 14. Non-anevrizmal Perimezensefalik Subaraknoid Kanama

İki farklı hastada Perimezensefalik (pretrunkal) SAK örneği

Kortikal subaraknoid kanama tüm SAK'ların %5'i olup önceki bölümlerde detayları anlatılmıştı. Sekonder SAK ise olguların diğer bir %5'inde söz konusu olup, bunlarda subaraknoid kanamaya yol açabilme potansiyeli olan bir durum/hastalık söz konusudur. Bunlar arasında arteriyovenöz malformasyon (AVM), diseksiyon, dural arteriyovenöz fistül (AVF), mikotik anevrizma, kardiyak mikso-ma metaztazi, kokain gibi toksik nedenler, orak hücreli anemi gibi hematolojik hastalıklar, antikoagülan ilaçlar, serebral venöz trombozlar ve neoplazmlar sayılabilir.

Fizyopatoloji

Serebral sakküler anevrizmalar sanıldığı aksine konjenital değil akkiz olup en çok arter bifurkasyonlarında oluşmaktadırlar. Anterior kommunikan arter, orta serebral arter bifurkasyon ve terminal karotid arter kompleksinde hemen hemen eşit sıklıkta (hepsi 1/3) sakküler anevrizma görülür ve kalan %10 da posterior dolaşımda yer alır.

Sakküler anevrizmaların arter bifurkasyon bölgelerinde bulunduğu inanan "tunica media defekti" veya "intimal yastıkçık" alanlarından endotel ve subendoteliumun abluminal tarafa prolapse olması sonucu oluştuğu düşünülmektedir ("zayıf nokta kuramı").

Görülme sıklığının bazı otopsi serilerinde %5'e varabilen hayli yüksek olduğu düşünülürse anevrizmaların ancak çok az bir kısmının kanadığı söylenebilir (73). Ruptür riskinin tespitinde anevrizmanın lokalizasyonu (posterior dolaşımda ise daha yüksek risk) ve boyutu (7-mm üzerinde risk artar ve boyut arttıkça yükselir) önemli ama nihai karar açısından yeterli değildir. Dikkate alınması gereken diğer faktörler olarak hipertansiyon ve mecburi antikoagülan kullanımı gerekliliği gibi komorbiditeler, anevrizmal SAK öyküsü olması, ailede anevrizma ve/veya SAK öyküsü, sigara içmeye devam etme, anevrizmanın lobüle ve irregüler konturlu olması ve takipte büyümesi sayılabilir. Bu amaçla tanımlanmış FPHASES ve UIATS gibi risk skorlama sistemleri faydalıdır (74).

Kanamayı tetikleyici olaylar ise her zaman tespit edilememektedir. Ağır efor gerektiren fiziksel egzersizler önemli bir tetikleyici olsa da subaraknoid kanamanın istirahat ve hatta uykuda bile olabileceği bilinmektedir. Emosyonel stres ile SAK arasında ikna edici bir bağlantı gösterilmiş değildir.

SAK zemininde subaraknoid mesafeye kan geçişi ile hızla kafa içi basıncı yükselmesi olur. Kanama beyin parankimine veya intraventricüler alana da geçebilir. Kanama genellikle kısa sürede tamponlanarak durur. Ama tekrar kanama hem sık ve morbidite ve mortalite açısından çok önemli bir risktir. Bu ancak erken anevrizma obliterasyonu ile engellenebilir.

SAK olgularında erken dönemde BOS akımının kan ürünleri veya adhezyonla kesilmesi sonucu obstrüktif hidrosefali veya biraz daha geç olarak emilim bozukluğuna bağlı olarak komünikan hidrosefali meydana gelebilir. Özellikle ikinci durumda ventriküloperitoneal şant bağımlılığı beklenebilir.

SAK olgularında gecikmiş serebral iskemi ve enfarkt sık ve önemli bir komplikasyondur. Bu olguların bir kısmının nedeni serebral arteriyel vazospazmdır.

Klinik:

Subaraknoid kanamanın en önemli belirtisi ani, patlama tarzında, bir dakika içinde maksimum seviyeye ulaşan, çok şiddetli karakterli ve yaygın lokalizasyonlu baş ağrısıdır. Genellikle hastanın hayatı boyunca deneyimmediği en şiddetli baş ağrısıdır. Gök gürültüsü baş ağrısı nedenleri arasında ilk ekarte edilmesi gereken anevrizmal SAK'dır.

SAK baş ağrısının ortaya çıkması ile zamansal olarak ilişkili olabilecek zorlu Valsalva manevrası birçok hasta tarafından ifade edilir. Sık olan diğer semptom ağrı ile birlikte bulantı ve kusma olmasıdır. Fotofobi de nadir olmayarak eşlik edebilmektedir.

Çeşitli derecelerde bilinç düzeyi gerilemesi ise SAK olgularının takriben %60'ında tespit edilir. Klinik epileptik nöbetler subaraknoid kanamada başlangıçta %10 (6-16 arasında) ve izlemde %20 (6-31 arasında) sıklığında görülmektedir.

Subaraknoid kanamada intraoküler kanama sık görülür. Tanı açısından değeri olan "subhyaloid kanama" %20 olguda tespit

edilir. SAK hastasında intra-vitreall kanama sonucu görme kaybı ("Terson Sendromu") gelişebilir.

SAK hastalarında erken dönemde hemorajinin beyin parankimi içine yayılması, daha geç dönemde ise genellikle vazospazm nedeniyle hemipleji veya afazi gibi fokal nörolojik defisitler gelişebilir. SAK ile eş zamanlı fokal nörolojik defisit var ise ilk aşamada AVM veya intraserebral kanama ekarte edilmelidir.

Subaraknoid alanda yer aldıkları için subaraknoid kanamada kranial sinir paralizisi fazladır. Özellikle posterior komunikan arter anevrizması ruptüründe okulomotor paralizisi iyi bilinen bir bulgudur. Bu durumda pupilla liflerinin de tutulmuş olması ile diyabetik üçüncü sinir paralizilerinden ayrılabilceği de klasik bilgi olarak not edilir.

SAK olgularında genellikle üçüncü günden sonra gelişen ve beraberinde taşikardi olmayan sentral ateş, hipertansiyon, kardiyak aritmi ve EKG anormallikleri gibi sistemik belir ve bulgular izlenir.

Nörolojik muayene:

Şiddetli baş ağrısı olan nontravmatik hastada ense sertliği tespiti SAK tanısı açısından değerlidir. Ancak her olguda da tespit edilemez. Bazen ense sertliğinin belirlenebilir hale gelmesi 3-12 saat sürebilir. İleri derecede komatöz hastalarda ise mevcut ense sertliği kaybolabilir. Kanama miktarı az olan olgularda ise ense sertliği hiç gelişmeyebilir. Ama, tespiti halinde her daim tanı açısından önemlidir. Ense sertliği muayenesi öncesinde travma şüphesi olan olgularda servikal direkt grafi ile değerlendirme ve gerekirse stabilizasyon önerilir.

SAK olgularında subhyaloid kanama, fokal nörolojik bulgular ve bilinç seviyesi anormalliklerinin tespiti dahil eksiksiz nörolojik muayene yapılmalıdır. Muayene bulguları aynı zamanda klinik tablonun ağırlığının kategorizasyonunda kullanılır. Bir SAK hastasında bireysel tedavi modalitesi seçimi, yoğun bakımda izlem ve vazospazm risk belirlenmesi açısından klinik derece (İngilizcede "grade") önemlidir. Bu amaçla en çok Dünya Beyin Cerrahları Derneği skalası ("WFNS Scale") ve "Hunt ve Hess" ölçeği kullanılmaktadır (Tablo-1).

Tablo 1. Subaraknoid kanamada kullanılan klinik skorlamalar

WFNS		Hunt-Hess ölçeği	
1	Fokal nörolojik defisit yok, Glasgow koma skoru 15	1	Başka semptom olmaksızın hafif-orta baş ağrısı
2	Baş ağrısı var. Ense sertliği var.	2	Orta-ağır baş ağrısı olup ense sertliği vardır. Okulomotor paralizisi bulunabilir.
3	Glasgow koma skoru 13-14 ve fokal nörolojik defisit yok.	3	Şaşkın ve uyukulu veya hafif fokal bulgular.
4	Glasgow koma skoru 13-14 ve fokal nörolojik defisit var (4a) ya da Glasgow koma skoru 9-12 arasında (4b)	4	Stupor veya net fokal defisit (hemiparezi gibi)
5	Glasgow koma skoru <9	5	Koma, ağırlı stimulusa ekstansör yanıt

Tanı:

Ani ve sıra dışı baş ağrısı olan bir hastada ilk dışlanması gereken tanı SAK olmalıdır. Böyle bir hastada ilk aşamada tercih edilecek tanısal görüntüleme de beyin CT ve CT anjiyografidir. Böylece hem SAK hem de ilişkili anevrizmanın yüksek doğrulukla tespiti mümkün olur.

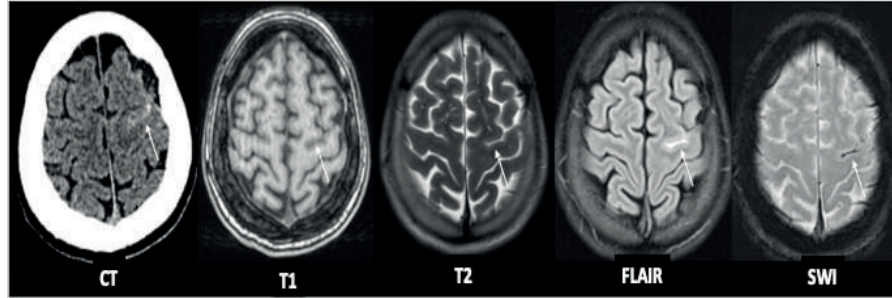
İlk gün içerisinde subaraknoid kanama Beyin CT ile %95 üzerinde bir doğrulukla tespit edilebilir. Bu oran yedinci gün %50 ve

dokuzuncu gün ise %20'lere inmektedir (75).

Beyin CT negatif olan ama SAK klinik tanısı düşünülen bir hastada CT anjiyografide anevrizmanın dökümanite edilmesi anlamlıdır. Böyle bir hastada CTA sonucuna bakılmaksızın SAK tanısı konulması için beyin MR yapılmalıdır. CT negatif SAK olgularında FLAIR ("Fluid attenuated inversion recovery") ve SWI ("susceptibility weighted imaging") MR sekansları ile tanı konulabilir (Şekil 15). CT negatif olgularda SAK tanısı için lomber ponksiyon (LP) da yapılabilir. İlk 12 saat içinde CT negatif iken LP'de SAK saptanma

oranı yaklaşık %3'dür. CT zaman içinde negatifleşirken, LP pozitif kalmaya devam eder. Bu nedenle özellikle orta vadede LP'nin tanılabilirliği artar. LP ile ilgili temel sorun özellikle ilk 12 saat içinde ponksiyon travmatik olursa yanıltıcı sonuçlar üretmesidir. SAK'da LP ile alınan beyin omurilik sıvısı (BOS) kanlıdır; bu durumda BOS ardışık tüplere alınırsa giderek rengi açılmaz ve santrifüj yapılırsa sediment ksantokromik yani saman rengidir. Oysa travmatik LP nedeniyle BOS kanlı görünümde ise ardışık tüplere alınınca renk

giderek açılarak berraklaşır ve santrifüj edildiğinde de ksantokromi izlenmez. Ancak ardışık tüp tekniğine göre daha anlamlı olan ksantokromi mevcudiyeti ilk 12 saat içinde gelişmemiş olabilir. Kural olarak 12 saat ile 2 hafta arasında ksantokromi her SAK hastasında bulunur ve tanılabilir özellik gösterir. SAK hastalarında ksantokromi üçüncü haftada %70 ve dördüncü haftada ise ancak %40 oranında tespit edilebilmektedir.(76)



Şekil 15. Kortikal Subaraknoid Kanama

Akut kortikal SAK CT'de retrospektif olarak belirlenebilirken, FLAIR ve SWI'de açıkça görülmektedir (beyaz ok). T1 ve T2 konvansiyonel sekanslarda ise seçilememektedir.

Anevrizmanın tespiti için yukarıda belirttiğimiz gibi %95 üzerinde duyarlı bir modalite olan CT anjiyografi önerilir. MR anjiyografinin duyarlılığı %80 gibi hafifçe daha azdır. CT anjiyografi negatif olan hastalarda MR anjiyografi bu sebeple tercih edilmemelidir. Kateter anjiyografi (DSA) ise diğer anjiyografik incelemeler negatif veya pozitif olsun tüm SAK hastalarında yapılmalıdır. Kateter anjiyografinin SAK'da komplikasyon oranı diğer endikasyonlar için yani genel tanılabilir amaçla yapıldığından biraz daha yüksektir (Ortalama %1,8). DSA daima dört sistem yapılmalı ve oblik planları da içerecek şekilde biplane/3-D olmalıdır. Bu şekilde rüptüre anevrizma olan hastaların %20'sinde en az bir tane daha rüptüre olmamış anevrizma tespit edilebilmektedir.

SAK tanısı konulmuş olan bir hastada DSA negatif ise ikinci hafta sonunda anjiyografi tekrarı yapılmalıdır DSA'nın oblik film, 3-D veya dört sistem olmaması gibi teknik yetersizlikler veya vazospazm olması halinde anevrizma tespiti yapılamamış olabilir. Bazen tromboze veya hematoma basısı sonucu anevrizmalar DSA'da gözden kaçırılabilir. DSA tekrarı ile %20 kadar olguda ilkinde tespit edilemeyen anevrizmanın saptanabileceği bildirilmiştir. İkinci anjiyografi de negatif ise üç ay sonra üçüncü anjiyografi yapılmalıdır. Bu da ilk iki anjiyografide kaçırılmış olan anevrizmayı %10 olguda ortaya koyar. Üçüncü anjiyografi de negatif ise hastaya bu amaçla bir daha anjiyografi yapılması önerilmez.

Perimezensefalik kanamalarda SAK kliniği hafiftir. Vazospazm ve gecikmiş serebral iskemik riski düşüktür. Profilaktik nimodipin bu tip hastalar için önerilmez. Diğer taraftan hidrosefali, hiponatremi, EKG değişiklikleri oranı düşüktür. Tekrar kanama riski de oldukça düşüktür. Bu nedenle ilk DSA negatif bulunduğu ikinci vasküler görüntüleme için CT anjiyografi yeterli görülmelidir (72).

Tedavi:

Anevrizmal SAK hastasında tekrar kanama riskinin bertaraf edilmesi için "Erken" "anevrizma obliterasyonu" gerçekleştirilmelidir. Diğer bir deyişle, mümkün olan en kısa sürede, en güvenli ve en kesin şekilde anevrizmanın dolaşım ile olan bağlantısının kesilmesi gerekir. Bu "mikronöroşirürjikal yöntemlerle klipsleme" veya "nörojenik akciğer ödemi" ("Voodoo heart") ve "Takotsubo kardiyomyopatisi" ("Geçici apikal balonlaşma sendromu" veya "Kırık kalp sendromu" olarak da bilinir) gelişebilir.

Tüm SAK olguları anevrizma tedavisi öncesi ve sonrasında özelleşmiş yani bu konuda tecrübeli nöroloji bakım ünitelerinde tedavi edilmelidirler. Genel olarak her SAK hastası mutlak yatak istirahatine alınmalı, rahat, sessiz ve loş bir ortam sağlanmalı, laksatif, idrar sondası ve yeterli analjezi (parasetamol, gerekirse narotik) uygulanmalıdır. Profilaksi kapsamında derin ven trombozu için intermitant pnömatik kompresyon, gastrik ülserasyon için proton pompa inhibitörü ve antiepileptik başlanır. Ateş hızla semptomatik olarak tedavi edilmeli ve mikrobiyolojik değerlendirme sonuçları beklenmemelidir.

SAK hastasında hipertansiyon dikkatli şekilde ele alınmalıdır. Öncelikle ağrı ve ajitasyonun düzeltilmesi gerekir. Hastada vasospazm varsa libere antihipertansif ilaç uygulamasından kaçınılması uygundur. Oblitere edilmemiş anevrizması olan SAK hastasında hedef organ disfonksiyonuna yol açmış veya nonfarmakolojik uygulamalara dirençli olan hipertansiyon kontrollü olarak düşürülebilir.

Hiponatremi subaraknoid kanamalarda hastaların üçtebir kadarında görülmekte olup bilinç düzeyi gerilemesi, epileptik nöbet, aritmi yanı sıra vazospazm gelişimi ile de ilişkilendirilir. Genellikle kanamanın ikinci ve onuncu günleri arasında gözlenir. Subaraknoid kanamada hiponatreminin asıl nedeni "Serebral tuz kaybı" yani sodyum azalımıdır. Nedeni "Uyumsuz ADH sendromu" yani sodyum dilüsyonu değildir. Bu iki antitenin ayırımında dehidratasyon olup olmaması önemli olmakla birlikte biyokimyasal kan ve idrar parametreleri ile ayırım çoğu kere mümkün olmamaktadır. Haliyle, subaraknoid kanamada görülen hiponatreminin tedavisi "Sıvı kısıtlaması" değil hastaya "Tuz vermek" şeklindedir. Bu oral veya intravenöz yolla olabilir. Sıvı kısıtlamasının vazospazm olan hastalarda iskemi riski yarattığı bilinmelidir (77).

Subaraknoid kanamada ST-T değişiklikleri, u dalgası çıkması veya QT uzaması gibi EKG anormallikleri nadir olmayarak görülür. Ventriküler taşikardi ve torsad de pointes şeklinde malign aritmiler izlenebilir. Hiperkatekolaminerjik aktivite ve miyokardiyal yalpalanma ("Stunning") bu EKG değişikliklerinin nedenidir. Bazı subaraknoid kanamalı olgularda aşırı adrenerjik aktivite nedeniyle "nörojenik akciğer ödemi" ("Voodoo heart") ve "Takotsubo kardiyomyopatisi" ("Geçici apikal balonlaşma sendromu" veya "Kırık kalp sendromu" olarak da bilinir) gelişebilir.

SAK hastasının yoğun bakım izleminde hastanın durumu kötüleşir ise başlıca üç olasılık hemen ekarte edilmelidir.

Anevrizma tedavisi yapılmamış ise "Tekrar kanama" düşünülmelidir. İlk 24 saat içinde hastaların %20'lik bir kısmında tekrar kanama görülür. İlk gün sonunda kurtulan hastalarda sonraki bir ay içinde tekrar kanama oranı yaklaşık olarak bunun iki katıdır. Diğer bir deyişle, tekrar kanama riski ilk ay için yaklaşık %50 civarındadır. Tekrar kanama ağır seyredir. Mortalitesi yüksektir. CT'de tekrar kanama saptanmış ise hasta vakit geçirilmeden operasyona alınmalıdır. Klinik derece çok yükselmiş ise önce EVD takılmalı, kafa içi basıncı azaltılmasına hastanın olumlu yanıtı var ise operasyona alınmalıdır (78).

"Akut hidrosefali" kötüleşmenin diğer bir nedeni olup beyin CT bu tanı için de yeterli olacaktır. Subaraknoid kanamada ilk 7 günde hidrosefali takriben %20 hastada gelişmektedir. EVD ve sonra gerekirse şant uygulaması ile tedavi edilir.

CT'de tekrar kanama veya hidrosefali saptanmayan olgular da kötüleşmenin nedeni "vazospazm" olabilir. Vazospazm üçüncü ve ondördüncü günler arasında görülür. Riskin en yüksek olduğu zaman dilimi yedi ile onuncu günler arasındadır. Görülme sıklığı klinik olarak %35, anjiyografik olarak ise %70'dir. Yani anjiyografik spazmların yaklaşık olarak yarısı asemptomatik seyretmektedir. Vazospazm riski (postoperative) CT'de dökümente edilmiş olan subaraknoid kan miktarı (Fisher grubu) ile korelasyon gösterir. Subaraknoid mesafe içinde perivasküler kan miktarı fazla ise vazospazm riski yükselir (79).

Transkranyal Doppler vazospazmın erken ve yatak başında teşhisi ve tedavinin titrasyonu açısından faydalıdır. Riskli hastada profilaksi için oral nimodipin (6x60 mg oral, 21 gün) başlanır. Endotelin-A reseptör antagonisti klazosentan, kalsiyum kanal blokleri nikardipin, rho-kinaz inhibitörü ve vasodilatör etkili fasudil ve magnezyum gecikmiş serebral iskemi olasılığını azaltmada etkili olabilir (80). Bu amaçla klosazentan Japonya'da onaylanmıştır. Vazospazm geliştikten sonra ise kan basıncı indüksiyonu ve ilk 24 saatte yanıt görülmez ise anjiyoplasti uygulanmalıdır. HHH ("Triple-H": Hipertansiyon, Hemodilüsyon ve Hipervolemi)'nin hipertansiyon dışındaki komponentleri faydasızlık ve yan etki yüksekliği nedenleriyle terkedilmiştir (78). Hipertansiyon indüksiyonu için vazopressör ajanlar kullanılır.(79)

Sonuç olarak anevrizma tedavisi öncesi ve sonrası klinik takibi yapılabilirliği ve SAK komplikasyonlarının izlenebilmesi ve tedavi edilebilmesi için hastaların genellikle 2 hafta kadar nöro-yoğun bakım ünitesinde kalması rasyoneldir. En kritik komplikasyon anevrizmanın tekrar kanamasıdır. Ölümcül olabilen bu durumun önlenmesi ancak anevrizmanın hızlı ve etkili tedavisi ile mümkün olabilir. Serebral vazospazm SAK sonrası önemli bir morbidite nedeni olup sıklığı birinci haftanın sonu ile ikinci haftanın başı arasında pik yapmaktadır. Hiperdinamik kalp yetmezliği, serebral tuz kaybına bağlı hiponatremi, akut hidrosefali ve epileptik nöbetler sık ve önemlidir. Ama göreceli olarak genç olan ve sıklıkla parankim kanaması olmayan ağır SAK hastaları bile iyi yönetilen nöro-yoğun bakım sürecin sonunda tatmin edici fonksiyonel duruma ulaştırılabilir.

KAYNAKLAR

1. Collaborators, G.B.D.S., *Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019*. Lancet Neurol, 2021. 20(10): p. 795-820.
2. Magid-Bernstein, J., et al., *Cerebral Hemorrhage: Pathophysiology, Treatment, and Future Directions*. Circ Res, 2022. 130(8): p. 1204-1229.
3. IHME(Institute-for-Health-Metrics-and-Evaluation). 2022 [cited 29-7-2022-de-ulaşildi; Available from:

- <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/>.
4. Greenberg, S.M., et al., *Apolipoprotein E epsilon 4 is associated with the presence and earlier onset of hemorrhage in cerebral amyloid angiopathy*. Stroke, 1996. 27(8): p. 1333-7.
 5. Wilkinson, D.A., et al., *Injury mechanisms in acute intracerebral hemorrhage*. Neuropharmacology, 2018. 134(Pt B): p. 240-248.
 6. Fisher, C.M., *Pathological observations in hypertensive cerebral hemorrhage*. J Neuropathol Exp Neurol, 1971. 30(3): p. 536-50.
 7. Davis, S.M., et al., *Hematoma growth is a determinant of mortality and poor outcome after intracerebral hemorrhage*. Neurology, 2006. 66(8): p. 1175-81.
 8. Brott, T., et al., *Early hemorrhage growth in patients with intracerebral hemorrhage*. Stroke, 1997. 28(1): p. 1-5.
 9. Kazui, S., et al., *Enlargement of spontaneous intracerebral hemorrhage. Incidence and time course*. Stroke, 1996. 27(10): p. 1783-7.
 10. Al-Shahi Salman, R., et al., *Absolute risk and predictors of the growth of acute spontaneous intracerebral haemorrhage: a systematic review and meta-analysis of individual patient data*. Lancet Neurol, 2018. 17(10): p. 885-894.
 11. Xu, X., et al., *Accuracy of spot sign in predicting hematoma expansion and clinical outcome: A meta-analysis*. Medicine (Baltimore), 2018. 97(34): p. e11945.
 12. Marchina, S., et al., *Perihematomal Edema and Clinical Outcome After Intracerebral Hemorrhage: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Neurocrit Care, 2022. 37(1): p. 351-362.
 13. Butcher, K.S., et al., *Perihematomal edema in primary intracerebral hemorrhage is plasma derived*. Stroke, 2004. 35(8): p. 1879-85.
 14. Kim-Han, J.S., et al., *Perihematomal mitochondrial dysfunction after intracerebral hemorrhage*. Stroke, 2006. 37(10): p. 2457-62.
 15. Ironside, N., et al., *Perihematomal Edema After Spontaneous Intracerebral Hemorrhage*. Stroke, 2019. 50(6): p. 1626-1633.
 16. Chen, Y., et al., *Perihematomal Edema After Intracerebral Hemorrhage: An Update on Pathogenesis, Risk Factors, and Therapeutic Advances*. Front Immunol, 2021. 12: p. 740632.
 17. Selim, M., et al., *Deferoxamine mesylate in patients with intracerebral haemorrhage (i-DEF): a multicentre, randomised, placebo-controlled, double-blind phase 2 trial*. Lancet Neurol, 2019. 18(5): p. 428-438.
 18. Wada, R., et al., *CT angiography "spot sign" predicts hematoma expansion in acute intracerebral hemorrhage*. Stroke, 2007. 38(4): p. 1257-62.
 19. Oge, D.D., et al., *Intracerebral hemorrhage volume estimation: Is modification of the ABC/2 formula necessary according to the hematoma shape?* Clin Neurol Neurosurg, 2021. 207: p. 106779.
 20. Kothari, R.U., et al., *The ABCs of measuring intracerebral hemorrhage volumes*. Stroke, 1996. 27(8): p. 1304-5.
 21. Halleivi, H., et al., *The IVH score: a novel tool for estimating intraventricular hemorrhage volume: clinical and research implications*. Crit Care Med, 2009. 37(3): p. 969-74, e1.
 22. Topcuoglu, M.A. and E.M. Arsava, *Intrakraniyal Kanamalarda Tanı ve Tedavide Yenilikler*. Türkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics, 2012. 5(2): p. 61-74.
 23. Delgado Almandoz, J.E., et al., *Systematic characterization of the computed tomography angiography spot sign in primary intracerebral hemorrhage identifies patients at highest risk for hematoma expansion: the spot sign score*. Stroke, 2009. 40(9): p. 2994-3000.
 24. Barras, C.D., et al., *Density and shape as CT predictors of intracerebral hemorrhage growth*. Stroke, 2009. 40(4): p. 1325-31.
 25. Boulouis, G., et al., *Noncontrast Computed Tomography Markers of Intracerebral Hemorrhage Expansion*. Stroke, 2017. 48(4): p. 1120-1125.
 26. Morotti, A., et al., *Standards for Detecting, Interpreting, and Reporting Noncontrast Computed Tomographic Markers of Intracerebral Hemorrhage Expansion*. Ann Neurol, 2019. 86(4): p. 480-492.
 27. Morotti, A., et al., *Integration of Computed Tomographic Angiography Spot Sign and Noncontrast Computed Tomographic Hypodensities to Predict Hematoma Expansion*. Stroke, 2018. 49(9): p. 2067-2073.
 28. Cordonnier, C., et al., *Intracerebral haemorrhage: current approaches to acute management*. Lancet, 2018. 392(10154): p. 1257-1268.

29. Rodrigues, M.A., et al., *The Edinburgh CT and genetic diagnostic criteria for lobar intracerebral haemorrhage associated with cerebral amyloid angiopathy: model development and diagnostic test accuracy study*. *Lancet Neurol*, 2018. 17(3): p. 232-240.
30. Kumar, S., et al., *Atraumatic convexal subarachnoid hemorrhage: clinical presentation, imaging patterns, and etiologies*. *Neurology*, 2010. 74(11): p. 893-9.
31. van Etten, E.S., et al., *Trigger Factors for Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Case-Crossover Study*. *Stroke*, 2022. 53(5): p. 1692-1699.
32. Selekler, K. and M.A. Topcuoglu, *Intraserebral hematolarda klinik tablolar*. *Turk J Neurol*, 1995. 1(1): p. 36-46.
33. Hemphill, J.C., 3rd, et al., *The ICH score: a simple, reliable grading scale for intracerebral hemorrhage*. *Stroke*, 2001. 32(4): p. 891-7.
34. Greenberg, S.M., et al., *2022 Guideline for the Management of Patients With Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association*. *Stroke*, 2022. 53(7): p. e282-e361.
35. Shoamanesh, A., et al., *Canadian stroke best practice recommendations: Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage, 7th Edition Update 2020*. *Int J Stroke*, 2021. 16(3): p. 321-341.
36. Anderson, C.S., et al., *Rapid blood-pressure lowering in patients with acute intracerebral hemorrhage*. *N Engl J Med*, 2013. 368(25): p. 2355-65.
37. Qureshi, A.I., et al., *Intensive Blood-Pressure Lowering in Patients with Acute Cerebral Hemorrhage*. *N Engl J Med*, 2016. 375(11): p. 1033-43.
38. Powers, W.J., et al., *Autoregulation of cerebral blood flow surrounding acute (6 to 22 hours) intracerebral hemorrhage*. *Neurology*, 2001. 57(1): p. 18-24.
39. Zazulia, A.R., et al., *Hypoperfusion without ischemia surrounding acute intracerebral hemorrhage*. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2001. 21(7): p. 804-10.
40. Butcher, K.S., et al., *The Intracerebral Hemorrhage Acutely Decreasing Arterial Pressure Trial*. *Stroke*, 2013. 44(3): p. 620-6.
41. Li, Q., et al., *Ultra-Early Blood Pressure Reduction Attenuates Hematoma Growth and Improves Outcome in Intracerebral Hemorrhage*. *Ann Neurol*, 2020. 88(2): p. 388-395.
42. Moullaali, T.J., et al., *Early lowering of blood pressure after acute intracerebral haemorrhage: a systematic review and meta-analysis of individual patient data*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2022. 93(1): p. 6-13.
43. Bath, P.M., et al., *Prehospital Transdermal Glyceryl Trinitrate for Ultra-Acute Intracerebral Hemorrhage: Data From the RIGHT-2 Trial*. *Stroke*, 2019. 50(11): p. 3064-3071.
44. Dallagiocoma, S., et al., *Intracranial Pressure Monitoring in Patients With Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: Insights From the SYNAPSE-ICU Study*. *Neurology*, 2022. 99(2): p. e98-e108.
45. Cook, A.M., et al., *Guidelines for the Acute Treatment of Cerebral Edema in Neurocritical Care Patients*. *Neurocrit Care*, 2020. 32(3): p. 647-666.
46. Gigliotti, M.J., et al., *A Systematic Review and Meta-Analysis of Anti-epileptic Prophylaxis in Spontaneous Intracerebral Hemorrhage*. *World Neurosurg*, 2021. 151: p. 218-224 e2.
47. Connolly, S.J., et al., *Full Study Report of Andexanet Alfa for Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors*. *N Engl J Med*, 2019. 380(14): p. 1326-1335.
48. Pollack, C.V., Jr., et al., *Idarucizumab for Dabigatran Reversal - Full Cohort Analysis*. *N Engl J Med*, 2017. 377(5): p. 431-441.
49. Feldman, E.A., et al., *Retrospective Assessment of Desmopressin Effectiveness and Safety in Patients With Antiplatelet-Associated Intracranial Hemorrhage*. *Crit Care Med*, 2019. 47(12): p. 1759-1765.
50. Baharoglu, M.I., et al., *Platelet transfusion versus standard care after acute stroke due to spontaneous cerebral haemorrhage associated with antiplatelet therapy (PATCH): a randomised, open-label, phase 3 trial*. *Lancet*, 2016. 387(10038): p. 2605-2613.
51. Mayer, S.A., et al., *Efficacy and safety of recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage*. *N Engl J Med*, 2008. 358(20): p. 2127-37.
52. Gladstone, D.J., et al., *Effect of Recombinant Activated Coagulation Factor VII on Hemorrhage Expansion Among Patients With Spot Sign-Positive Acute Intracerebral Hemorrhage: The SPOTLIGHT and STOP-IT Randomized Clinical Trials*. *JAMA Neurol*, 2019. 76(12): p. 1493-1501.
53. Sprigg, N., et al., *Tranexamic acid for hyperacute primary Intracerebral Haemorrhage (TICH-2): an international randomised, placebo-controlled, phase 3 superiority trial*. *Lancet*, 2018. 391(10135): p. 2107-2115.
54. Meretoja, A., et al., *Tranexamic acid in patients with intracerebral haemorrhage (STOP-AUST): a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial*. *Lancet Neurol*, 2020. 19(12): p. 980-987.
55. Mathew, P., et al., *Neurosurgical management of cerebellar haematoma and infarct*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1995. 59(3): p. 287-92.
56. Kuramatsu, J.B., et al., *Association of Surgical Hematoma Evacuation vs Conservative Treatment With Functional Outcome in Patients With Cerebellar Intracerebral Hemorrhage*. *JAMA*, 2019. 322(14): p. 1392-1403.
57. Singh, S.D., et al., *Haematoma evacuation in cerebellar intracerebral haemorrhage: systematic review*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2020. 91(1): p. 82-87.
58. Hanley, D.F., et al., *Efficacy and safety of minimally invasive surgery with thrombolysis in intracerebral haemorrhage evacuation (MISTIE III): a randomised, controlled, open-label, blinded endpoint phase 3 trial*. *Lancet*, 2019. 393(10175): p. 1021-1032.
59. Mendelow, A.D., et al., *Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial intracerebral haematomas in the International Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage (STICH): a randomised trial*. *Lancet*, 2005. 365(9457): p. 387-97.
60. Mendelow, A.D., et al., *Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial lobar intracerebral haematomas (STICH II): a randomised trial*. *Lancet*, 2013. 382(9890): p. 397-408.
61. Hanley, D.F., et al., *Thrombolytic removal of intraventricular haemorrhage in treatment of severe stroke: results of the randomised, multicentre, multiregion, placebo-controlled CLEAR III trial*. *Lancet*, 2017. 389(10069): p. 603-611.
62. Chapman, N., et al., *Effects of a perindopril-based blood pressure-lowering regimen on the risk of recurrent stroke according to stroke subtype and medical history: the PROGRESS Trial*. *Stroke*, 2004. 35(1): p. 116-21.
63. Al-Shahi Salman, R., et al., *Effects of Antiplatelet Therapy After Stroke Caused by Intracerebral Hemorrhage: Extended Follow-up of the RESTART Randomized Clinical Trial*. *JAMA Neurol*, 2021. 78(10): p. 1179-1186.
64. Amarenco, P., et al., *High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack*. *N Engl J Med*, 2006. 355(6): p. 549-59.
65. Amarenco, P., et al., *A Comparison of Two LDL Cholesterol Targets after Ischemic Stroke*. *N Engl J Med*, 2020. 382(1): p. 9.
66. Shoamanesh, A. and M. Selim, *Use of Lipid-Lowering Drugs After Intracerebral Hemorrhage*. *Stroke*, 2022. 53(7): p. 2161-2170.
67. Sharma, R., et al., *Common Medications and Intracerebral Hemorrhage: The ARIC Study*. *J Am Heart Assoc*, 2021. 10(5): p. e014270.
68. Rudolph, D.A., et al., *Association of Long-term Statin Use With the Risk of Intracerebral Hemorrhage: A Danish Nationwide Case-Control Study*. *Neurology*, 2022.
69. Hostettler, I.C., et al., *Risk of intracranial haemorrhage and ischemic stroke after convexity subarachnoid haemorrhage in cerebral amyloid angiopathy: international individual patient data pooled analysis*. *J Neurol*, 2022. 269(3): p. 1427-1438.
70. Sundstrom, J., et al., *Risk factors for subarachnoid haemorrhage: a nationwide cohort of 950 000 adults*. *Int J Epidemiol*, 2019. 48(6): p. 2018-2025.
71. Phan, K., et al., *Aspirin and Risk of Subarachnoid Hemorrhage: Systematic Review and Meta-Analysis*. *Stroke*, 2017. 48(5): p. 1210-1217.
72. Mensing, L.A., et al., *Perimesencephalic Hemorrhage: A Review of Epidemiology, Risk Factors, Presumed Cause, Clinical Course, and Outcome*. *Stroke*, 2018. 49(6): p. 1363-1370.
73. Inagawa, T., *Prevalence of cerebral aneurysms in autopsy studies: a review of the literature*. *Neurosurg Rev*, 2022.

74. Feghali, J., et al., *Management of unruptured intracranial aneurysms: correlation of UIATS, ELAPSS, and PHASES with referral center practice.* *Neurosurg Rev*, 2021. 44(3): p. 1625-1633.
75. Perry, J.J., et al., *Sensitivity of computed tomography performed within six hours of onset of headache for diagnosis of subarachnoid haemorrhage: prospective cohort study.* *BMJ*, 2011. 343: p. d4277.
76. Czuczman, A.D., et al., *Interpreting red blood cells in lumbar puncture: distinguishing true subarachnoid hemorrhage from traumatic tap.* *Acad Emerg Med*, 2013. 20(3): p. 247-56.
77. Hall, A. and R. O'Kane, *The Extracranial Consequences of Subarachnoid Hemorrhage.* *World Neurosurg*, 2018. 109: p. 381-392.
78. Lawton, M.T. and G.E. Vates, *Subarachnoid Hemorrhage.* *N Engl J Med*, 2017. 377(3): p. 257-266.
79. Topcuoglu, M.A., et al., *Cerebral Vasospasm Following Subarachnoid Hemorrhage.* *Curr Treat Options Cardiovasc Med*, 2002. 4(5): p. 373-384.
80. Dayyani, M., et al., *Prophylactic Therapies for Morbidity and Mortality After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Trials.* *Stroke*, 2022. 53(6): p. 1993-2005.



Venöz Sistem Hastalıkları

Prof. Dr. Aysel Milanlıoğlu

Serebral venler; her ne kadar total serebral kan volümünün %70'ni içerse de venöz sistem hastalıkları arteriyel sisteme göre oldukça nadir görülmektedir ve bu yazıda sık görülen venöz sistem hastalıklardan bahsedilmesi planlanmıştır.

SEREBRAL VEN TROMBOZU

Serebral ven trombozu (SVT) ilk kez 100 yıl önce rapor edilmiştir (1). Arteriyel trombozlara göre bin kat daha az sıklıkta görülmekte olup; daha farklı yaş gruplarını etkilemesi, farklı nörolojik defisitlerle prezente olması, etyolojisinde ateroskleroz dışında farklı nedenlerin yer alması nedeni ile farklı bir klinik tablo olarak karşımıza çıkmaktadır.

Epidemiyoloji

Sistemik ve spesifik epidemiyolojik çalışmaların yetersizliği nedeni ile SVT insidansı kesin olarak bilinmemektedir. Hastalığın insidansına ilişkin ilk veriler otopsi serilerinden elde edilmiştir. Fakat sonraki yıllardaki klinik serilerde SVT insidansının otopsi serilerinden en az 10 kat daha fazla olduğu ortaya konulmuştur. Serebral venöz trombozunun erişkinlerde yıllık insidansı yaklaşık 3-4/1.000.000 iken çocuk ve yeni doğanlarda daha yüksek olduğu (7/1.000.000) bildirilmektedir (2-3). Hastalığın insidansında coğrafi veya ırksal farklılıkların olmadığı gösterilmiştir. 1960'lı yıllarda erkek ve kadınların eşit olarak hastalıktan etkilendiği ifade edilirken son yıllarda 20-35 yaş aralığında kadınların SVT'dan daha fazla etkilendiği ortaya konulmuştur. Bu yaş grubundaki kadın prevalansındaki artışın muhtemelen gebelik, doğum, puerperium ve oral

kontraseptif kullanımı gibi yaşla ilişkili spesifik durumlardan kaynaklanabileceği ifade edilmektedir (4).

Etyoloji

Serebral ven trombozunun etyolojisinde pek çok herediter ve kazanılmış predispozan faktörün olduğu bilinse de günümüzde ileri incelemelere rağmen hastaların %20-35'de altta yatan hiçbir neden bulunamamaktadır (5-6). Etiyolojik nedenler öncelikle enfektif ve non-enfektif olarak 2 ana gruba ayrılmalıdır. Orbita, paranasal sinüs, mastoid, yüz, orta kulak ve menenjit enfeksiyonları özellikle lateral sinüs olmak üzere en sık SVT nedenleri arasındadır (7).

Non-enfektif nedenler arasında en sık kanser, miyeloproliferatif hastalıklar, dehidratasyon, kollajen doku hastalıkları (SLE, Behçet, Sjögren), inflamatuvar bağırsak hastalıkları, nefrotik sendrom, allojenik kemik iliği transplantasyonu, koagülasyon bozuklukları, oral kontraseptif kullanımı, hormon replasmanı, gebelik, puerperium, kafa travması, juguler kateterizasyon ve lomber ponksiyon işlemleri yer almaktadır.

Serebral ven trombozu etyolojisinde hem herediter hem de kazanılmış trombofilik durumlarla sık karşılaşmaktadır. Herediter nedenler arasında en sık faktör 5 Leiden mutasyonu, protrombin gen mutasyonları, protein C, protein S ve antitrombin 3 eksikleri (8,9) görülürken kazanılmış nedenler arasında özellikle antifosfolipit antikor sendromunun ve hiperhomosisteineminin SVT riskini arttırdığı bilinmektedir (10). En sık görülen SVT etyolojisindeki nedenler Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Serebral venöz tromboz etyolojisindeki nedenler

Lokal	Sistemik	İlaçlar	Kan diskrazileri	Koagülopatiler
Kafa travması	Dehidratasyon (diabetik ketoasidoz)	Oral kontraseptifler	Lösemi	Protein S eksikliği
Nöroşirurjik girişimler	Septisemi	Hormon replasman tedavileri	Miyeloproliferatif hastalıklar	Protein C eksikliği
Menenjit	Gebelik ve puerperium	Androjenler	Trombositemi	Antitrombin III eksikliği
Arteriovenöz malformasyon	İnflamatuvar bağırsak hastalığı	L-asparajinaz	Orak hücreli anemi krizi	Faktör 5 Leiden mutasyonu
Sepsis (sinüzit, mastoidit, otit, sellülit)	Maligniteler	Ektazi	Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri	Antifosfolipit antikor sendromu
İnme	Sarkoidozis		Trombotik trombositopenik purpura	
Yer kaplayıcı lezyonlar	Kollajen doku hastalıkları (Behçet, SLE, Sjögren)		Allojenik kemik iliği transplantasyonu	
Juguler kateterizasyon	Homosisteinemi			
Lomber ponksiyon	Nefrotik sendrom			
	Otoimmün tiroidit			

Protrombotik mutasyon prevelansının çalışıldığı vaka kontrol çalışmasında (11) SVT tanısı olan 40 kadın ile 120 sağlıklı birey karşılaştırılmış ve SVT tanısı olan kadınların %20'de kontrol popülasyonun ise sadece %7'de trombofilik bir anormallik saptanmıştır. Martinelli ve ark. (12) çalışmalarında özellikle oral kontraseptiflerin (desogestrel veya gestoden içeren) daha az olarak da hormon replasman tedavilerinin faktör 7, faktör 8, faktör 10, fibrinojen, protrombin fragment 1 ve 2'yi artırarak ve faktör 5 seviyesini azaltarak etki ettiğini göstermişlerdir. De Bruijn ve ark (11) ise trombofilik anormallik ve oral kontraseptif kombinasyonunun risk faktörü olmayan kadınlara göre SVT riskini 30 kat arttırdığını rapor etmişlerdir.

Klinik Prezantasyon

Serebral ven trombozundaki semptomlar; arteriyel sistem hastalıklarıyla kıyaslandığında daha az spesifiktir, semptomların başlangıcı genellikle subakuttur (2-30 gün, %50-80), daha progresif seyirli ve daha fazla fluktuasyon eğilimlidir (epileptik nöbet artışı ve intrakranial hipertansiyon) (13).

Baş ağrısı en sık görülen şikayet olup (14) hastaların %80'de genellikle progresif seyirli, devamlı, tedaviye refrakter olan migrenli hastalarda migren benzeri veya gerilim tipi baş ağrısı şeklinde tanımlanabilen ağrılardır. İkinci sıklıkta görülen şikayet ise bulanık görme, görme kaybı veya görme alanında daralma şeklinde olan vizyon kayıplarıdır. Bu semptomlar sıklıkla intrakranial hipertansiyon, papil ödemi ve daha az sıklıkta optik radyasyon veya oksipital korteksi etkileyen enfarktüs sonucu görülebilmektedir. Papil ödem sıklığı SVT'li hastalarda %45-86 şeklinde değişmekte olup; fundoskopik muayede optik diskte silinme ve elevasyon şeklinde başlayıp birkaç gün sonra retinal eksuda, splinter hemoraji ve infarktüs şeklinde devam edip tedavi edilmez ise optik atrofi şeklinde sonlanabilmektedir (15).

Epileptik nöbetler; hastaların %10-60 da görülmekte olup özellikle çocuk (%58) ve yeni doğanlarda (%71) daha sık görülmektedir. Nöbetler hem fokal hem de jeneralize nöbetler şeklinde olabilmektedir (16). Erken semptomatik epileptik nöbetlerin sıklığı %44.3 iken status epileptikus tablosunun sıklığı %12.8 olarak rapor edilmiştir. Motor defisit, intrakranial hemoraji ve kortikal ven trombozunun varlığı erken epileptik nöbetler için bağımsız prediktörlerdendir. Fakat epileptik nöbet olmaksızın profilaktik anti-epileptik tedavi başlanmasına ilişkin kanıtlar yetersizdir (17).

Parezi, sensoriyel defisit, konuşma bozukluğu, vizyospasyal bozukluk, homonim hemianopsi gibi fokal nörolojik defisitler hastaların %50'de hastalık seyri sürecinde görülebilmektedir. Fokal nörolojik defisitler özellikle rolandik, fronto-parietal, parieto-okspital ve posterior temporal bölgelerde hemorajik transformasyonun eşlik ettiği veya etmediği geniş serebral enfarktla ilişkilidir. Bilinç bozukluğu; SVT'nin nadir görülen başlangıç semptomlarından. Özellikle diensefalon, beyin sapı, talamus, hipotalamus, korpus striatum, korpus kallosumun ventral yüzü, oksipital lobun medial kısmı ve serebellum kompresyonuna neden olabilen derin venöz tromboz ve unilateral, geniş serebral enfarkt ve hemoraji varlığında hastalar komatöz olabilir (18).

Kranial sinir paralizileri; SVT hastalarının %12'de rapor edilmiştir (19). İzole periferik fasial sinir paralizisi, ipsilateral transvers sinüsün segmental oklüzyonu ile V. ve VI. kranial sinir paralizileri daha çok lateral sinüs ve petrosal sinüs trombozunda IX., X. ve XI. kranial sinir paralizileri ise kavernöz sinüs posterioru, internal jugular ven, derin serebral venler ve serebellar ven trombozlarında görülebilmektedir (20).

Subakut nonspesifik diffüz ensefalopati; intrakranial basınç artışına bağlı ortaya çıkabilen lokalize olmayan diğer bir klinik prezantasyon olup sersemlik hissinden derin koma tablosu yelpazesinde değişkenlik gösterebilmektedir. İritabilite, anksiyete, depresyon, deliryum, psikoz ve amnezi gibi izole psikiyatrik semptomlar da özellikle postpartum SVT olgularında ortaya çıkabilmektedir (21).

Subaraknoid hemoraji (22), reversibl parkinsonizm (23), trigeminal nevralsi (24), akut mikrografi ve hipofoni (25), işitme kaybı (26), bilateral spontan ekimoz (özellikle yenidoğanlarda) (27) ve geçici global amnezi (28) gibi tabloların da SVT'de görülebilen nadir klinik prezantasyonların olabileceği de akılda tutulmalıdır.

Topografik Teşhis

SVT de trombozun lokalizasyonuna göre karakteristik klinik patenler ortaya çıkabilmektedir. Süperior sagittal sinüs; SVT hastalarının %72-92'de tutulmakta olup sıklıkla baş ağrısı, bulantı, kusma, bulanık görme, görme kaybı, kranial sinir paralizileri, hemiparezi, hemihipoestezi, fokal veya jeneralize epileptik nöbetler ile prezente olmaktadır (29).

Lateral sinüs trombozu, vakaların %10'da olup sıklıkla izole baş ağrısı, intrakranial hipertansiyon, fokal serebral defisit ve IX., X., XI. ve XII. kranial sinir paralizileri ile ortaya çıkmaktadır.

Kortikal ven trombozu ise vakaların sadece %2-5'de olup genellikle asemptomatik ve teşhisi oldukça zordur. Geniş kortikal enfarkt varlığında özellikle motor defisit, afazi ve hemianopsi şeklinde kortikal bulgular ve epileptik nöbetlerle prezente olabilmektedir. Bulantı, kusma, papil ödem gibi intrakranial basınç artışı olmaksızın hemiparezi, fokal nörolojik defisit ve epileptik nöbet varlığında kortikal ven trombozu olabileceği akılda tutulmalıdır (30).

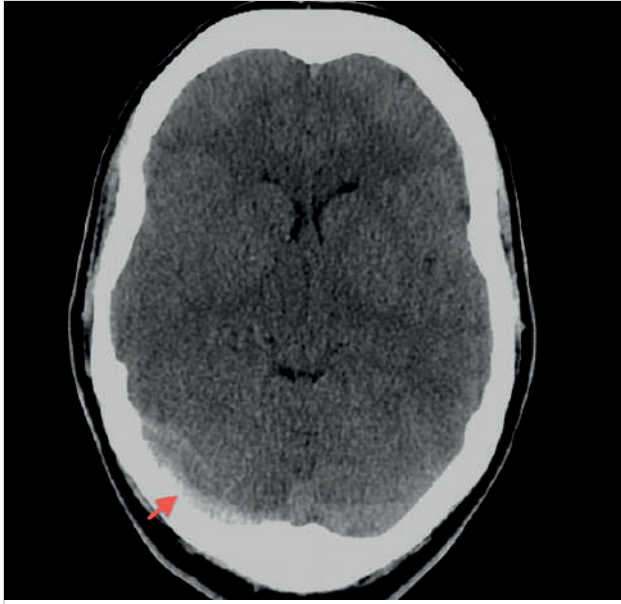
Derin venöz sistem trombozu sıklıkla kötü prognozudur ve tüm SVT hastalarının %3-8'ni oluşturmaktadır. Klinik tablo genellikle koma, akinetik mutizm, oftalmopleji, pupil anormallikleri, ekstrapiramidal hipertoni ve papil ödemi ile prezente olmaktadır (31).

Kavernöz sinüs trombozu nadir görülür ve gençlerde özellikle enfeksiyöz etyolojilerden kaynaklanmaktadır. Anterior kavernöz sinüs trombozu şiddetli baş ağrısı, oküler ağrı, kemozis, proptozis, oküler sinir paralizileri (III., IV.,VI. ve V. oftalmik dalı) ile prezente olurken posterior etkilenmede inferior petrosal sinüs tutulumuna bağlı olarak proptozis olmaksızın IX., X., XI. kranial sinir paralizileri görülmektedir (32).

Radyolojik Teşhis

Kontrastsız bilgisayarlı tomografi (BT); SVT hastalarının %25-40'da normaldir ve genellikle diğer lezyonların dışlanması için çekilmektedir. Serebral venöz trombozu şüphesinde mutlaka kontrastlı BT çekilmelidir. Kontrastlı BT'de indirekt bulgu olarak septik lateral sinüs trombozunda orta kulak yapılarında ve mastoid bölgede erozyonlar, serebellar ven trombozunda 4. ventrikül kompresyonu veya hidrosefali, lokal veya diffüz beyin ödeme bağlı falks, tentoryum veya sulkal silinmeler, arter sulama alanlarına uymayan, subkortikal yerleşimli, genellikle multipl, %40 hemorajik komponenti olan venöz enfarktler dikkati çekmektedir (2).

Direkt bulgulardan oklüde olan sinüsde taze trombüsün hiperdens fokus şeklinde görülmesi olan cord/dens bulgusu SVT hastalarının %2-25'de olup özellikle transvers sinüs, geniş straight sinüs ve süperior sagittal sinüs trombozlarında görülmektedir. Benzer bulgu yavaş akım varlığında da görülebildiğinden spesifitesi düşüktür (Resim 1).



Resim 1. Kontrastsız beyin tomografisinde sağ transvers sinüs lokalizasyonunda cord bulgusu

Dens delta bulgusu; süperior sagittal sinüsde dens üçgen görünümü şeklinde olup vakaların %60'da görülmektedir. Hematokrit değeri yüksek olan bireylerde de görülebileceğinden spesifik değildir. Boş delta bulgusu; trombüs etrafındaki dilate venlerin kontrast tutmasına bağlı olarak santral hipodens bir kor etrafını çevreleyen daha parlak bir üçgen görünümü şeklindedir (Resim 2). Sagittal, straight ve lateral sinüs trombozlarının %25-52 de görülebilmektedir. Hem dens hem de boş delta bulgusunun birlikte olması SVT teşhis olasılığını artırmaktadır (33).

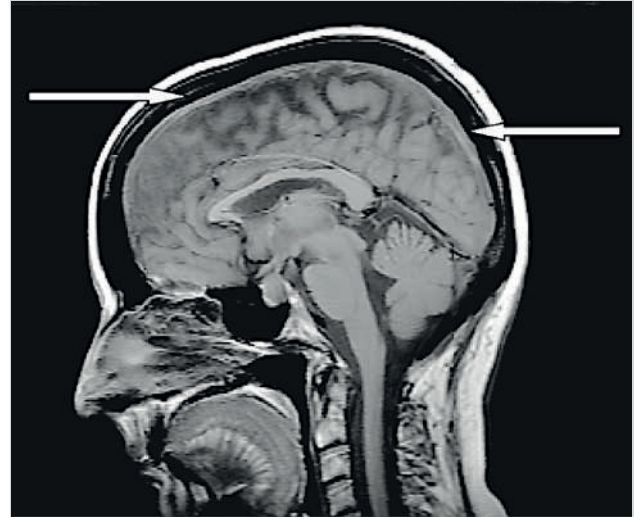


Resim 2. Kontrastlı beyin tomografisinde boş delta bulgusu

Manyetik rezonans (MR) görüntüleme parankimal lezyonlar, peteşiyal hemorajiler, trombüs formasyonu ve kan akımını göstermesindeki duyarlılığı, multiplanar görüntüleme kabiliyeti ve ke-

mik artefaktlarının olmaması nedeni ile BT'ye göre SVT teşhisinde daha üstündür.

Standart MR protokolünde SVT'nin ana direkt bulgusu akım sinyali void kaybıdır. Tromboze bir vende kan akımı değişiklikleri ve hemoglobin degradasyonu T1 ve T2 ağırlıklı görüntülerde sinyal değişikliklerine neden olmaktadır. Intralüminal trombüsün sinyal yoğunluğu ve görünümü kan yıkım ürünlerinin paramanyetik etkilerine göre zaman bağımlı olarak değişmektedir. Çok erken dönemde (1-5 gün) akım void kaybı ve intakt kırmızı kan hücrelerindeki oksihemoglobin varlığı nedeni ile trombüs T1'de izointens T2'de hipointens görülmektedir. Subakut dönemde (6-21 gün) oksihemoglobinin methemoglobine dönüşümü nedeni ile trombüs önce T1'de (6-9 gün) daha sonra T2'de (10-15 gün) hiperintens görülmektedir (Resim 3). Hem T1 hem de T2 ağırlıklı görüntülerde artmış sinyal artışı SVT lehine değerlendirilmekte olup trombüs başlangıcından 21-35 güne kadar devam etmektedir. Kronik fazda trombüs görünümü heterojen ve çok değişken olabilir. Genellikle T1'de progresif izointensite olurken T2'de izointens-hiperintens görünüm dikkati çekmektedir. Bu görüntünün yıllarca sürebileceği yanlışlıkla rekürren SVT teşhisi konulabileceği akılda tutulmalıdır.



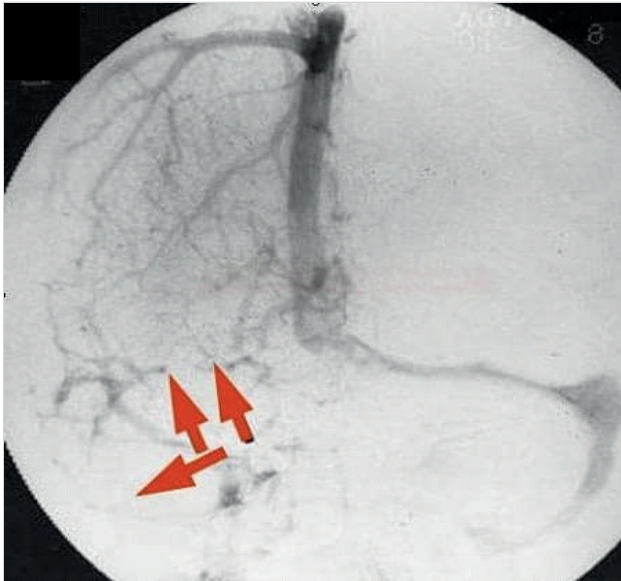
Resim 3. Süperior sagittal sinüsdeki tromboza bağlı T1 ağırlıklı MR görüntülemesinde hiperintens sinyal değişikliği

Serebral venöz trombozundaki serebral ven kan akımındaki azalma hemoglobin oksijenizasyonunda deoksijenizasyona doğru lokal bir shiftin oluşmasına neden olmakta deoksijenizasyon da özellikle T2 ağırlıklı görüntülerde sinyal kaybıyla sonuçlanan manyetik susceptibility etkisine neden olmaktadır. Bu etkiyle T2 ağırlıklı görüntülerde intravenöz pıhtı akut ve subakut dönemde hipointens olarak görülmektedir (34).

SVT teşhisinde beyin parankimal görüntüleme modaliteleri dışında direkt olarak etkilenen serebral sinüs veya venin görüntülenmesinde MR venografi, BT venografi veya konvensiyonel anjiyografi kullanılmaktadır. Özellikle MR venografi daha sık kullanılmakta olup trombüs hiperintens görülürken intralüminal trombozis nedeni ile sinüsde akım sinyali kaybı ortaya çıkmaktadır (35) (Resim 4). Spiral BT venografi daha hızlı ve daha kolay yapılmakta olup etkilenen sinüsde dolmuş defekt, sinüs duvarında tutulum ve anormal venöz kollateraller görülebilmektedir (36). Konvensiyonel anjiyografi ise özellikle izole kortikal ven trombozunda, girişimsel rekanalizasyon veya sinüs içerisine trombolitik uygulama yapılacak olan hastalar ile sınırlıdır (Resim 5).



Resim 4. Sağ transvers sinüs ve sigmoid sinüs trombozu ile uyumlu MR venografi



Resim 5. Konvansiyonel anjiyografide sağ transvers sinüs ve sigmoid sinüs trombozu

Tedavi

SVT de antikoagulan tedavinin kötü gidiş, özürülük ve ölüm riskini azalttığı ortaya konulmuştur. İntravenöz ile subkutan heparin tedavisinin karşılaştırılmasında ise hangi tedavinin daha etkin olduğu net değildir. Fakat özellikle kritik hastalığı olanlarda, girişimsel işlemlerin gerekli olabileceği düşünülen komplikasyon riski yüksek olan hastalarda ve intrakranial basınç artışı nedeni ile tekrarlayan lomber ponksiyon ihtiyacı olabilecek hastalarda tedavinin kesilmesinden 1 saat içerisinde normal aktive parsiyel tromboplastin zamanının sağlanabileceği intravenöz heparin kullanımının daha uygun olabileceği akıld tutulmalıdır (37).

Bugüne kadar sistemik veya lokal trombolitik tedavilerin SVT'deki etkinliği ve güvenirliliğini gösteren randomize kontrollü çalışmalar yoktur. The International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT) çalışmasında derin ven trombozu nedeni ile kötü prognoz ve ölüm riskine sahip komatöz hastalarda antikoagulan tedavinin irreversibl beyin hasarını engellemede

geç kalabileceği düşünülerek trombolitik tedavi uygulanan 38 hastanın %13'de ölüm %17'de intrakranial hemoraji ve %5'de klinik kötüleşme görüldü (38).

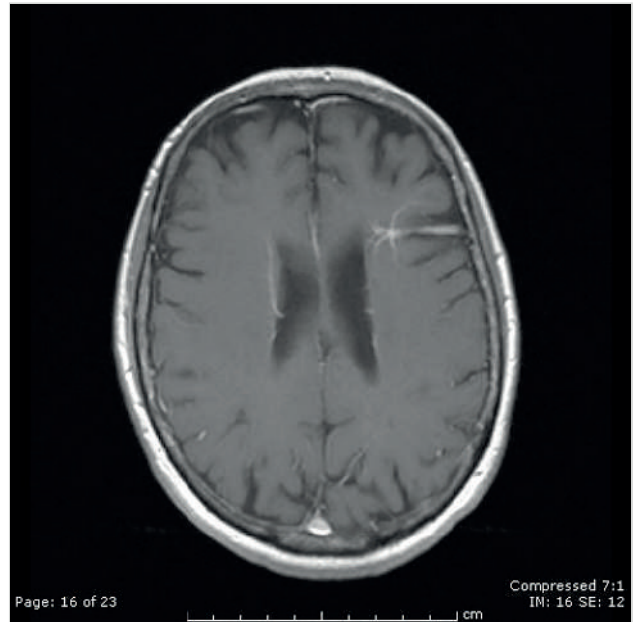
GELİŞİMSEL VENÖZ ANOMALİLER

Beynin gelişimsel venöz anomalileri (GVA) en sık görülen vasküler malformasyon olup; MR görüntülemelerinde %0.48-0.7 olarak saptanırken 4069 otopsi serisindeki insidansı %2.6 olarak raporlanmıştır. Günümüze kadar venöz malformasyon, venöz anjioma, medüller venöz malformasyon gibi çeşitli terminolojiler kullanılmıştır (39).

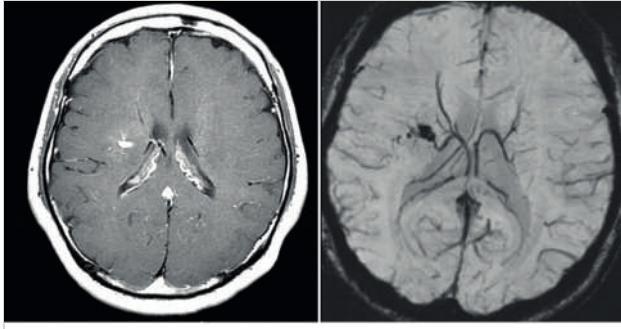
Etyoloji ve Gelişimsel Venöz Anomali Yapısı

GVA etyolojisi halen tartışmalıdır ve net olarak anlaşılamamıştır. Genellikle medüller ven gelişimindeki fokal arrest veya Padgett 4.ve 7. evreler arasında oklüzyon sonucu geliştiği düşünülmektedir. Hatta normal venöz yapının yokluğunun kompanse-tuar venöz sistem gelişimine neden olabileceğinden bahsedilmektedir (40-41). Lasjaunias ve ark. (42) ise GVA paterninin venüler seviyede bir veya daha fazla tetikleyici ile ortaya çıkan anatomik adaptasyon olduğunu ortaya koymaktadır.

GVA yı anlayabilmek için medüller ven yapısını bilmek çok önemlidir. Parankimal venler; süperfisyal ve derin drenaj venleri olarak ikiye ayrılmaktadır. Süperfisyal drenaj venlerini pial, intrakortikal, subkortikal ve süperfisyal medullar venler oluşturmaktadır. Derin drenaj venleri daha derinden seyredeler ve subependimal venlere ulaşırken 4 venöz birleşme zonundan oluşmaktadır. "Bamboo branch union" adı verilen ilk zon beyaz cevherde yer alan süperfisyal bir zondur. İkinci zon en göze çarpan "Candelabra" zonudur. Bu zonda derin medüller venler transvers olarak ana venöz köke bağlıdır. Bu venöz kökler daha derinden seyrederek üçüncü zon olan "Palmate"zonda birleşirler. Üçüncü zondan gelen venlerde birleşerek 4. zon olan subependimal zonu oluşturmaktadırlar. Üçüncü zondaki medüller ven oklüzyonu candelabra zonunda dilate ven oluşumuna neden olarak kaput medusa olarak adlandırılan formasyonun oluşumuna neden olmaktadır (Resim 6). Tipik kaput medusa formasyonunun olmadığı beyin, beyin sapı ve omirilikteki dilate venöz yapılar ise GVA 'den ziyade kavernöz malformasyon (CM) terminolojisi ile karşımıza çıkan venöz anormalliklerdir (Resim 7).



Resim 6. Gelişimsel venöz anomalide kaput medusa görünümü



Resim 7. Kontrastlı gradient-echo T1 ağırlıklı MR görüntülemesinde sağ korona radiatada kavernom malformasyon formasyonundaki gelişimsel venöz anomali ve susceptibility ağırlıklı görüntülemesinde hemoraji görünümü

Bugüne kadar medüller venlerin büyümesi ve gelişmesine ilişkin iki teoriden söz edilmektedir. İlk teori olan yüzey orjin teorisinde, bazı süperfiyal parankimal venlerin daha derine büyüyecek telensefalon kalınlığını arttırdığı varsayılmakta ve bu durumda subependimal bölgede venöz pleksus oluşumuna neden olmaktadır. Derin orjin teorisinde ise germinal matrisin hızlı gelişiminin venöz pleksus oluşturarak korteks gelişimine neden olduğu ortaya konulmaktadır.

Sonuç olarak GVA aslında normal kortikal veya derin venöz drenaj yollarının yokluğuna fonksiyonel adaptasyon olarak karşımıza gelmektedir (43).

Klinik Prezantasyon

GVA sıklıkla benign seyirlidir ve rastlantısal olarak karşımıza çıkmaktadır. Fakat ileri görüntüleme yöntemlerinin geliştirilmesiyle artık nadirde olsa intrakranial hemorajilerin ve epileptik nöbetlerin nedenleri arasında sayılmaktadır.

Garner ve ark. (44) gerçek GVA'yle ilişkili hemoraji riskini yıllık %0.22 olarak raporlarken CM'la ilişkili hemoraji riski %13-40 olarak rapor edilmiştir (45). Kavernöz malformasyonun hemorajik vakalarının çoğundan sorumlu olduğu akılda tutulmalıdır (46).

Semptomatik GVA'lerinin altta yatan mekanizmalar mekanik, akımla ilişkili veya idiyopatiktir. Pereira ve ark'nın çalışmasında (47) 69 hastanın 14'nün hidrosefali veya sinir kompresyon sendromu gibi mekanik nedenlerle, 49 tanesinin arteriovenöz shunt, artmış venöz basınçla uzak shunt veya dışarı akımda azalma şeklinde olan akımla ilişkili nedenlerin olduğu rapor edilmiştir. Akım ile ilişkili komplikasyon; iç akımın artması veya dış akımın azalması şeklinde olabilmektedir. Arteriovenöz malformasyon veya arteriovenöz shuntın olduğu GVA'li iç akım artışının olduğu hastalar sıklıkla baş ağrısı (%61), nörolojik defisit (%38), epileptik nöbet (%22,2) ve koma (%22,2) ile prezente olmaktadır. Morfolojik prezantasyon ise genellikle hemoraji (%66) ve venöz enfarkt (%33) şeklindedir. Dış akımın azaldığı hastalar ise daha çok mekanik ve fonksiyonel nedenlerden etkilenmektedir. Mekanik nedenler toplayıcı venlerin trombozu (%51,7), drenaj yolların stenozu (%24,1) veya GVA'lerin komplet trombozu (%24,2) şeklinde olmaktadır. Klinik prezantasyon ise baş ağrısı (%58,6), epileptik nöbet (%41,3) ve şuur değişiklikleri (%20,7) şeklindedir. Fonksiyonel nedenlerden en sık olanı ise uzak arteriovenöz shuntın neden olduğu venöz hipertansiyondur (Resim 7).

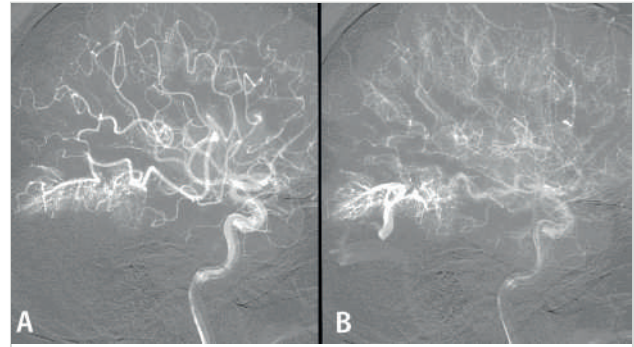
Radyolojik Teşhis

GVA da, beyin parankimi genellikle normal olabilirken Santucci ve ark. (48) çalışmalarında hastaların (28/175) drenaj alanında anormal sinyal değişikliklerinin olduğunu rapor etmişlerdir. Ruiz ve ark. (41) ise GVA alanında %29,7'de atrofi, %28,3'de beyaz cev-

her lezyonu, %9,6'da distrofik kalsifikasyon şeklinde beyin anormalliklerinin olduğunu bu fenomenin de kronik, lokal venöz konjesyondan kaynaklanabileceğini ortaya koymuşlardır.

Bazı GVA'lerde hem MR hem de CT perfüzyon ağırlıklı görüntülemelerde anormal perfüzyon parametreleri dikkati çekmektedir. Perfüzyon çalışmaları GVA'de normal perfüzyon tipi ve venöz konjesyon tipi olmak üzere iki hemodinamik paternle karşımıza çıkmaktadır. Venöz hipertansiyon ile semptomatik GVA arasındaki ilişki net değildir fakat perfüzyon çalışmaları özellikle venöz konjesyon paterninin parankimal anormallik ve CM formasyonu oluşturarak semptomatik GVA gelişim riskini artırmaktadır (49-51).

Geçmiş yıllardaki çalışmalarda GVA'de erken venöz dolum gösterilmiş ve çeşitli terminolojilerle ifade edilmiştir. Erken venöz dolum 3 tiptir. Bunların ilki GVA alanında "kapiller brush like shunt" ile karakterize olan diffüz arteriovenöz shunttır (Resim 8). İkincisi çok küçük, lokalize shunt noktasının olduğu mikro arteriovenöz shunttır. Üçüncü tip ise arteriovenöz malformasyonun drenajında lokalize olan GVA kombinasyonudur (52-54).



Resim 8. Gelişimsel venöz anomali olan bir hastadaki diffüz arteriovenöz shunt görünümü A) Sağ internal karotis arter enjeksiyonunda lateral görüntüde arteriyel faz sırasında orta serebral arterin temporo-okspital dalında erken dolumu görünen gelişimsel venöz anomali, B) Geç arteriyel fazda Labbe venine drene olan diffüz shunt görünümü

Tedavi

GVA tedavisinde katastrofik venöz enfarktüse neden olma riski yüksek olduğundan cerrahi pek önerilmemektedir. Erken venöz dolumu olan ve hemoraji ile prezente olan GVA'de gerekli ise hematoma boşaltılabilir (55). Arteriovenöz malformasyonu olan GVA'li 6 hastanın tedavisine bakıldığında bir tanesinin stereotaktik radyocerrahi (56), bir tanesinin cerrahi (57), iki tanesinin embolizasyon (58-59) ve iki tanesinin gamma knife (53,60) ile tedavi edildiği rapor edilmiştir. Bu vakaların beş tanesinin arteriovenöz malformasyonları başarılı bir şekilde oblitere edilirken GVA'leri devam etmiştir.

Lindquist ve ark. (61)'nin 13 tane venöz anjiomlu hasta serisinin radyocerrahi sonucuna bakıldığında ise arteriovenöz malformasyonlu GVA'li 3 hasta arasında GVA'nin ek olarak oblitere edildiği bir hastanın radyasyon nekrozu ile sonuçlandığı sadece arteriovenöz malformasyonun radyasyon hedefi olduğu hastaların prognozunun daha iyi olduğu ortaya konulmuş ve radyasyon nekrozunun ve etrafındaki ödemin venöz konjesyonu daha da arttırdığı ifade edilmiştir. Radyocerrahinin arteriovenöz malformasyonlu GVA'li hastalarının tedavisinde sınırlı bir role sahip olduğu asemptomatik tüm GVA tiplerinde tedavi endikasyonunun vaka bazında verilmesi gerektiği, özellikle diffüz arteriovenöz shuntlı GVA tipinde GVA'nin kendisine zarar vermeden tedavinin mümkün olmaması nedeni ile konservatif yaklaşımın daha iyi olabileceği, mikro arteriovenöz shunt ve arteriovenöz malformasyonla

birlikte olan GVA tiplerinde sadece shuntın kendisine odaklanarak ve GVA'yi koruyarak yapılmalıdır.

Sonuç olarak GVA'ler, medullar venlerin anatomik varyasyonları olup; normal beyin dokusunu kompensatuar venöz drenaj sistemi ile drene etmektedir. Semptomatik GVA'ler oldukça nadirdir. Hemoraji gelişen vakalar genellikle CM ile ilişkili GVA'lerdir. Gelişimsel venöz anomaliyi hedefleyen cerrahiler bölgesel venöz konjesyon riski yüksek olması nedeni ile sıklıkla önerilmemektedir. Gelecekte venöz konjesyonu değerlendiren perfüzyon çalışmaları semptomatik GVA riskinin öngörülmesinde anahtar role sahip olacaktır (62).

KAYNAKLAR

- Kalbag R, Woolf A. Cerebral Venous Thrombosis. London, Oxford University Press, 1967.
- Stam J. Thrombosis of the cerebral veins and sinuses. *N Engl J Med* 2005;352:1791-1798.
- de Veber G, Andrew M, Adams C, et al. Cerebral sinovenous thrombosis in children. *N Engl J Med* 2001;345:417-423.
- Krayenbuhl HA. Cerebral venous and sinus thrombosis. *Clin Neurosurg* 1966;14:1-24.
- Cantu C, Barinagarrementeria F. Cerebral venous thrombosis associated with pregnancy and puerperium. A review of 67 cases. *Stroke* 1993;24:1880-1884.
- Ameri A, Bousser MG. Cerebral venous sinus thrombosis. *Neurol Clin* 1992;10:87-111.
- Daif A, Awada A, Al-Rajeh S, et al. Cerebral venous thrombosis in adult. A study of 40 cases from Saudi Arabia. *Stroke* 1995;26:1193.
- Deschiens M, Canard J, Horellou M, et al. Coagulation studies, factor V Leiden and anticardiolipin antibodies in 40 cases of cerebral venous sinus thrombosis. *Stroke* 1996;27:1724-1730.
- Kellett MW, Martin PJ, Enevoldson TP, et al. Cerebral venous sinus thrombosis connected with 20210, a mutation of the prothrombin gene. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;65:611-612.
- Martinelli I, Battaglioli T, Pedotti P, et al. Hyperhomocysteinemia in cerebral vein thrombosis. *Blood* 2003;102:1363-1366.
- de Bruijn SF, Stam J, Koopman MM, et al. Case-control study of risk of cerebral sinus thrombosis with third generation-oral contraceptives. Cerebral Venous Sinus Thrombosis Study Group. *BMJ* 1998;316:589-592.
- Martinelli I, Sacchi E, Landi G, et al. High risk of cerebral vein thrombosis in carrier of a prothrombotic-gene mutation and users of oral contraceptives. *NEJM* 1998;338:1793-1797.
- Bousser MG, Ross Russel RW. Cerebral Venous Thrombosis. London: W.B. Saunders, 1997.
- Duman T, Uludüz D, Midi İ, et al. A multicenter study of 1144 patients with cerebral venous thrombosis: The VENOST Study. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Disease* 2017;26:1848-1857.
- Purvin VA, Trobe JD, Kosmorsky G. Neuro-ophthalmic features of cerebral venous obstruction. *Arch Neurol* 1995;52:880-886.
- De Veber G, Andrew M, Adams C, et al. Canadian Pediatric Ischemic Stroke Study Group: Cerebral sinovenous thrombosis in children. *N Engl J Med* 2001;345:417-423.
- Masuhr F, Busch M, Amberger N, et al. Risk and predictors of early epileptic seizures in acute cerebral venous and sinus thrombosis. *Eur J Neurol* 2006;13:852-856.
- De Bruijn SF, de Haan RJ, Stam J. Clinical features and prognostic factors of cerebral venous sinus thrombosis in a prospective series of 59 patients. For The Cerebral Venous Sinus Thrombosis Study Group. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70:105-108.
- Kuehnen J, Schwartz A, Neff W, et al. Cranial nerve syndrome in thrombosis of the transverse/sigmoid sinuses. *Brain* 1998;121:381-388.
- Straub J, Magistry MR, Delavelle J, et al. Facial palsy in cerebral venous thrombosis; transcranial stimulation and pathophysiological considerations. *Stroke* 2000;31:1766-1769.
- Bousser MG, Barnett HJM. Cerebral venous thrombosis; in Barnett HJM, Mohr JP, Stein BM, Yatsu FM (eds): *Stroke, Pathophysiology, Diagnosis, and Management*. New York, Churchill Livingstone, 1998.
- Oppenheim C, Domigo V, Gauvrit JY, et al. Subarachnoid haemorrhage as the initial presentation of dural sinus thrombosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005;26:614-617.
- Jenkins M, Hussain N, Lee D, et al. Reversible parkinsonism and MRI diffusion abnormalities in cortical venous thrombosis. *Neurology* 2001;57:364-366.
- Hart RG, Carter JE. Pseudotumor cerebri and facial pain. *Archives of Neurology* 1982;39:440-445.
- Murray BJ, Llinas R, Caplan LR, et al. Cerebral deep venous thrombosis presenting as acute micrographia and hypophonia. *Neurology* 2000;54:751-753.
- Crassard I, Bioussé V, Bousser MG, et al. Hearing loss revealing lateral sinus thrombosis in a patient with factor V Leiden mutation. *Stroke* 1997;28:867-870.
- Roy PM, Gras E. Cerebral venous thrombosis. *N Engl J Med* 2003;349:1730.
- Solheim O, Skeidsvoll T. Transient global amnesia may be caused by cerebral vein thrombosis. *Med Hypotheses* 2005;65:1142-1149.
- Cantu C, Barinagarrementeria F. Cerebral venous thrombosis associated with pregnancy and puerperium. Review of 67 cases. *Stroke* 1993;24:1880-1884.
- Jacobs K, Moulin T, Bogousslavsky J, et al. The stroke syndrome of cortical vein thrombosis. *Neurology* 1996;47:376-382.
- Walter M, Van den Bergh WM, van der Schaaf I, et al. The spectrum of presentations of venous infarction caused by deep cerebral vein thrombosis. *Neurology* 2005;65:192-196.
- Bousser MG. Cerebral venous thrombosis: diagnosis and management. *J Neurol* 2000;247: 252-258.
- Rao KCVG, Knipp HC, Wajner EJ. CT findings in cerebral sinus and venous thrombosis. *Radiology* 1981;140:391-398.
- Connor SE, Jarosz JM. Magnetic resonance imaging of cerebral venous sinus thrombosis. *Clin Radiol* 2002;57:449-461.
- Ayanzen RH, Bird CR, Keller PJ, et al. Cerebral MR venography: normal anatomy and potential diagnostic pitfalls. *AJNR* 2000;21:74-78.
- Casey SO, Alberico RA, Patel M. Cerebral CT venography. *Radiology* 1996;198:163-170.
- Einhäupl K, Bousser MG, de Bruijn SFTM, et al. EFNS guideline on the treatment of cerebral venous and sinus thrombosis. *Eur J Neurol* 2006;13:553-559.
- Ferro JM, Canhão P, Stam J, et al. Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis. Results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT). *Stroke* 2004;35:664-670.
- Topper R, Jurgens E, Reul J, et al. Clinical significance of intracranial developmental venous anomalies. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1999; 67: 234-238.
- Saito Y, Kobayashi N. Cerebral venous angiomas: clinical evaluation and possible etiology. *Radiology* 1981; 139: 87-94.
- Ruiz DS, Delavelle J, Yilmaz H, et al. Parenchymal abnormalities associated with developmental venous anomalies. *Neuroradiology* 2007;49: 987-995.
- Lasjaunias P, Ter Brugge K, Berenstein A. *Surgical Neuroangiography*. Vol. 3 Berlin/Heidelberg, Springer, 1990.
- Okudera T, Huang YP, Fukusumi A, et al. Micro-angiographical studies of the medullary venous system of the cerebral hemisphere. *Neuropathology* 1999; 19: 93-111.
- Garner TB, O Del Curling Jr, Kelly DL, et al. The natural history of intracranial venous angiomas. *J Neurosurg* 1991; 75: 715-722.
- Huber G, Henkes H, Hermes M, et al. Regional association of developmental venous anomalies with angiographically occult vascular malformations. *Eur Radiol* 1996; 6: 30-37.
- McLaughlin MR, Kondziolka D, Flickinger JC, et al. The prospective natural history of cerebral venous malformations. *Neurosurgery* 1998;43: 195-200.
- Pereira VM, Geibprasert S, Krings T, et al. Pathomechanisms of symptomatic developmental venous anomalies. *Stroke* 2008; 39: 3201-3215.
- Santucci GM, Leach JL, Ying J, et al. Brain parenchymal signal abnormalities associated with developmental venous anomalies: de-

- tailed MR imaging assessment. *Am J Neuroradiol* 2008;29: 1317-1323.
49. Kroll H, Soares BP, Saloner D, et al. Perfusion-CT of developmental venous anomalies: typical and atypical hemodynamic patterns. *J Neuroradiol* 2010; 37: 239-242.
 50. Camacho DL, Smith JK, Grimme JD, et al. Atypical MR imaging perfusion in developmental venous anomalies. *Am J Neuroradiol* 2004; 25: 1549-1552.
 51. Hanson EH, Roach CJ, Ringdahl EN, et al. Developmental venous anomalies: appearance on whole-brain CT digital subtraction angiography and CT perfusion. *Neuroradiology* 2011;53: 331-341.
 52. Rammos SK, Maina R, Lanzino G. Developmental venous anomalies: current concepts and implications for management. *Neurosurgery* 2009; 65: 20-30.
 53. Oran I, Kiroglu Y, Yurt A, et al. Developmental venous anomaly (DVA) with arterial component: a rare cause of intracranial hemorrhage. *Neuroradiology* 2009; 51: 25-32.
 54. Agazzi S, Regli L, Uske A, et al. Developmental venous anomaly with an arteriovenous shunt and a thrombotic complication: case report. *J Neurosurg* 2001; 94: 533-537.
 55. Im SH, Han MH, Kwon BJ, et al. Venous-predominant parenchymal arteriovenous malformation: a rare subtype with a venous drainage pattern mimicking developmental venous anomaly. *J Neurosurg* 2008;108: 1142-1147.
 56. Yanaka K, Hyodo A, Nose T. Venous malformation serving as the draining vein of an adjoining arteriovenous malformation: case report and review of the literature. *Surg Neurol* 2001;56: 170-174.
 57. Meyer B, Stangl AP, Schramm J. Association of venous and true arteriovenous malformation: a rare entity among mixed vascular malformations of the brain: case report. *J Neurosurg* 1995; 83: 141-144.
 58. Nussbaum ES, Heros RC, Madison MT, et al. The pathogenesis of arteriovenous malformations: insights provided by a case of multiple arteriovenous malformations developing in relation to a developmental venous anomaly. *Neurosurgery* 1998; 43: 347-351.
 59. Fok KF, Holmin S, Alvarez H, et al. Spontaneous intracerebral hemorrhage caused by an unusual association of developmental venous anomaly and arteriovenous malformation. *Interv Neuroradiol* 2006;12: 113-121.
 60. Kurita H, Sasaki T, Tago M, et al. Successful radiosurgical treatment of arteriovenous malformation accompanied by venous malformation. *Am J Neuroradiol* 1999; 20: 482-485.
 61. Lindquist C, Guo WY, Karlsson B, et al. Radiosurgery for venous angiomas. *J Neurosurg* 1993; 78: 531-536.
 62. Aoki R, Srivatanakul K. Developmental venous anomaly: Benign or Not Benign. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2016;56:534-543.



Vaskülitler

Doç. Dr. Mine Sorgun

Santral sinir sistemi (SSS) vaskülit, beyin, omurilik ve meninkslerdeki arterlerin inflamasyonu ve destruksyonu ile sonuçlanan geniş bir hastalık yelpazesini ifade eder. SSS vaskülitleri primer ve sekonder olarak sınıflandırılır. Primer santral sinir sistemi vaskülitinde (PSSV), vaskülit diğer sistemlerin tutulumu olmadan SSS ile sınırlıdır. SSS vaskülit, sistemik vaskülit veya sistemik lupus eritematosus (SLE) gibi sistemik bir inflamatuvar hastalık veya varicella zoster virüsü gibi enfeksiyöz bir süreç bağlamında ortaya çıktığında ikincil olarak kabul edilir ve sekonder santral sinir sistemi vaskülit olarak adlandırılır (1,2).

Primer Santral Sinir Sistemi Vaskülit (PSSV)

PSSV ağırlıklı olarak beyin parankiminin, omuriliğin ve leptomeninklerin küçük ve orta büyüklükteki arterlerini etkileyerek SSS ait semptom ve bulgulara neden olur (2, 3). Bu bozukluğun ayrı bir antite olarak tanınması, Cravioto ve Feigin'in tarafından PSSV'li hastaların beyin otopsilerinin patolojik bulgularının 1959'da bildirilmesi ile olmuştur (4).

Epidemioloji

PSSV nadir görülen bir hastalıktır ve 101 hastanın retrospektif analizinde yıllık insidansı 2.4 olgu/1.000.000 kişi-yılı olarak bildirmiştir (5). Bildirilen olgular arasında erkek hakimiyeti mevcuttur. Erkek/kadın oranı 2/1'dir (6). Ortanca tanı yaşı 50'dir, ancak hemen hemen her yaşta ortaya çıkabilir (5).

Patofizyoloji

PSSV'nin nedeni bilinmemektedir. Bazı potansiyel etiyolojik ajanlar veya mekanizmalar önerilmiş olmakla birlikte PSSV'nin nedeni hala spekülatif olmaya devam etmektedir. Varicella zoster virüsü, Batı Nil virüsü, Mycoplasma gallisepticum ve insan immün yetmezlik virüsü (HIV) gibi çeşitli enfeksiyöz ajanlar etiyolojik faktörler olarak öne sürülmüştür (7-15).

Ivase ve arkadaşlarının yaptığı bir biyopsi örneğinin immünohistokimyasal boyamasında, küçük serebral arterlerin içinde ve çevresinde CD45R0+ T hücreleri tarafından baskın infiltrasyon gösterilmiştir (16). Bu bulgular, vaskülit patogenezinde bellek T hücrelerinin rolü olduğunu ve serebral arterlerin duvarında meydana gelen antijen spesifik immün yanıtın kaynaklanabileceğini düşündürmektedir. Enflamatuvar sürecin tetikleyicileri bilinmemekle birlikte, patojen türevli antijenler tarafından tetiklenen spesifik aktivasyon, PSSV'nin başlangıcında çok önemli olabilir. Efektör moleküller açısından, matris metalloproteinazlar (MMP'ler), özellikle MMP-9, hayvan vaskülit modellerinde çok önemli görünmektedir (17). Bu moleküller damar duvarı hasarına katkıda bulunabilir ve olası terapötik hedefleri temsil edebilir.

Bazı hastalarda PSSV ile birlikte serebral amiloid anjiyopatide tanımlanmıştır (18). Serebral amiloid anjiyopatili bir transgenik fare modelinde vasküler amiloid inflamatuvar yanıt bildirilmesi üzerine vasküler amiloid birikiminin vasküler inflamasyonun tetikleyici olduğu öne sürülmüştür (19). Eng ve arkadaşları, serebral amiloid anjiyopatiye bağlı inflamasyonu olan hastalarda APOE ε4/ε4 genotipinin daha ön planda olduğunu göstermişlerdir. Bu da apolipoprotein E'nin ε4 izoformunun inflamasyonun ilerlemesinde rol oynayabileceğini düşündürmüştür (20). Serebral amiloid anjiyopatide inflamasyonun moleküler temelini aydınlatılması, bu hasta alt grubunun tedavisi için yeni hedefler belirleyebilir.

PSSV'nin nedeni bilinmemekle birlikte, SSS'nin inflamasyonu arterlerin stenozuna, oklüzyonuna ve tromboze olmasına yol açarak ilgili vasküler alanda iskemi ve nekroza neden olur. Serebral korteks ve leptomeninklerdeki vasküler etkilenme olasılığı subkortikal bölgelere göre daha yüksektir. Kranial sinirleri besleyen arterlerde tutulabilir (21-28).

Histopatoloji

PSSV'de histolojik olarak parankimal ve leptomeningeal küçük ve orta boy arterler etkilenmektedir. Granülomatoz, lenfositik ve nekrotizan olmak üzere üç temel histopatolojik patern görülmektedir (21, 22). Granülomatöz vaskülit en sık (%58) olan paternidir. Bu paternde, vasküloentrik mononükleer inflamasyon ve iyi şekillenmiş multinükleer hücreli granülomlar görülmekle birlikte biopsi materyalinin %50'sinde B4 amiloid depolanması mevcuttur. İkinci sıklıkta (%28) görülen lenfositik vaskülitir. Anlamli bir parankimal inflamasyon olmadığı halde vasküler duvar boyunca uzanan belirgin lenfositik infiltrasyon ve buna aralıklı eşlik eden plazma hücreleri görülür (23). Nekrotizan vaskülit ise en az görülen (%14) paternidir. Poliarteritis nodosada benzer şekilde görülen transmural fibrinoid nekroz ile karakterizedir. Sıklıkla intrakranial kanama ile birlikte. Nadiren nekrotizan ve granülomatöz vaskülit birlikte bulunabilir. Vaskülit ayrıca medulla spinalisi de etkileyebilir (24). Bu histolojik paternler, spesifik klinik belirtiler, tedavi yanıtları ve sonuçlarla bağlantılı değildir. Ayrıca bu paternlerin zaman içinde sabit kaldığı görülmektedir, bu da bunların hastalığın farklı evrelerini temsil etmediklerini düşündürmektedir.

Klinik Özellikleri

Klinik oldukça değişken ve nonspesifiktir (6, 26-28). Genellikle sinsi başlangıçlıdır ve yavaş progresyon gösterirken nadiren akut başlangıçlı olabilir (2, 28). Hastaların %75'ine semptom başlangıcından sonraki ilk 6 ay içinde tanı konur ve semptom başlangıcından tanı konulana kadar geçen süre ortalama 170 gündür (6).

En sık görülen semptom (%60) baş ağrısıdır. Jeneralize veya lokalize olabilir. Sıklıkla yavaş yavaş kötüleşir ve spontan remisyon periodları görülür. Şiddeti değişkendir. Kognitif bozukluk ikinci sıklıkta (%50) görülen semptomdur ve sıklıkla sinsi başlangıçlıdır. Fokal nörolojik belirtiler belirgin serebral iskemisi olsun olmasın pek çok hastada görülür. Ataksi, nöbet, kranial nöropati ve koma daha az sıklıkta görülmektedir. Diğer sistemik vaskülitlerin aksine, ateş, kilo kaybı ve döküntü gibi semptomlar çoğunlukla görülmez (5, 6, 29).

Medulla spinalis tutulumu %5 oranında görülür. Ağırlıklı olarak torakal kısım etkilenir. Beyin parankim tutulumuna eşlik edebildiği gibi tek başına medulla spinalisin izole tutulumu da olabilir. Çoğunlukla ağrı, kas güçsüzlüğü ve duyu bulgularla seyreden myelopati tablosu ile ortaya çıkar (24).

PSSV'de arterlerin inflamasyonu ve destruksyonu çoğunlukla serebral iskemi ve daha az sıklıkta kanama ile sonuçlanır. İskemik inme ve geçici iskemik atak %30-50 oranında görülürken intrakranial hemoraji %11-12 oranında görülmektedir. Subaraknoid hemoraji ise 131 olgulu bir seride 4 hastada (%3) bildirilmiştir. Nadiren de solid tümöre benzer kitle lezyonu (%4) olarak da prezente olabilir (5, 6, 28-31).

Tanıya yardımcı inceleme yöntemleri

Laboratuvar İncelemeleri

PSSV'de hastaların akut faz reaktanları, antinükleer antikorları, antinötrofil sitoplazma antikorları ve antifosfolipid antikorları genellikle normaldir (5, 6).

BOS bulguları

BOS analizi hastaların %80-90'ında anormaldir (5). Çoğunlukla lökosit sayısı ve protein konsantrasyonunda hafif artma görülür. Anjiyografi negatif PSSV olan hastalarda sıklıkla protein büyük ölçüde artmış tespit edilmektedir (32). Enfeksiyon veya maligniteyi dışlamak için uygun boyamalar, kültürler, serolojik ve moleküler testler ile akış sitometrisi çalışmaları yapılmalıdır.

EEG

Çoğu hastada hafif, spesifik olmayan elektroensefalografik bulgular vardır (5).

Radyolojik bulgular

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), PSSV'deki anormallikleri saptamada duyarlıdır ve PSSV olduğundan şüphelenilen tüm hastalarda yapılmalıdır (33,45). PSSV olan ve MRG'si normal olan hastalar bildirildiği de akılda tutulmalıdır (5,35,36).

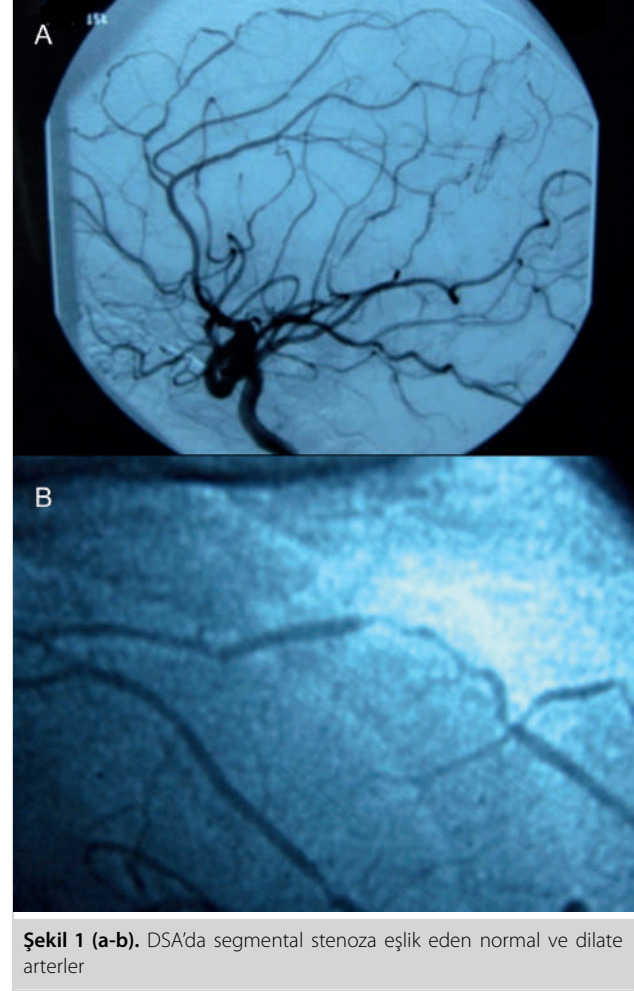
PSSV'li hastaların MRG'sinde tespit edilen anormallikler kortikal ve subkortikal infarktlar, parankimal ve leptomeningeal kontrastlanma, intrakraniyal hemoraji, subaraknoid hemoraji, solid tümöre benzer kitle lezyonları ve FLAIR veya T2 ağırlıklı kesitlerdeki hiperintens lezyonlar şeklinde olabilir (40,35,37-39). İnfarktlar en yaygın görülen ve genellikle hem korteksi hem de subkortikal bölgeleri etkileyen multiple ve bilateral lezyonlardır. Belirgin leptomeningeal kontrastlanma, çoğunlukla iyi prognozla ilişkilidir (18). PSSV olan hastalarda hem intraserebral hem de subaraknoid hemoraji tarif edilmiştir (6,30). FLAIR veya T2 ağırlıklı kesitlerdeki supratentoryal yerleşimli multiple bilateral hiperintens lezyonlar sıklıkla beyaz cevherde görülür (5,38). Bu anormalliklerin hiç biri spesifik değildir ve PSSV dışındaki başka hastalıklarda da tespit edilebilir (41).

Buna karşılık, büyük arterlerin damar duvarı kalınlaşması ve intramural kontrastlanması, PSSV'e özgüdür (42). Nadiren, kontrastlanma çok fark edilebilir olabilir ve bitişik leptomeningeal dokuya kadar uzanarak perivasküler kontrastlanma görülebilir (35, 43, 44).

Konvansiyonel dijital substraksiyon anjiyografi (DSA), biyopsi yapılmadığında veya klinik ve laboratuvar bulgular PSSV'yi düşündürdüğü halde negatif olduğunda tanıyı desteklemesi açısından önemlidir (5, 6). DSA'da segmental stenoza eşlik eden normal veya dilate segmentlerin (Şekil 1A/B) ve arteriyel oklüzyonların görülmesi PSSV tanısını destekleyici bulgulardır. Diğer görülebilen anormallikler ise arteriyel boşalmada geçikme, kollateral dolaşım ve anastomozlardır (45). Mikroanevrizmalar nadiren görülür. Vaskülitik lezyonlar genellikle bilateral olarak birkaç arteri etkiler. DSA'da elde edilen bu bulguların duyarlılığı düşüktür. Daha önce yapılmış iki çalışmada PSSV olgularında anjiyografinin duyarlılığı %60 bulunmuştur (47, 48).

Vasospazm, MSS enfeksiyonu, serebral arter embolisi, ateroskleroz gibi vaskülitik olmayan birçok hastalıkta vaskülit ile uyumlu anjiyografik bulgularla karşılaşılabilir (35, 48). Serebral anjiyografinin çözünürlüğü nedeni ile daha küçük arterlerdeki inflamatuvar değişikliklerin tespit edilememesi yanlış negatif sonuçlara yol açabilir (32). Tüm bu kısıtlılıklara rağmen, serebral anjiyografi, primer MSS vaskülitinin tanımlanması için radyolojik altın stan-

darttır. Tanı tek başına pozitif anjiyografiye dayanmamalı ve anjiyografi sonuçları her zaman klinik, laboratuvar ve MRG bulguları ile birlikte yorumlanmalıdır.



Şekil 1 (a-b). DSA'da segmental stenoza eşlik eden normal ve dilate arterler

MR anjiyografi (MRA) ve bilgisayarlı tomografi anjiyografi (BTA), DSA'dan daha az invazivdir. BTA, vasküler düzensizlikleri saptamada MRA'dan daha duyarlı olabilir, ancak DSA'dan çok daha az duyarlıdır (5, 46).

Beyin ve leptomeningeal biyopsi

Serebral ve meningeal biyopsi, PSSV tanısı için altın standarttır (29, 21, 49, 50). Biyopsiyi tecrübeli bir ekip tarafından yapıldığında komplikasyon riski düşüktür ve nörolojik sekel riski %1'dir. Pozitif bir biyopsi örneği, vaskülit varlığını doğrular ve diğer tanıları dışlar. Tanısal histopatolojik özellik, leptomeningeal veya parankimal arterlerde transmural inflamasyon görülmesidir. Optimum bir biyopsi materyali, dura, leptomeninks, korteks ve beyaz cevher örneklerinden oluşmalıdır. Vaskülit arterleri segmental olarak etkiler, bu nedenle negatif biyopsi tanıyı dışlamaz. Biyopsinin PSSV tanısı için duyarlılığı %53-75 arasında bildirmiştir (21, 33, 47). Radyografik olarak anormal bir alanın biyopsisi, baskın olmayan ön lob veya temporal ucun rastgele örneklenmesine tercih edilir. Miller ve arkadaşları, hedeflenen biyopsilerin %78'inin tanısal olduğunu göstermiştir, oysa hedeflenmemiş biyopsilerin hiçbirinde vaskülit görülmemiştir (21). Stereotaktik rehberlik daha derin lezyonlar için kullanılabilir, ancak sıklıkla biyopsi yapılan, daha yüzeysel lezyonlar için gereksizdir.

Ayırıcı tanı

Reversibl serebral vazokonstriksiyon sendromu (RSVS)

Serebral arterlerin geri dönüşümlü vazokonstriksiyonu ile karakterizedir (51). RSVS nöbetler ve fokal nörolojik defisitler olsun veya olmasın, ani şiddetli baş ağrısı (gök gürültüsü) ile kendini gösterir. Baş ağrısı tekrarlayabilen şiddetli, akut başlangıçlıdır. Serebral arter spazmı 1-3 ay içinde kendiliğinden düzelir. RSVS, esas olarak ortalama yaşı 45 civarında olan kadınları etkiler. Hastaların yaklaşık %60'ında doğum sonrası dönemde veya vazoaktif maddele maruz kaldıktan sonra RSVS geliştirir (52). Başlıca komplikasyonu sulkuslar üzerinde lokalize subaraknoid kanamadır (%22) ve daha az sıklıkla iskemik veya hemorajik inme görülür. DSA veya MRA'da multifokal segmental serebral arter vazokonstriksiyonu tespit edildikten 12 hafta sonra yapılan vasküler değerlendirmede tam veya tama yakın düzelme gösterilmesi ile tanı konulur.

Enfeksiyon

Sekonder SSS vaskülitinin nedenleri arasında enfeksiyonlarda yer almaktadır. PSSV tanısı konulmadan önce enfeksiyöz nedenler dışlanmalıdır. Patojenler, doğrudan endotelial invazyonu yaparak vaskülit indükleyebilir. Bununla birlikte, çoğu hastada, vaskülitin esas olarak istilacı patojen tarafından tetiklenen immun cevabın sonucu olduğu düşünülmektedir. En çok subakut veya kronik enfeksiyonlara neden olan mikroorganizmalar PSSV'yi taklit eder. Bunlar arasında treponema pallidum, Borrelia burgdorferi, Bartonella türleri, Mycobacterium tuberculosis, Varicella zoster virüs (VZV) ve sitomegalovirüs gibi herpes virüsleri, sırasıyla poliarteritis nodosa ve mikst kriyoglobulinemi ile ilişkili olabilen Hepatit B ve C virüsleri, HIV, parvovirüs B1, Mycoplasma pneumoniae, Aspergillus, Coccidioides ve Histoplasma türleri gibi mantarlar ve sistiserkoz yer almaktadır (53-66).

VZV vaskülit, hem büyük hem de küçük serebral arterlerin viral enfeksiyonuna yol açarak sekonder inmeye neden olur (53). Nadiren, unifokal vaskülit, yaşlı erişkinlerde oftalmik dağılımlı zoster veya çocuklarda su çiçeğini takip edebilir ve ön veya arka dolayımın büyük arterlerini etkiler. Aksine, multifokal vaskülit ise çoğunlukla immunitesi baskılanmış hastalarda görülür ve genellikle büyük veya küçük serebral arterlerin dallarını etkiler. Tanıyı yakın zamanda geçirilmiş VZV enfeksiyonu ve ardından gelişen nörolojik semptom ve bulgulara dayanır. BOS'ta antiVZV IgG antikoruunun saptanmasıyla doğrulanır. BOS'ta VZV DNA testleri genellikle negatiftir.

Nörosifilizin meningovasküler formunda, vaskülitin, vasküler endotelial hücrelerin doğrudan spiroketal invazyonundan kaynaklandığı düşünülmektedir. En yaygın görülen genç erişkinde görülen iskemik inmedir (54, 55). Orta serebral arter en sık etkilenir, bunu baziler arter izler. Nörosifiliz tanısı, absorpsiyon testi ve BOS incelemesi ile konur.

Sistemik vaskülitler

SSS vaskülit, antinötrofil sitoplazmik antikor (ANCA) ile ilişkili vaskülit, Behçet hastalığı ve daha az sıklıkla poliarteritis nodosa, Henoch-Schönlein purpura, Kawasaki hastalığı, dev hücreli arterit ve Takayasu arteriti gibi sistemik vaskülitlerden kaynaklanabilir (67-76). Wegener granülomatozlu hastaların %7-11'inde ve Churg-Strauss sendromlu hastaların %1-8'inde SSS semptomları tanımlanmıştır (67-70). ANCA ile ilişkili vaskülitte, nörolojik semptom ve bulgular SSS'ni etkileyen vaskülitten kaynaklanabileceği gibi granülom, kontrolsüz hipertansiyon, sepsis ve pıhtılaşma bozukluklarından da kaynaklanabilir.

Bununla birlikte, radyografik olarak doğrulanmış SSS vaskülit nadirdir ve Wegener granülomatozlu hastaların %2'sinden azında

ve Churg-Strauss sendromlu hastaların sadece %4'ünde görülür (67, 69).

Behçet hastalarının %5,3-14,3'ünde nörolojik semptomlar ortaya çıkar (71). Parankimal tutulum olabileceği gibi, dural venöz sinüslerde tromboz gibi non-parankimal tutulum da görülebilir. Nöro-Behçet hastalığının en belirgin histopatolojik özelliği T lenfosit ve monositlerin perivasküler infiltrasyonudur (77).

Konnektif doku hastalıkları

Konnektif doku hastalıklarına bağlı olarak da SSS vaskülit gelişebilir. Nöropsikiyatrik lupuslu hastalarda SSS vaskülit nadirdir ve %7'den daha az oranda görülür (78-80). Romatoid artritte sekonder serebral vaskülit, uzun süreli, nodüler, eroziv ve seropozitif romatoid artritin nadir bir komplikasyonudur (81). Sjögren sendromunda nörolojik belirtiler nadirdir (%5) (82). SSS biyopsisinde az sayıda hastada vaskülit görülür. Tipik bulgu, perivasküler mononükleer infiltrasyondur (83). Sekonder SSS vaskülit, dermatomyozit ve mikst bağ dokusu hastalığında da tanımlanmıştır (84, 85). Serebral vaskülit düşündürülen anjiyografik anormallikler, bazen antifosfolipid antikorları ve iskemik inmesi olan hastalarda da tanımlanmıştır (86). Ancak, bu hastalarda anjiyografik değişikliklerin altında yatan mekanizma trombotik vaskülopatidir.

Diğer nedenler

PSSV'nin ayırıcı tanısında, lenfoma, özellikle Hodgkin hastalığı ve nadiren Hodgkin dışı lenfoma, ve intravasküler lenfoma yer almaktadır (87-89). Nörosarkoidozda bazen vaskülit düşündürülen anjiyografik değişiklikler bildirilmiştir; bununla birlikte, SSS'deki vaskülitin karakteristik histolojik değişiklikleri görülmemektedir (90). Sekonder SSS vaskülit, inflamatuvar barsak hastalığı ve graft-versus-host hastalığı olan hastalarda da tanımlanmıştır (91, 92).

Bakteriyel endokarditteki emboliler, serebral anjiyografide serebrovasküler tıkanıklıklar ve vaskülitik bir patern oluşturabilir. Tedavileri farklı olduğu için PSSV'den ayrımı çok önemlidir (93). Akut bakteriyel menenjitli hastalarda da vasküler görüntüleme vaskülitik patern bildirilmiştir (94).

Tedavi

PSSV'nin tedaviyle ilgili randomize klinik çalışma mevcut değildir. Bu nedenle, diğer vaskülitlerde, olgu sunularında ve kohort çalışmalarında kullanılan terapötik stratejilerden elde edilen sonuçlar doğrultusunda PSSV tedavisi düzenlenmektedir.

PSSV'nin tedavisinde glukokortikoidin tek başına veya siklofosfomid ile kombine kullanımın olumlu yanıtlar sağladığı gösterilmiştir. PSSV tanısı konulduğunda glukokortikoid (prednizolon 1 mg/kg/gün veya eşdeğeri) tedavisine başlanmalıdır. Hasta yanıt vermezse siklofosfamid (0.75g/m² ayda bir, 6 ay) tedaviye eklenmelidir. Granümatöz paternde ise glukokortikoid ile siklofosfomid kombinasyonu önerilmektedir. Daha sonra, remisyonun idamesi için azatioprin (1-2 mg/kg/gün), metotreksat (20-25 mg/hafta) veya mikofenolat mofetil (1-2 g/gün) gibi düşük riskli bir immünosupresan ilaçların kullanılması önerilmektedir. Genellikle 12-18 aylık tedavi yeterli olmaktadır (5).

Infliximab (5 mg/kg), etanercept (50 mg/hafta) ve rituximab tedavilerinin kullanımı ile ilgili veriler mevcuttur (95, 96).

KAYNAKLAR

1. Salvarani C, Brown RD, Hunder GG. Adult primary central nervous system vasculitis. Lancet 2012;380:767-77.
2. Hajj-Ali RA, Calabrese LH. Diagnosis and classification of central nervous system vasculitis. J Autoimmun 2014;48-49:149-52.
3. Birnbaum J, Hellmann DB. Primary angiitis of the central nervous system. Arch Neurol 2009;66:704-9.

4. Cravioto H, Feigin I. Noninfectious granulomatous angiitis with a predilection for the nervous system. *Neurology* 1959; 9:599-609.
5. Salvarani C, Brown RD Jr, Calamia KT, et al. Primary central nervous system vasculitis: analysis of 101 patients. *Ann Neurol* 2007; 62:442.
6. Calabrese LH, Duna GF, Lie JT. Vasculitis in the central nervous system. *Arthritis Rheum* 1997; 40:1189.
7. Sigal LH. The neurologic presentation of vasculitic and rheumatologic syndromes. A review. *Medicine (Baltimore)* 1987; 66:157.
8. Thomas L, Davidson M, McCluskey RT. Studies of PPO infection. I. The production of cerebral polyarteritis by *Mycoplasma gallisepticum* in turkeys; the neurotoxic property of the *Mycoplasma*. *J Exp Med* 1966; 123:897.
9. Alexander JJ, Lasky AS, Graf WD. Stroke associated with central nervous system vasculitis after West Nile virus infection. *J Child Neurol* 2006; 21:623.
10. Outterryck O, Sénéchal O, Berteloot D, et al. [Cerebral vasculitis secondary to Varicella-Zoster virus infection]. *Rev Neurol (Paris)* 2005; 161:836.
11. Bhat G, Mathur DS, Saxena GN, et al. Granulomatous angiitis of the central nervous system associated with herpes zoster. *J Assoc Physicians India* 2002; 50:977.
12. Brannagan TH 3rd. Retroviral-associated vasculitis of the nervous system. *Neurol Clin* 1997; 15:927.
13. Noguera C, Sala M, Sasal M, et al. Recurrent stroke as a manifestation of primary angiitis of the central nervous system in a patient infected with human immunodeficiency virus. *Arch Neurol* 2002; 59:468.
14. Kossorotoff M, Touzé E, Godon-Hardy S, et al. Cerebral vasculopathy with aneurysm formation in HIV-infected young adults. *Neurology* 2006; 66:1121.
15. van der Ven AJ, van Oostenbrugge RJ, Kubat B, Tervaert JW. Cerebral vasculitis after initiation antiretroviral therapy. *AIDS* 2002; 16:2362.
16. Iwase T, Ojika K, Mitake S, et al. Involvement of CD45RO+ T lymphocyte infiltration in a patient with primary angiitis of the central nervous system restricted to small vessels. *Eur Neurol* 2001; 45: 184-85.
17. Williams PL, Leib SL, Kamperi P, et al. Levels of matrix metalloproteinase-9 within cerebrospinal fluid in a rabbit model of coccidioid meningitis and vasculitis. *J Infect Dis* 2002; 186: 1692-95.
18. Salvarani C, Brown RD Jr, Calamia KT, et al. Primary central nervous system vasculitis: comparison of patients with and without cerebral amyloid angiopathy. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47: 1671-77.
19. Winkler DT, Bondolfi L, Herzig MC, et al. Spontaneous hemorrhagic stroke in a mouse model of cerebral amyloid angiopathy. *J Neurosci* 2001; 21: 1619-27.
20. Eng JA, Frosch MP, Choi K, Rebeck GW, Greenberg SM. Clinical manifestations of cerebral amyloid angiopathy-related inflammation. *Ann Neurol* 2004; 55: 250-56.
21. Miller DV, Salvarani C, Hunder GG, et al. Biopsy findings in primary angiitis of the central nervous system. *Am J Surg Pathol* 2009; 33: 35-43.
22. Lie JT. Primary (granulomatous) angiitis of the central nervous system: a clinicopathologic analysis of 15 new cases and a review of the literature. *Hum Pathol* 1992; 23: 164-71.
23. Williams PL, Leib SL, Kamperi P, et al. Levels of matrix metalloproteinase-9 within cerebrospinal fluid in a rabbit model of coccidioid meningitis and vasculitis. *J Infect Dis* 2002; 186: 1692-95.
24. Salvarani C, Brown RD Jr, Calamia KT, et al. Primary CNS vasculitis with spinal cord involvement. *Neurology* 2008; 70: 2394-400.
25. de Boysson H, Zuber M, Naggara O, et al. Primary angiitis of the central nervous system: description of the first fifty-two adults enrolled in the French cohort of patients with primary vasculitis of the central nervous system. *Arthritis Rheumatol* 2014; 66:1315.
26. Salvarani C, Brown RD Jr, Christianson TJ, et al. Adult primary central nervous system vasculitis treatment and course: analysis of one hundred sixty-three patients. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67:1637.
27. Giannini C, Salvarani C, Hunder G, Brown RD. Primary central nervous system vasculitis: pathology and mechanisms. *Acta Neuropathol* 2012; 123:759.
28. Hajj-Ali RA, Calabrese LH. Primary angiitis of the central nervous system. *Autoimmun Rev* 2013; 12:463.
29. Moore PM. Diagnosis and management of isolated angiitis of the central nervous system. *Neurology* 1989; 39: 167-73.
30. Salvarani C, Brown RD, Calamia KT, et al. Primary Central Nervous System Vasculitis Presenting With Intracranial Hemorrhage. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 3598-606.
31. de Boysson H, Boulouis G, Dequatre N, et al. Tumor-Like Presentation of Primary Angiitis of the Central Nervous System. *Stroke* 2016; 47:2401-2404.
32. Kadkhodayan Y, Alreshaid A, Moran CJ, Cross DT 3rd, Powers WJ, Derdeyn CP. Primary angiitis of the central nervous system at conventional angiography. *Radiology* 2004; 233: 878-82.
33. Duna GF, Calabrese LH. Limitations of invasive modalities in the diagnosis of primary angiitis of the central nervous system. *J Rheumatol* 1995; 22: 662-67.
34. Pomper MG, Miller TJ, Stone JH, Tidmore WC, Hellmann DB. CNS vasculitis in autoimmune disease: MR imaging findings and correlation with angiography. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999; 20: 75-85.
35. Alhalabi M, Moore PM. Serial angiography in isolated angiitis of the central nervous system. *Neurology* 1994; 44: 1221-26.
36. Wasserman BA, Stone JH, Hellmann DB, Pomper MG. Reliability of normal findings on MR imaging for excluding the diagnosis of vasculitis of the central nervous system. *AJR Am J Roentgenol* 2001; 177: 455-59.
37. Pomper MG, Miller TJ, Stone JH, Tidmore WC, Hellmann DB. CNS vasculitis in autoimmune disease: MR imaging findings and correlation with angiography. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999; 20: 75-85.
38. Cloft HJ, Phillips CD, Dix JE, McNulty BC, Zagardo MT, Kallmes D. Correlation of angiography and MR imaging in cerebral vasculitis. *Acta Radiol* 1999; 40: 83-87.
39. Greenan TJ, Grossman RI, Goldberg HI. Cerebral vasculitis: MR imaging and angiographic correlation. *Radiology* 1992; 182: 65-72.
40. Newman W, Wolf A. Non-infectious granulomatous angiitis involving the central nervous system. *Trans Am Neurol Assoc* 1952; 56: 114-17.
41. Bekiesińska-Figatowska M. T2-hyperintense foci on brain MR imaging. *Med Sci Monit* 2004; 10 (suppl 3): 80-87.
42. Kuker W, Gaertner S, Nagele T, et al. Vessel wall contrast enhancement: a diagnostic sign of cerebral vasculitis. *Cerebrovasc Dis* 2008; 26: 23-29.
43. Shoemaker EI, Lin ZS, Rae-Grant AD, Little B. Primary angiitis of the central nervous system: unusual MR appearance. *AJNR Am J Neuroradiol* 1994; 15: 331-34.
44. Salvarani C, Brown RD Jr, Huston J 3rd, Hunder GG. Prominent perivascular enhancement in primary central nervous system vasculitis. *Clin Exp Rheumatol* 2008; 26 (suppl 49): S111.
45. Ferris EJ, Levine HL. Cerebral arteritis: classification. *Radiology* 1983; 109: 327-41.
46. Eleftheriou D, Cox T, Saunders D, Klein NJ, Brogan PA, Ganesan V. Investigation of childhood central nervous system vasculitis: magnetic resonance angiography versus catheter cerebral angiography. *Dev Med Child Neurol* 2010; 52: 863-67.
47. Calabrese LH, Furlan AJ, Gragg LA, Ropos TJ. Primary angiitis of the central nervous system: diagnostic criteria and clinical approach. *Cleve Clin J Med* 1992; 59:293.
48. Vollmer TL, Guarnaccia J, Harrington W, et al. Idiopathic granulomatous angiitis of the central nervous system. Diagnostic challenges. *Arch Neurol* 1993; 50:925.
49. Parisi JE, Moore PM. The role of biopsy in vasculitis of the central nervous system. *Semin Neurol* 1994; 4: 341-48.
50. Irawi A, Trobe JD, Blaivas M, Musch DC. Brain biopsy in primary angiitis of the central nervous system. *Neurology* 1999; 53: 858-60.
51. Calabrese LH, Dodick DW, Schwedt TJ, Singhal AB. Narrative review: reversible cerebral vasoconstriction syndromes. *Ann Intern Med* 2007; 146: 34-44.
52. Ducros A, Bousser MG. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome. *Pract Neurol* 2009; 9: 256-67.
53. Nagel MA, Cohrs RJ, Mahalingam R, et al. The varicella zoster virus vasculopathies: clinical, CSF, imaging, and virologic features. *Neurology* 2008; 70: 853-60.

54. Gaa J, Weidauer S, Sitzer M, Lanfermann H, Zanella FE. Cerebral vasculitis due to *Treponema pallidum* infection: MRI and MRA findings. *Eur Radiol* 2004; 14: 746-47.
55. Kakumani PL, Hajj-Ali RA. A forgotten cause of central nervous system vasculitis. *J Rheumatol* 2009; 36: 655.
56. Cacoub P, Saadoun D, Limal N, Leger JM, Maisonobe T. Hepatitis C virus infection and mixed cryoglobulinaemia vasculitis: a review of neurological complications. *AIDS* 2005; 19 (suppl 3): S128-34.
57. Bilge I, Sadıkoğlu B, Emre S, Sirin A, Aydin K, Tatlı B. Central nervous system vasculitis secondary to parvovirus B19 infection in a pediatric renal transplant patient. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 529-33.
58. Golden MP, Hammer SM, Wanke CA, Albrecht MA. Cytomegalovirus vasculitis. Case reports and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1994; 73: 246-55.
59. Ovetchkine P, Brugieres P, Seradj A, Reinert P, Cohen R. An 8-y-old boy with acute stroke and radiological signs of cerebral vasculitis after recent *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Scand J Infect Dis* 2002; 34: 307-09.
60. Heinrich A, Khaw AV, Ahrens N, Kirsch M, Dressel A. Cerebral vasculitis as the only manifestation of *Borrelia burgdorferi* infection in a 17-year-old patient with basal ganglia infarction. *Eur Neurol* 2003; 50: 109-12.
61. Starke JR. Tuberculosis of the central nervous system in children. *Semin Pediatr Neurol* 1999; 6: 318-31.
62. Marra CM. Neurologic complications of *Bartonella henselae* infection. *Curr Opin Neurol* 1995; 8: 164-69.
63. Bleck TP. Central nervous system involvement in rickettsial diseases. *Neurol Clin* 1999; 17: 801-12.
64. Zeller V, Lortholary O. Vasculitis secondary to fungal infections. *Presse Med* 2004; 33: 1385-88.
65. Nagashima T, Miyanoshita A, Sakiyama Y, Ozaki Y, Stan AC, Nagashima K. Cerebral vasculitis in chronic mucocutaneous candidosis: autopsy case report. *Neuropathology* 2000; 20: 309-14.
66. Barinagarrementeria F, Cantu C. Frequency of cerebral arteritis in subarachnoid cysticercosis: an angiographic study. *Stroke* 1998; 29: 123-25.
67. Nishino H, Rubino FA, DeRemee RA, Swanson JW, Parisi JE. Neurological involvement in Wegener's granulomatosis: an analysis of 324 consecutive patients at the Mayo Clinic. *Ann Neurol* 1993; 33: 4-9.
68. Ghinoi A, Zuccoli G, Pipitone N, Salvarani C. Anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis involving the central nervous system: case report and review of the literature. *Clin Exp Rheumatol* 2010; 28: 759-66.
69. Sehgal M, Swanson JW, DeRemee RA, Colby TV. Neurologic manifestations of Churg-Strauss syndrome. *Mayo Clin Proc* 1995; 70: 337-41.
70. Guillevin L, Cohen P, Gayraud M, Lhote F, Jarrousse B, Casassus P. Churg-Strauss syndrome. Clinical study and long-term follow-up of 96 patients. *Medicine (Baltimore)* 1999; 78: 26-37.
71. Al-Araji A, Kidd DP. Neuro-Behcet's disease: epidemiology, clinical characteristics, and management. *Lancet Neurol* 2009; 8: 192-204.
72. Oran I, Memis A, Parildar M, Yuntun N. Multiple intracranial aneurysms in polyarteritis nodosa: MRI and angiography. *Neuroradiology* 1999; 41: 436-39.
73. Goncalves C, Ferreira G, Mota C, Vilarinho A. Cerebral vasculitis in Henoch-Schonlein purpura. *An Pediatr (Barc)* 2004; 60: 188-89 (in Spanish).
74. Tabarki B, Mahdhaoui A, Selmi H, Yacoub M, Essoussi AS. Kawasaki disease with predominant central nervous system involvement. *Pediatr Neurol* 2001; 25: 239-41.
75. Salvarani C, Giannini C, Miller DV, Hunder G. Giant cell arteritis: Involvement of intracranial arteries. *Arthritis Rheum* 2006; 55: 985-89.
76. Ringleb PA, Strittmatter EI, Loewer M, et al. Cerebrovascular manifestations of Takayasu arteritis in Europe. *Rheumatology* 2005; 44: 1012-15.
77. Hirohata S. Histopathology of central nervous system lesions in Behcet's disease. *J Neurol Sci* 2008; 267: 41-47.
78. Hanly JG, Walsh NM, Sangalang V. Brain pathology in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1992; 19: 732-41.
79. Everett CM, Graves TD, Lad S, et al. Aggressive CNS lupus vasculitis in the absence of systemic disease activity. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47: 107-09.
80. Ellis SG, Verity MA. Central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus: a review of neuropathologic findings in 57 cases, 1955-1977. *Semin Arthritis Rheum* 1979; 8: 212-21.
81. Caballol Pons N, Montala N, Valverde J, Brell M, Ferrer I, Martinez-Yelamos S. Isolated cerebral vasculitis associated with rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2010; 77: 361-63.
82. Ramos-Casals M, Solans R, Rosas J, et al, for the GEMESS Study Group. Primary Sjogren syndrome in Spain: clinical and immunologic expression in 1010 patients. *Medicine (Baltimore)* 2008; 87: 210-19.
83. Niemela RK, Hakala M. Primary Sjogren's syndrome with severe central nervous system disease. *Semin Arthritis Rheum* 1999; 29: 4-13.
84. Regan M, Haque U, Pomper M, Pardo C, Stone J. Central nervous system vasculitis as a complication of refractory dermatomyositis. *J Rheumatol* 2001; 28: 207-11.
85. Graf WD, Milstein JM, Sherry DD. Stroke and mixed connective tissue disease. *J Child Neurol* 1993; 8: 256-59.
86. Provenzale JM, Barboriak DP, Allen NB, Ortel TL. Antiphospholipid antibodies: findings at arteriography. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998; 19: 611-16.
87. Rosen CL, DePalma L, Morita A. Primary angiitis of the central nervous system as a first presentation in Hodgkin's disease: a case report and review of the literature. *Neurosurgery* 2000; 46: 1504-08.
88. Borenstein D, Costa M, Jannotta F, Rizzoli H. Localized isolated angiitis of the central nervous system associated with primary intracerebral lymphoma. *Cancer* 1988; 62: 375-80.
89. Zuckerman D, Seliem R, Hochberg E. Intravascular lymphoma: the oncologist's "great imitator". *Oncologist* 2006; 11: 496-502.
90. Lawrence WP, Gammal T, Pool WH, et al. Radiological manifestations of neurosarcoidosis. Report of three cases and review of the literature. *Clin Radiol* 1974; 25: 343-48.
91. Scheid R, Teich N. Neurologic manifestations of ulcerative colitis. *Eur J Neurol* 2007; 14: 483-92.
92. Ma M, Barnes G, Pulliam J, Jezek D, Baumann RJ, Berger JR. CNS angiitis in graft vs host disease. *Neurology* 2002; 59: 1994-97.
93. Berlit P. Isolated angiitis of the CNS and bacterial endocarditis: similarities and differences. *J Neurol* 2009; 256: 792-95.
94. Katchanov J, Siebert E, Klingebiel R, Endres M. Infectious vasculopathy of intracranial large- and medium-sized vessels in neurological intensive care unit: a clinico-radiological study. *Neurocrit Care* 2010; 12: 369-74.
95. De Boysson H, Arquizan C, Guillevin L, Pagnoux C. Rituximab for primary angiitis of the central nervous system: report of 2 patients from the French COVAC cohort and review of the literature. *J Rheumatol* 2013; 40:2102.
96. Salvarani C, Brown RD Jr, Huston J 3rd, et al. Treatment of primary CNS vasculitis with rituximab: case report. *Neurology* 2014; 82:1287.

Nöro-görüntüleme

Prof. Dr. Ethem Murat Arsava

Bilgisayarlı Tomografi:

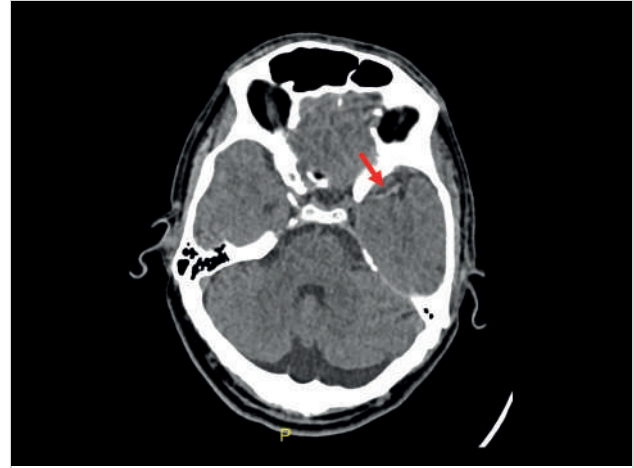
Bilgisayarlı tomografi (BT) ilk defa 1970'li yıllarda Sir Godfrey Hounsfield tarafından klinik kullanıma sokulan bir radyolojik tetkiktir. Dairesel olarak hareket eden bir x-ışını tüpü, x-ışını tüpünün karşısında tüp ile senkronize bir şekilde hareket eden detektörler ve her ikisinin arasında yer alan hastanın uzandığı görüntüleme masası BT'nin ana bileşenlerini oluşturmaktadır(1). Bu bileşenler kullanılarak doku kesitlerinde elde edilen dansitometrik ölçümlerin bir bilgisayar algoritması ile birleştirilmesi ile BT görüntüleri ortaya çıkarılmaktadır. Görüntülerdeki dansite bilgisi Hounsfield Ünitesi (HU) olarak ifade edilmektedir; hiperdens görüntü yüksek dansiteli (başka bir ifade ile yüksek HU değerine sahip) dokuyu gösterirken, hipodens bir görüntü düşük dansite anlamına gelmektedir. Kranial BT tetkikinde sıklıkla karşılaşılan fizyolojik ve patolojik dokulara ait dansite bilgileri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Kranial BT tetkik incelemesinde saptanabilen çeşitli dokulara ait dansite bilgisi (tablo Blumenfeld H tarafından yazılmış kaynaktan adapte edilmiştir (2)).

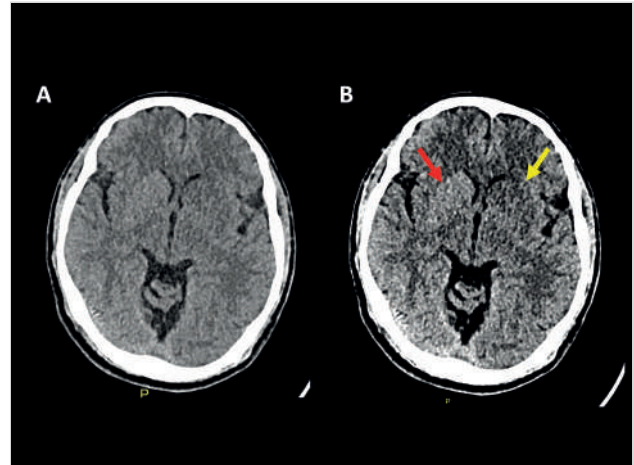
DOKU	HU
Hava	-1000 – -600
Yağ	-100 – -60
Su	0
Beyin omurilik sıvısı	8 – 18
Beyaz cevher	30 – 34
Gri cevher	37 – 41
Taze kan	50 – 100
Kemik	600 – 2000

Tablodan da görüleceği üzere, suyun dansitesi normal beyin dansitesinden daha düşüktür. Beyindeki pek çok farklı hastalık sürecinde (hiperakut dönem sonrası iskemik, tümör, abse, demyelinizan plak vb.) doku içerisinde su artışı altta yatan patolojiye eşlik etmektedir. Bu nedenle çoğu patolojik süreç BT incelemesinde çevredeki normal beyin dokusuna göre daha düşük dansitede bir görüntü vermektedir. Dansitenin bu non-spesifik özelliği nedeniyle lezyonların yerleşim yeri ve paterni, etraf dokuya olan bası etkileri, zaman içerisindeki dinamikleri gibi kıstaslar ile radyolojik ayırıcı tanıya gidilmektedir. Diğer taraftan BT'de hiperdens bulgu saptanması durumunda daha seçici bir ayırıcı tanı gündeme gelmektedir. Kalsifikasyon, kanama, metalik yabancı cisim gibi patolojiler yüksek dansiteleri nedeniyle BT'de hiperdens bir görüntüye neden olurlar. Bu bağlamda kan elemanları içeren trombüs dokusunun dansitesi yüksek olduğundan, akut iskemik sürecindeki 'hiperdens damar işareti' isimli bulgu ortaya çıkmaktadır (Şekil 1). İlaveten su oranı rölatif olarak daha az olan belli patolojiler (lenfoma, yüksek gradeli beyin tümörleri, müsin içeren kitleler vb.) de BT'de hiperdens görünüme yol açabilirler. Patolojik özelliklerin BT'de görünebilirliği açısından dokudaki su miktarının oynadığı öneme diğer bir örnek hiperakut iskemik sürecidir; sitotoksik ödem olduğu, başka bir ifade ile dokuda net su artışı olmaksızın, su moleküllerinin ekstraselüler ortamdan intraselüler ortama geçiş

gösterdiği iskemik erken saatlerinde BT'de herhangi bir patoloji gözlenmezken, kan beyin bariyerinin bozulması ve tabloya vazojenik ödemin eklenmesi ile iskemik sahası belirgin hale gelmektedir. Akut iskemik sürecindeki hastanın radyolojik incelemesinde diğer önemli bir nokta da değerlendirme esnasında dar pencere ayarlarının kullanılmasıdır. Standart olarak beyin BT tetkikleri merkez (center) 20-40 HU ve genişlik (width) 80 HU olarak düzenlenmiş bir pencerede değerlendirilmektedir. Pencere ayarlarının daraltılması (merkez 30-35 HU ve genişlik 30 HU) gri ve beyaz cevher farkına odaklanan bir görüntü sağladığından erken iskemik bulgularının daha kolay saptanmasını sağlamaktadır(3) (Şekil 2).



Şekil 1. Sol orta serebral arterde hiperdens arter işareti



Şekil 2. Sol orta serebral arter oklüzyonu ile başvuran bir hastanın (A) standart ve dar (B) pencere ile görüntülenen BT incelemesi. Dar pencerede, normal taraf ile karşılaştırıldığında (kırmızı ok), belirgin olarak putamen lateral sınırındaki gri beyaz cevher ayırımının belirsizleştiği gözleniyor (sarı ok)

BT'de yukarıda bahsedilen kontrastsız incelemelere ilaveten, iyotlu kontrast ajanlar kullanılarak çeşitli çalışmalar yapılmaktadır. İntravenöz kontrast ajan enjeksiyonu sonrası alınan statik kont-

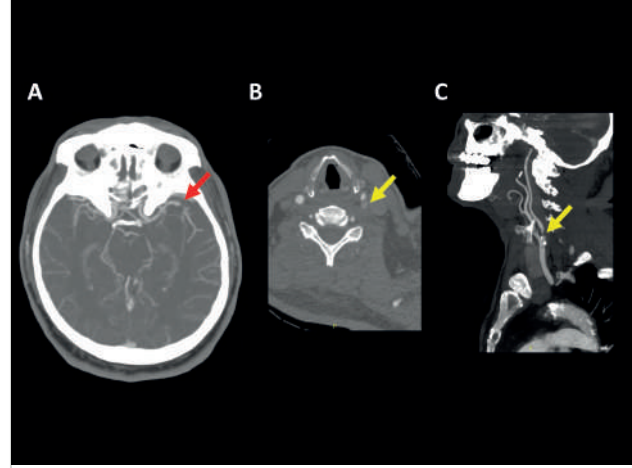
rastlı görüntüler dokuda kan beyin bariyeri bozukluğu ile seyreden bir patolojinin saptanması için kullanılmaktadır. Bu inceleme günümüzde manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tetkikinin yaygın bir şekilde kullanıma girmesi ve patolojilerin ayırıcı tanısında BT'ye göre üstünlüğü nedeniyle daha az kullanılmaktadır. Ancak dual enerjili BT teknolojisi ve yazılımındaki gelişmeler ve bu yöntemin kanama ve iyot (kontrast madde) ayırımı konusunda sağladığı üstünlükler kontrastlı BT çalışmalarının son yıllarda yeniden gündeme gelmesini sağlamıştır(4). Yine intrakranial kanama hastalarında hematoma büyümesinin bir belirleyicisi olan 'spot sign' bulgusunun değerlendirilmesi için de kontrastlı BT kesitlerine ihtiyaç duyulmaktadır.

Statik çalışmalar dışında, çok detektörlü BT cihazlarının gidecek gelişmesi ve yaygınlaşması ile kontrast bazlı, hızlı ve dinamik görüntüleme çalışmalarını yapmak günümüzde mümkün hale gelmiştir. Bu anlamda nörolojide sıklıkla yardımına başvuru alan iki yöntem BT anjiyografi ve BT perfüzyon tetkikleridir.

BT anjiyografi, kontrast madde kullanılarak servikal ve intrakranial damarların görüntülenmesini amaçlayan bir tetkiktir(5). Enjeksiyon sonrası görüntü alımının zamanını geciktirerek venöz yapıların değerlendirilmesi de mümkün olmaktadır. Bu nedenle enjeksiyon sonrası görüntü alımına başlanacak zaman aralığı çok kritik bir önem taşımaktadır; arter fazındaki görüntüler alınması için genellikle kullanılan protokol arkus aortaya kontrast ulaşmasının takip edilmesi ve çekimin ona göre başlatıldığı 'bolus tracking' yöntemidir(6). Genellikle 1 mm kalındığında alınan kesitlerde damar ağacının içindeki kontrastlanmadaki paternler oklüzyon, stenoz, anevrizma, diseksiyon vb. çeşitli patolojilerinin değerlendirilmesini sağlamaktadır. Bu değerlendirme için ham görüntüler kullanılabilir gibi, ham görüntülerin işlendiği (post-processing) ve elde edilen ince kesitlerin birleştirildiği MPR (multiplanar reconstruction), MIP (maximum intensity projection) veya üç boyutlu volume rendering gibi teknikler ile patolojiler daha rahat incelenebilir hale getirilebilmektedir. (Şekil 3). BT anjiyografi tetkiki, lümenin kontrastla dolmasına bağımlı bir teknik olması nedeniyle, doğrudan damarın patensisi ile ilgili bilgi verebilmektedir. Akım dinamiklerinden asgari etkilenmeyi sağlayan bu avantaj, MR anjiyografi gibi diğer alternatif yöntemlerde ortaya çıkan ağır stenoz ve oklüzyon ayırıcı tanısında zorluk gibi sorunların önüne geçmektedir. BT anjiyografinin diğer bir avantajı da görüntülerden damar duvarı hakkında bilgi elde edilebilmesidir. Diğer taraftan kalsifikasyon ve metalik cisimlerden kaynaklanabilecek artefaktlar BT anjiyografinin optimal olarak değerlendirilmesinin önüne geçebilmektedir.

BT perfüzyon, kontrast maddenin serebral damar ağacından ilk geçiş etkisini değerlendirmeyi amaçlayan bir tetkiktir(6,7). Kontrast maddenin bolus olarak verilmesi sonrası seri olarak alınan görüntülerde, kontrast maddenin yaratmış olduğu dansite artışı dinamik olarak takip edilir; bu takip ile elde edilen dansite zaman eğrisi serebral kan hacmi (CBV), serebral kan akımı (CBF) ve pike ulaşana kadar geçen zaman (time to peak; TTP) gibi parametrelerin elde edilmesini sağlar. Bu parametrelerin haritalandırılması ile de bölgesel serebral perfüzyon hakkında bilgi sahibi olunabilecek görüntüler oluşturulur (Şekil 4). Klasik olarak bu haritalama süreci için bir işleme süresi ve insan gücüne ihtiyaç varken, günümüzde dansite zaman eğrilerinden perfüzyon haritalarının oluşturulması artık otomatize algoritmalar ile yapılabilmeye başlamıştır. Bu sayede tetkik elde edildikten sonra saniyeler içinde perfüzyon bilgisine ulaşılabilmektedir. Bu avantaj tetkikin akut inme pratiğinde yaygınlaşmasını sağlamıştır. İskemik dokuda CBV ve CBF miktarında azalma ve TTP süresinde artış gözlenmektedir; CBF azalması göstermeyen ancak TTP uzaması gösteren bölgeler

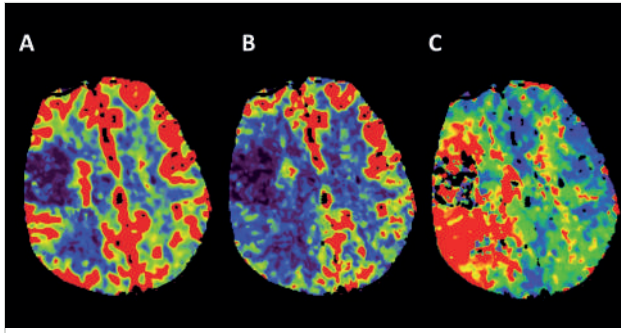
iskemik hasarın geri döndürülebilir olarak kabul edildiği penumbra dokusunu işaret etmektedir. Hiperperfüzyon ile seyreden iktal süreçler veya tümör gibi patolojilerde ise CBV ve CBF artışı ve TTP kısalması bulguları gözlenmektedir.



Şekil 3. (A) BT-anjiyografi incelemesinde, MIP görüntülerde, sol orta serebral arter distalinde stenoz bulgusu (B) BT-anjiyografi ham görüntülerinde sol internal karotid arter stenozu ilişkili dolun defekti (C) Aynı dolun defektinin ve stenozun sagittal reformatlanmış görüntülerde görünümü

Manyetik Rezonans Görüntüleme:

Manyetik rezonans görüntüleme manyetik alanda protonların radyofrekans dalgaları veya manyetik gradientler ile uyarımları sonrası ortaya çıkardıkları sinyali saptamaya çalışan bir tekniktir(8). MRG cihazlarının oluşturduğu manyetik alanın kuvveti tesla ile ölçülür; günümüzde klinik kullanımda olan çoğu MRG cihazı 1,5 veya 3,0 tesla kuvvetindedir. Manyetik alana paralel şekilde dizilim gösteren protonların radyofrekans dalgaları veya manyetik alandaki gradientler ile bu dizilimlerinin geçici olarak bozulması ve sonra tekrardan orijinal dizilimlerine dönüşleri (relaksasyon) esnasında ortaya çıkan sinyal MRG görüntülerinin temelini oluşturur. Paralel dizilimi bozmak için kullanılan uyarımın sıklığı ve relaksasyon ölçümünün hangi aşamada yapılacağı gibi parametreler değiştirilerek farklı görüntüleme sekansları elde edilir. Bu anlamdaki en temel iki parametre olan TR (repetition time) ve TE (echo time) süreleri kısa tutulursa T1 ağırlıklı bir görüntü, uzun tutulursa T2 ağırlıklı bir görüntü ortaya çıkar. Uzun relaksasyon süresi olan su içeriği yüksek dokularda T1 sinyali hipointens olarak görünür; bu nedenle beyin omurilik sıvısı ve benzeri dokular beyin MRG incelemelerinde T1 sekanslarında hipointens olarak karşımıza çıkar. Buna karşın yağ gibi su içeriği düşük dokular T1 sekanslarında hiperintens görünür. Buna karşın su ağırlıklı dokular T2 görüntülerinde hiperintens, yağ ağırlıklı dokular T2 görüntülerde hipointens gözlenirler. Bu iki temel sekansa ilaveten, serbest su sinyalinin baskılandığı ve bu sayede BOS ve benzeri dokuların hipointens olarak görüldüğü ancak doku anlamındaki sinyal özelliklerinin T2 mantığında kaldığı FLAIR (fluid attenuated inversion recovery) sekansı da konvansiyonel MRG sekanslarından bir tanesi olarak kabul edilmektedir. FLAIR sekansı özellikle periventriküler ve kortikal lezyonların daha kolay saptanabilmesi bakımından büyük avantaj sağlamaktadır; ancak çekim süresinin uzun olmasından kaynaklı hareket artefaktları ve arka fossa patolojilerine olan hassasiyetinin düşük olması dezavantajları olarak ön plana çıkmaktadır.



Şekil 4. Sağ orta serebral arter oklüzyonu ile başvuran bir hastanın BT perfüzyon incelemesinden elde edilen (A) CBV, (B) CBF ve (C) TTP haritaları

Aynı BT örneğinde olduğu üzere beyinde gördüğümüz pek çok patolojide net su artışı mevcuttur. Bu nedenle lezyonların büyük bir kısmı T1'de hipointens, T2'de hiperintens sinyal özellikleri taşımaktadır. Bu kurala aykırı sinyal karakteristikleri olan patolojiler şu şekilde sıralanabilir: (i) protein veya mürin içeriği artmış patolojiler (kraniofarinjom veya epidermoid kist gibi), yağ dokusu, melanin içeren lezyonlar (melanom metastazları gibi), kalsiyum, mangan veya bakır gibi paramanyetik madde birikimi olan patolojiler ve methemoglobin içeren hemorajik patolojiler T1'de hiperintens görünürler; (ii) yağ dokusu, melanin içeren lezyonlar, deoksihemoglobin, methemoglobin, hemosiderin içeren hemorajik lezyonlar, kalsiyum, mangan, demir veya bakır birikimi, medulloblastom veya lenfoma gibi selüleritesi artmış tümörler T2'de hipointens bir görünüme yol açabilir.

Hiperakut dönem sonrası iskemik doku içerisinde su miktarı arttığı için enfarkt dokusu T1'de hipointens, T2 ve FLAIR'de hiperintens olarak gözlenir. Buna karşın hemorajik lezyonların MRG incelemelerinde oluşturduğu sinyal kanama evresine göre değişim gösterir (Tablo 2)(9).

Tablo 2. Hemorajik süreçlerin MRG sekanslarındaki evolüsyonları

Hematom evresi	Biriken Molekül	T1	T2
Hiperakut	Oksihemoglobin	İzointens	Hiperintens
Akut	Deoksihemoglobin	Hipointens	Hipointens
Erken Subakut	Intraselüler methemoglobin	Hiperintens	Hipointens
Geç Subakut	Ekstraselüler methemoglobin	Hiperintens	Hiperintens
Kronik	Hemosiderin	Hipointens	Hipointens

BT örneğinde olduğu üzere MRG sekansları kontrast madde eşliğinde de elde edilebilir. Gadolinium bazlı kontrast ajanlar özellikle T1 ağırlıklı serilerde kan beyin bariyeri yıkımının derecesini değerlendirmek üzere kullanılırlar. Yine kontrastlı-FLAIR sekansları da bu anlamda kullanılacak bir alternatif olarak öne çıkmaktadırlar. Her ne kadar gadolinium bazlı kontrast ajanların akut nefrotoksik etkileri yoksa da, glomerüler filtrasyon hızı 30 ml/dk/1,73 m²'nin altında olan hastalarda vücutta birikime yol açarak uzun dönemde fatalite ihtimali olan nefrojenik sistemik fibroz gelişimine yol açabilir.

Yukarıda özetlenmiş olan konvansiyonel MRG sekanslarına ilaveten her gün yenileri geliştirilen pek çok sekans da klinik pra-

tikte yaygın olarak yer bulmaktadır. Bu sekanslardan en sık kullanılanları şu şekilde sıralanabilir:

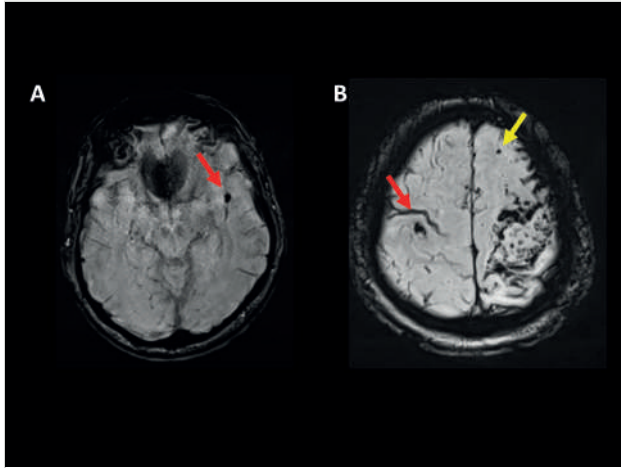
Difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG): Bu görüntüleme yöntemindeki temel amaç doku içerisindeki su moleküllerinin tesadüfi kabul edilebilecek Brownian hareketlerini değerlendirebilmektir. Bu bağlamda hücre içi doku organellerden zengin olması, hücre ve çekirdek zarı gibi yapıların varlığı nedeniyle doğal olarak hareketi kısıtlayıcı (başka bir ifade ile difüzyonu kısıtlayıcı) bir ortam oluşturmaktadır. Buna karşın intersitisyel dokuda su molekülleri daha kısıtsız bir ortamda hareket kapasitesine sahiptir. DAG teknik olarak manyetik alan gradientleri yaratarak su moleküllerinin difüzyon kapasitesini değerlendirildiği bir görüntü sağlar. Bu yöntemin gelişmesi özellikle iskemik inme hastalarının nöroradyolojik değerlendirmesinde çığır açıcı bir adım olmuştur. İskemik erken saatlerinde Na⁺-K⁺ ATPaz pompasının devre dışı kalması ile intersitisyel su moleküllerinin intraselüler ortama geçiş gösterdiği bir sitotoksik ödem dönemi oluşmaktadır. Bu evrede henüz kan beyin bariyeri sağlam olduğu için dokuda net bir su artışı söz konusu değildir ve bu nedenle yukarıda da değinildiği üzere BT veya konvansiyel MRG sekanslarında iskemik hasar bulgularını net bir şekilde gözlemlemek mümkün olmamaktadır. Buna karşın sitotoksik ödem varlığında, su molekülleri rahatça difüzyon yapıldıkları ortamdan çıkıp intraselüler alana hapsoldüklerinden difüzyon kısıtlamasına uğramakta ve bu tablo da DAG ile yüksek hassasiyetle ile iskemik erken dakikalarından itibaren görüntülenebilir hale gelmektedir.(10)

DAG ile ilgili olarak vurgulanması gereken birkaç önemli özellik vardır. Birincisi inme radyolojisindeki büyük önemine ve yaygın kullanımına karşın, difüzyon kısıtlanması sadece iskemik hasara özgü bir görüntüleme bulgusu değildir. Abse, epileptik nöbet ve özellikle status epileptikus, yüksek selüleritesi olan lenfoma veya yüksek gradeli tümörler, ensefalit ve prion hastalıkları gibi çok çeşitli hastalıklarda da difüzyon kısıtlayan lezyonlara rastlanılmaktadır. İkinci önemli nokta beyin dokusu içerdiği aksyon demetleri nedeniyle altta yatan herhangi bir patoloji olmaksızın çeşitli bölgelerde difüzyon kısıtlanması olarak yorumlanabilecek sinyaller ortaya çıkarılabilen bir dokudur. Bu bulgunun nedeni su moleküllerinin aksyonlar içerisinde uzunlamasına rahat difüzyon olanağının olması, ancak buna karşın aksiyel planda kısıtlı bir hareket alanlarının olmasıdır. Bu sebeple klasik DAG görüntüleri pek çok düzlemden elde edilerek ortalama bir sinyal oluşturulmasını hedefleyen izotropik bir görüntüleme mantığında çekilir. Diğer taraftan, her ne kadar beyindeki anatomik kaynaklı intrinsik anizotropi ilk başta bir teknik zorluk olarak düşünülmüş olsa da zamanla bu anizotropinin derecesinin ve yönünün ölçülebileceği yine temelde difüzyon mantığında elde edilen sekanslar geliştirilmiştir; en çok bilinenleri difüzyon tensor inceleme ve traktografi olan bu sekanslar günümüzde cerrahi planlaması ve beyin hasarı sonrası iyileşme takibi gibi çok çeşitli amaçlarla kullanılmaktadır. Son olarak DAG, temel olarak T2 ağırlıklı bir sinyal ve apparent diffusion coefficient (ADC) olarak adlandırılan difüzyon sinyalinin kombinasyonundan oluşmaktadır; T2 sinyali DAG haritasına doğru orantılı olarak yansırken, ADC değeri DAG ile ters orantı göstermektedir. DAG'nin kombine bir sinyal olması iskemik bir lezyonun zamansal değerlendirmesi bakımından bir avantaj sağlamaktadır (Tablo 3). İlaveten DAG sinyalinin sitotoksik ödeme hassasiyeti, beyin lezyonlarında vazojenik ve sitotoksik ödem ayırımı bakımından da kritik bir bilgi sağlamaktadır. Sitotoksik ödem durumunda T2 veya FLAIR görüntülerde hiperintensite olsun veya olmasın net bir hiperintens DAG ve hipointens ADC sinyali mevcutken, vazojenik ödem durumunda net bir T2 veya FLAIR hiperintensitesine karşın ADC düşüklüğü gözlenmemektedir.

Tablo 3. İskemik lezyonlarda difüzyon ilişkili sinyallerin temporal evölüsyonu

	T2-sinyali	ADC değeri	DAG sinyali
Hiperakut dönem (0-6 saat)	Normal	↓	↑
Akut dönem (ilk 7-10 gün)	↑	↓	↑↑
Subakut dönem (ilk 2 ay)	↑	Normal (ADC psödonormalizasyon fazı)	↑ (T2-shine through olarak adlandırılan bulgu)
Kronik dönem	↑	↑	Normal

T2* ve duyarlılık ağırlıklı görüntüleme (SWI): Bu görüntüleme yöntemleri manyetik alandaki inhomojenitelere hassas olduklarından para- ve ferromanyetik madde birikimlerini değerlendirmek amacıyla geliştirilmiştir(11). Bu anlamda özellikle kan elemanı ihtiva eden veya hemorajik lezyonların saptanmasında sıklıkla kullanılmaktadırlar; serebral amiloid anjiyopati sürecinde izlenen mikrokamalar, süperfizyel sideroz, kavernom, akut iskemik inmedeki damar içi trombüsler en tipik örneklerdir (Şekil 5). İlâveten bu yöntem demir ve diğer paramanyetik maddelerin birikimi ile seyreden çeşitli nörodejeneratif hastalıkların tanısında da yardımcı olabilmektedir.



Şekil 5. SWI sekansında saptanabilen çeşitli patolojiler (A) Sol orta serebral arterin insular dalında oklüzyona neden olan trombüs (kırmızı ok) (B) Sol parietal kanama ile başvuran bir amyloid anjiyopati hastasında sağ frontal bölgede süperfizyel sideroz ile uyumlu sulkal subaraknoid kanama (kırmızı ok) ve sağ frontal bölgede bir adet lobar mikrokamama (sarı ok)

Manyetik Rezonans Anjiyografi (MRA): MRG kullanılarak farklı yöntemler ile MRA elde edilebilir(12). Time of flight (TOF) sekanslarında durağan dokuda kan akımı nedeniyle hareketli olan protonların saptanması hedeflenir. Günümüzde daha az kullanılan Phase Contrast (PC) yönteminde ise akımın yönü hakkında da bilgi almak mümkündür. Her iki yöntem de akım dinamiklerine hassas olduklarından, türbülans akım veya ağır stenoz olan bölgelerde sinyal kaybına uğrayarak yanlış olarak bir oklüzyon düşündürülen görüntüye yol açabilir. TOF sekanslarının kontrast madde eşliğinde elde edilmesi lümen içerisinden gelen sinyali kuvvetlendirerek daha doğru bir anjiyografi tetkikinin yapılmasını sağlayabilir.

Manyetik rezonans spektroskopisi (MRS): Doku içerisindeki farklı moleküllerin farklı rezonasyon frekansları olması prensibinden yola çıkarak çeşitli metabolit düzeylerini saptamayı he-

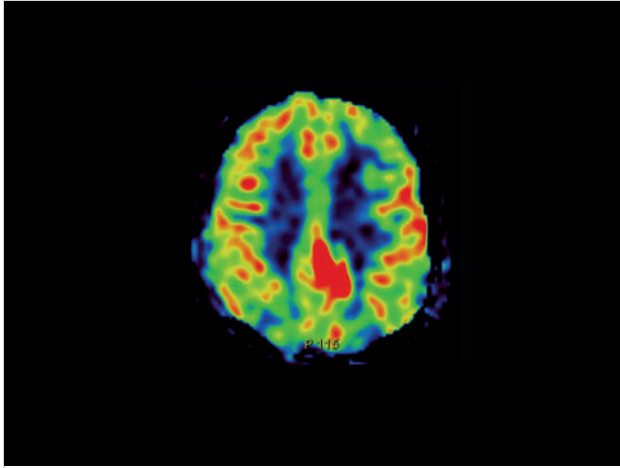
defleyen bir görüntüleme yöntemidir(13). Rezonasyon frekansı 'parts per million' olarak ifade edilir. MRS incelemesinde en sık olarak kolin, kreatin, N-asetilaspartat, myoinositol ve laktat varlığı bölgesel olarak değerlendirilir. Kolin hücre zarı yapım yıkımının, kreatin enerji metabolizmasının, N-asetil aspartat nöron sayısının ve laktat anaerobik glikolizin bir belirleyicisi olarak kabul edilmektedir. Bu metabolitler ppm grafiklerinde pikler olarak ifade edilirler; piklerin birbirleri ile oranları altta yatan patoloji hakkında bilgi sağlayıcı olmaktadır. Özellikle nöro-onkoloji alanında lezyonun malignite derecesi ve radyasyon hasarından ayırımı konusunda sıklıkla başvurulan bir görüntüleme yöntemidir.

Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme (fMRG):

Fonksiyonel MRG T2* ağırlıklı bir sekans aracılığı ile deoksihemoglobinin miktarındaki değişikliği saptamaya ve bu şekilde beyindeki bölgesel aktivite artışını görüntülemeye sağlayan bir sekansdır(14). Beyin dokusundaki lokal aktivasyon, o bölgenin kan akımında ve oksijen kullanımında artışa neden olmaktadır. Ancak kan akımındaki artış oksijen kullanımından fazla olduğu için paradoksik bir bulgu olarak aktive olan bölgelerde deoksihemoglobin düzeylerinde relatif bir düşüş ve buna bağlı T2* sinyalinde bir artış olur. Fonksiyonel MRG 'Brain oxygen level dependent (BOLD)' sinyali adı verilen bu sinyali saptar. Klasik olarak verilen bir görev (task) sonrası elde edilen fMRG incelemesi klinik pratikte hemisferik dominans saptanması, cerrahi planlaması gibi endikasyonlar ile kullanılmaktadır. Araştırma bağlamında ise rehabilitasyon, plastisite, beyin fonksiyonlarının nöroanatomi korelatlarının anlaşılması gibi çok geniş bir yelpazede kullanım alanına sahiptir. Son dekat içerisinde herhangi bir görev verilmeksizin beyindeki spontan deoksihemoglobinin dalgalanmalarını saptamaya çalışan istirahat hali (resting-state) fMRG teknolojisi yaygınlaşmıştır. Bu yöntem beyindeki farklı network yapılarının ortaya konulması ve fonksiyonel konnektivite çalışmaları açısından önemli bir araç haline gelmiştir(15).

Manyetik Rezonans Perfüzyon (MRP):

Bölgesel relatif kan akımı hakkında bilgi sağlamayı hedefleyen görüntü yöntemleridir. Yöntemlerden bir tanesi BT perfüzyon tekniğine benzer şekilde intravenöz kontrast (gadolinium bazlı) enjeksiyonu sonrası seri görüntülemeler ile elde edilen 'dynamic susceptibility contrast' görüntülemesi adı verilen yöntemdir (16). T2* ağırlıklı bir görüntüleme olan bu yöntemde, kontrast maddenin yapmış olduğu sinyal kaybı takip edilir. İlk geçiş kinetikleri ışığında voksel bazlı bir sinyal - zaman eğrisi oluşturulur ve çeşitli algoritmalar ile CBV, CBF, TTP veya mean transit time (MTT) haritaları elde edilir. Diğer bir yöntem herhangi bir kontrast ajan kullanımı gerektirmeyen, ertirositlerin manyetik olarak işaretlenmesini takip ederek beyindeki kan akımını değerlendiren 'arterial spin labeling (ASL)' yöntemidir. Bu yöntemde sadece CBF haritaları elde edilir (Şekil 6). Unutulmaması gereken önemli bir nokta BT ve MR perfüzyon tetkiklerinin absolü bir kan akımı bilgisi vermediği, diğer bölgelere göre rölatif değerler verdiği.



Şekil 6. Epileptik nöbet ile başvuran bir hastada sol parasentral lobülde artmış kan akımını gösteren ASL-perfüzyon incelemesi

Tek Foton Emisyon Bilgisayarlı Tomografisi (Single Photon Emission Computed Tomography) ve Pozitron Emisyon Tomografisi:

Tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi (SPECT) ve pozitron emisyon tomografisi (PET) tetkikleri vücuda verilen radyoizotopların beyin dokusunda birikiminin kesitsel veya seri olarak takip edilmesi esasına dayanmaktadır. SPECT tetkikinde gama ışını yayan radyoizotoplar, PET tetkikinde ise pozitron emisyonu yapan radyoizotoplar kullanılır(17). Elde edilen görüntülerin anatomik dağılımını değerlendirmek için görüntüler yapısal BT veya MRG incelemelerinden elde edilen görüntüler ile üst üste bindirilir. Verilen radyoizotopun beyin dokusunda tutulumu bölgesel kan akımı, bölgesel metabolizma veya izotopunun hedeflendirildiği molekülün ilgili bölgedeki miktarına göre değişmektedir. Radyoizotop glikoz veya HMPAO gibi özgül olmayan bir molekül ile kombine edilirse radyoizotop birikimi temel olarak bölgesel kan akımı veya metabolizma ile doğru orantı gösterir; perfüzyon değişikliğinin tarzı ve paterni çeşitli patolojilerin ayırıcı tanısında yardımcı olur. Özellikle PET çalışmalarında seri olarak elde edilen görüntüler ve eş zamanlı kan örnekleme ile elde edilen bilgiler vasıtasıyla absölu kan akımını saptamak da mümkündür. Bu şekilde elde edilen PET görüntüleri, klasik perfüzyon parametrelerine ilaveten oksijenin ekstraksiyon fraksiyonu ve oksijenin serebral metabolik hızı gibi bilgileri de sağlaması nedeniyle serebral perfüzyon ölçümünde altın standart tetkik olarak kabul edilmektedir. Son yıllarda beyindeki çeşitli proteinlere hedeflendirilmiş (tau, amiloid beta, dopamin taşıyıcısı vb.) radyoizotopların kullanılması yaygınlaşmaya başlamıştır. İlgili proteinlerin beyindeki miktarı hakkında özgül

olarak bilgi sağlayan bu yöntemler özellikle nörodejeneratif hastalıklar alanında non-invazif bir tanı modalitesi olarak giderek yaygınlaşmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Goldman LW. Principles of CT and CT technology. *J Nucl Med Technol* 2007; 35(3): 115-28; quiz 29-30.
2. Blumenfeld H. Introduction to Clinical Neuroradiology. In: Blumenfeld H, ed. *Neuroanatomy Through Clinical Cases*. 2 ed. Sunderland, MA: Sinauer Associates, Inc. Publishers; 2010: 85-124.
3. Lev MH, Farkas J, Gemmete JJ, et al. Acute stroke: improved nonenhanced CT detection—benefits of soft-copy interpretation by using variable window width and center level settings. *Radiology* 1999; 213(1): 150-5.
4. Tran NA, Sodickson AD, Gupta R, Potter CA. Clinical applications of dual-energy computed tomography in neuroradiology. *Semin Ultrasound CT MR* 2022; 43(4): 280-92.
5. Delgado Almandoz JE, Romero JM, Pomerantz SR, Lev MH. Computed tomography angiography of the carotid and cerebral circulation. *Radiol Clin North Am* 2010; 48(2): 265-81, vii-viii.
6. de Lucas EM, Sanchez E, Gutierrez A, et al. CT protocol for acute stroke: tips and tricks for general radiologists. *Radiographics* 2008; 28(6): 1673-87.
7. Konstant AA, Wintermark M, Lev MH. CT perfusion imaging in acute stroke. *Neuroimaging Clin N Am* 2011; 21(2): 215-38, ix.
8. Scherzinger AL, Hendee WR. Basic principles of magnetic resonance imaging—an update. *West J Med* 1985; 143(6): 782-92.
9. Kase CS. Intracerebral hemorrhage. In: Bradley WG DR, Fenichel GM, Jankovic J, ed. *Neurology in clinical practice*. 4 ed. Philadelphia, PA: Butterworth-Heinemann; 2004: 1251-68.
10. Fung SH, Roccatagliata L, Gonzalez RG, Schaefer PW. MR diffusion imaging in ischemic stroke. *Neuroimaging Clin N Am* 2011; 21(2): 345-77, xi.
11. Barnes SR, Haacke EM. Susceptibility-weighted imaging: clinical angiographic applications. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2009; 17(1): 47-61.
12. Kiruluta AJM, Gonzalez RG. Magnetic resonance angiography: physical principles and applications. *Handb Clin Neurol* 2016; 135: 137-49.
13. Maheshwari SR, Fatterpekar GM, Castillo M, Mukherji SK. Proton MR spectroscopy of the brain. *Semin Ultrasound CT MR* 2000; 21(6): 434-51.
14. Gore JC. Principles and practice of functional MRI of the human brain. *J Clin Invest* 2003; 112(1): 4-9.
15. Lv H, Wang Z, Tong E, et al. Resting-State Functional MRI: Everything That Nonexperts Have Always Wanted to Know. *AJNR Am J Neuroradiol* 2018; 39(8): 1390-9.
16. Harris AD, Coutts SB, Frayne R. Diffusion and perfusion MR imaging of acute ischemic stroke. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2009; 17(2): 291-313.
17. Wintermark M, Sesay M, Barbier E, et al. Comparative overview of brain perfusion imaging techniques. *Stroke* 2005; 36(9): e83-99.

Girişimsel Nöroloji

Doç. Dr. Erdem Gürkaş

Tarihçe

İlk tanıtıl serebral anjiyografi Portekizli bir nörolog olan Egas Moniz (1874-1955) tarafından yapıldı. 1975 yılına kadar (bilgisayarlı tomografi, BT, taramanın klinik pratiğe dahil edildiği) bu devrim niteliğindeki tekniğin kullanımı, serebral damarların ve dolayısıyla intrakraniyal patolojiye bağlı değişikliklerin görüntülenmesini sağlayan tek tanı aracıydı (1). 1953 yılına kadar doğrudan karotis ponksiyonu ile yapılan serebral anjiyografiler 1953 yılında Seldinger metodunun bildirilmesi ile femoral yolla yapılmaya başlanmıştır.

Türkiye'de 4 sistem kateter anjiyografi yapan ilk nörolog İstanbul Üniversitesi'nden Prof Dr. Gençay Gürsoy'dur. Ardından Prof Dr. Reha Tolun İstanbul Üniversitesi'nde, Prof Dr. Gazi Özdemir Eskişehir Osmangazi Üniversitesi'nde ve Prof Dr Okay Sarıbaş Hacettepe Üniversitesi'nde serebral anjiyografi yapan ilk hocalarımızdandır (2). 2009 yılında Türk Nöroloji Derneği bünyesinde Girişimsel Nöroloji Çalışma Grubu'nun kurulması, bu alanda çalışmak isteyen nörologların yetiştirilmesine, bu alanda yurt içi ve yurtdışı bilimsel faaliyetlerin yürütülmesine ve girişimsel nörolojinin sağlık bakanlığı nezdinde tanınmasına önemli katkılar sağlamıştır. Halen Türkiye çapında hizmet veren 35'in üzerinde girişimsel nörolog olup Avrupa ülkeleri arasında en fazla girişimsel nörolog halen ülkemizde bulunmaktadır.

Girişimsel Nöroloji nedir ?

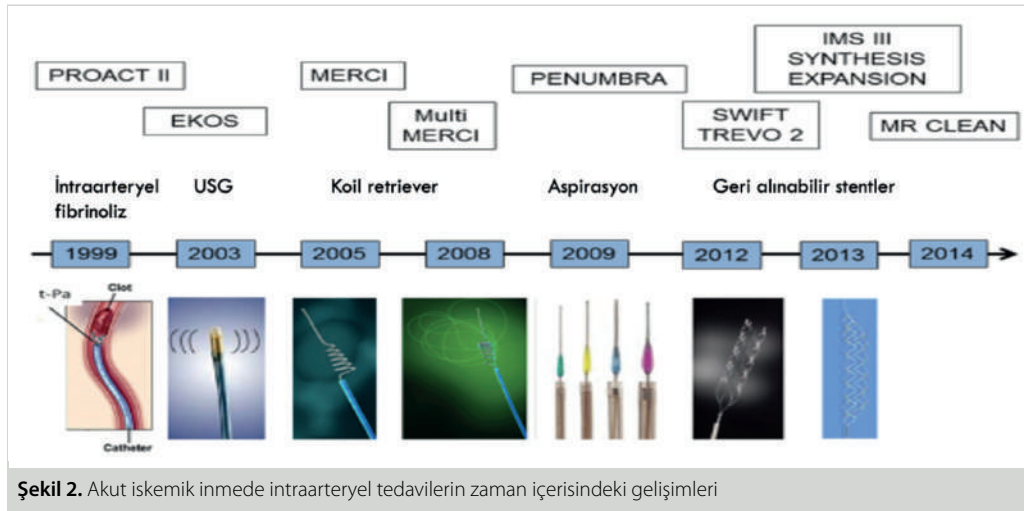
Baş boyun ve spinal bölgedeki nörovasküler hastalıkların tanı ve tedavisi ile ilgilidir. Tedavi ile ilgili işlemler damarı açmaya (revaskülarizasyon) ve tıkamaya (embolizasyon) yöneliktir (Şekil 1).



Şekil 1. Girişimsel Nörolojik İşlemler

Girişimsel Nörolojinin Akut İskemik İnme Tedavisindeki Yeri

Girişimsel nörolojinin günümüzdeki en önemli kullanım alanlarından biri akut iskemik inmede mekanik trombektomidir. 1999 yılında intraarteriel fibrinoliz PROACT II çalışması ile gündeme gelmiş olup devamında EKOS çalışması ile ultrason eşliğinde sonotromboliz denenmiştir. 2005 yılında MERCI cihazının kullanıma girmesiyle mekanik trombektomi kavramı akut inme tedavisinde yerini almıştır. İlerleyen yıllarda geliştirilen cihaz teknolojisi ile MERCI cihazının değişik versiyonları, aspirasyon kateterleri ve nihai olarak halen de kullanımda olan geri alınabilir stentler kullanıma girmiştir (3) (Şekil 2).



Şekil 2. Akut iskemik inmede intraarteryel tedavilerin zaman içerisindeki gelişimleri

Akut iskemik inme tedavisinde ana hedef, kan akımının trombüse bağlı kesilmesinin ardından oluşan oligemik alanın enfarkt dokusuna dönüşmeden revaskülarizasyonunun sağlanmasıdır. 1995 yılında yapılan NINDS çalışması trombolitik tedavinin ilk 3 saatte akut iskemik inmede faydalı olduğunu göstermiştir (4). ECASS 3 çalışması tedavi penceresinin 4.5 saate kadar uzatılabileceğini göstermiştir (5). Ancak 2011 yılında Riedel tarafından yayınlanan çalışmada trombüs boyutu arttıkça IV-tPA ile rekanalizasyon

oranının azaldığı ve 8 mm üzerindeki trombüse bağlı oklüzyonların IV-tPA ile rekanalize olmadığı gösterilmiştir. Şekil 3'te ön sistem inmelerindeki olası trombüs yerleşimleri gösterilmiştir. Özellikle trombüs yükünün fazla olduğu tandem oklüzyon denilen hem proksimalin hem distal internal karotis arterin (İKA) oklüde olduğu durumlarda mekanik trombektomi ön planda düşünülmelidir. Ancak ilk 4.5 saat içerisinde başvuran ve IV-tPA'ya uygun olan hastalarda mekanik trombektomi öncesinde IV-tPA'nın başlanması

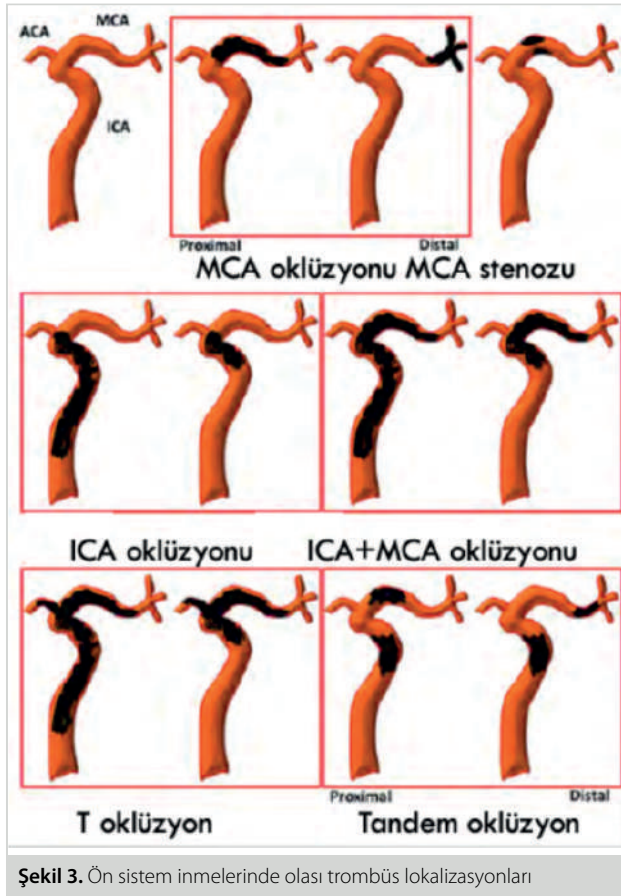
gerektiği unutulmamalı ve IV-tPA'nın klinik üzerine etkisi beklenmeden uygun hastalar da hemen anjiyografi ünitesine alınmalıdır.

Mekanik trombektomi 2015 yılından itibaren yayınlanan 5 randomize kontrollü çalışma (MR CLEAN, EXTEND IA, ESCAPE, SWIFT, PRIME) sonrasında akut iskemik inme tedavisinde sınıf la kanıtı sahip tedavi seçeneği olarak kılavuzlarda yerini almıştır (6-10).

AHA/ASA kılavuzuna göre aşağıdaki kriterleri sağlayan hastalara mekanik trombektomi uygulanmalıdır (11):

- İşlem öncesi mRS 0-1
- Proksimal damar oklüzyonu (ICA-MCA)
- >18 yaş
- NIHSS ≥ 6
- ASPECTS ≥ 6
- İnme başlangıç zamanı- kasık ponksiyon zamanı arası semptom süresi ≤ 6 saat

2015 yılı öncesinde yapılan IMS III, MR RESCUE ve SYNTHESIS Expansion çalışmalarının beklenen aksine negatif sonuçlanmasının ana nedenleri yukarıda belirtilen eski trombektomi teknolojilerinin kullanılması ve hasta seçiminin iyi yapılamaması olarak gösterilmiştir. 2015 sonrasında yayınlanan çalışmaların ortak özelliği hasta seçiminde tüm hastalarda BT anjiyografi kullanılması ve çalışmaların bazılarında kollateral değerlendirilmesinin veya perfüzyon görüntülemesinin de hasta seçiminde kullanılması, bu çalışmaların daha iyi klinik sonuçlarına önemli katkıda bulunmuştur.



Şekil 3. Ön sistem inmelerinde olası trombüs lokalizasyonları

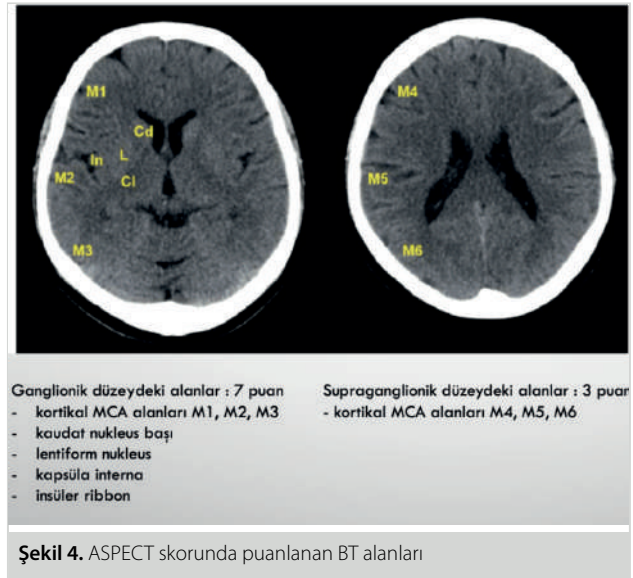
BT, BT anjiyografi temelli hasta seçimi günlük hayatta daha pratik ve hızlı değerlendirme imkanı tanımaktadır. Yapılan çalışmalar ilk 6 saatte başvuran NIHSS skoru yüksek hastalarda sıklıkla yeterli penumbra dokusu olduğunu göstermiştir. Özellikle kranial BT'de yüksek ASPECT skoru olan ve klinik olarak yüksek NIHSS skoruna sahip anterior sirkülasyon infarktı olan ilk 6 saatte başvurmuş hastalar için zamanın önemi göz önünde bulundurularak hızlı endovasküler tedaviye (EVT) başlanması önerilir. ASPECT Skoru ile ilgili görsel şekil 4'te paylaşılmış olup tamamen normal bir BT'de ASPECT skoru 10 iken belirtilen alanlarda gelişen hipodansite, kortikal subkortikal ayrımın kaybolması halinde ASPECT skorunda her bölge için bir puanlık azalma ile sonuçlanır.

BT anjiyografide %50'nin üzerinde kollateralin olması bize yeterli penumbra dokusu olduğunu gösterebilir. Şekil 5'te sağ MCA oklüzyonu ile gelen bir hastada çekilen multifazik BT anjiyografi görüntüsünde sağ MCA oklüzyonuna rağmen retrograd dolum ile sağ MCA alanının büyük oranda kontrastlandığı izlenmektedir. Şekil 6'da ise sol MCA oklüzyonu ile gelen hastada ACA'dan gelen pial kollateral akımın trombüs distaline kadar MCA sulama alanını retrograd doldurduğu izlenmektedir. Şekil 7 ise baziller oklüzyonu olan hastada yapılan endovasküler tedavi ile rekanalizasyonu göstermektedir.

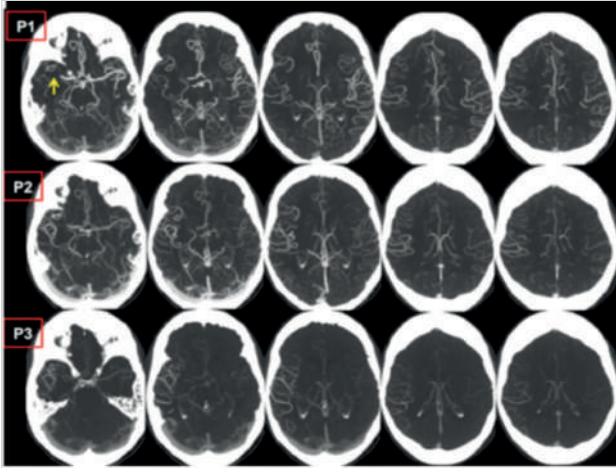
İyi kollateral akımı olan hastalarda başarılı revaskülarizasyon büyük oranda iyi klinik sonuçlanım sağlar.

HERMES araştırmacıları 5 başarılı randomize kontrollü çalışmanın sonuçlarını metaanalizle değerlendirmişler ve küçük infarkt kor dokusu (yüksek ASPECT skoru) ve iyi kollaterali olan hastaların, daha geniş infarkt kor dokusu (düşük ASPECT skoru) ve kötü kollaterali olan hastalara göre daha uzun süre EVT den yarar gördüklerini göstermişlerdir (12).

Yaş, cinsiyet, etnisite, sigara, atriyal fibrilasyon, diabetes mellitus, hipertansiyon, hiperlipidemi varlığının 90.gün mortalite üzerine etkisi olmadığı, giriş NIHSS skoru ve oklüzyon bölgesinin 90.gün mortalite ile ilişkisi olduğu bildirilmiştir. Ancak yüksek NIHSS skoru ile gelen hastanın mekanik trombektomiye alınmaması anlamı çıkarılmamalıdır.



Şekil 4. ASPECT skorunda puanlanan BT alanları



Şekil 5. Sağ MCA oklüzyonu ile gelen hastada multifazik BT anjiografide iyi düzeyde kollateral akımın olduğu izlenmektedir

Zaman penceresi uzamış hastalarda BT perfüzyon veya MR temelli görüntülemeler gibi ileri görüntüleme yöntemleri ile hasta seçimi yapılmak suretiyle fayda görecektir hastalar belirlenebilir. MR çekiminde fluid attenuation inversion recovery (FLAIR) sekansı ile birlikte DWI sekansı değerlendirildiğinde infarktın yaşını tahmin etmek mümkündür. Anterior sirkülasyon infarktlarında DWI pozitif/FLAIR negatif alanların gösterilmesi infarkt yaşının 4.5 saatten küçük olduğunu gösteren önemli bir prediktif bulgudur.

İleri görüntüleme bulgularının sık kullanıldığı durumlardan biri de uyanma inmeleridir. Uyanma inmeleri akut inmeler arasında yaklaşık %20 oranında görülmektedir. Geç başvuran inmelerle (semptom başlangıcı veya son normal görülme zamanından itibaren 6-24 saat içerisinde olan inmeler-GBİ) birlikte uyanma inmeleri, son yıllara kadar zaman nedeniyle reperfüzyon tedavilerine uygun görülmemeyen azınsanmayacak bir hasta grubunu oluşturmaktaydı (13). Daha önce yapılmış randomize olmayan çalışmalar, kurtarılabilir beyin dokusu ile infarkta gitmiş beyin dokusu arasında uyumsuzluk olması halinde son normal görülme zamanından sonra 6 saati aşan proksimal ön sistem serebral damar oklüzyonu olan olgularda da reperfüzyonun sağlandığı durumlarda hastaların fayda görebileceği bildirilmiştir. 2018 yılı başında yayınlanan DAWN ve DEFUSE-3 çalışmaları bu konuda yapılan ilk prospektif randomize çalışmalar olmuştur.

Son normal görülme zamanı ilk 16-24 saat arasında olan iskemik inme hastalarında trombektominin etkin ve güvenli olduğunu göstermesi açısından önemlidir (14,15). Bu çalışmalar sonucunda, AHA/ASA 2018 kılavuzu 6-16 saat dilimi içerisinde yer alan ve DAWN ve/veya DEFUSE 3 çalışma kriterlerini sağlayan hastalarda trombektomiyi sınıf IA ve 16-24 saat dilimi içerisinde yer alan ve DAWN çalışma kriterlerini sağlayan hastalar için de sınıf IIa B-R düzeyinde öneri arasına almıştır. Bu iki çalışmanın metodolojik karakteristikleri tablo 1'de özetlenmiştir.

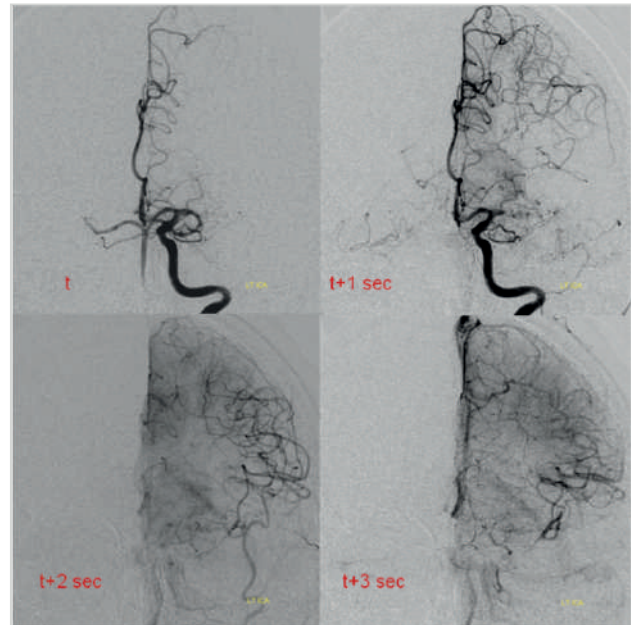
Arka sistem inmelerinde halen endovasküler tedavinin üstünlüğünü gösteren randomize kontrollü çalışmalar yoktur. Yakın zamanda yayınlanan BEST ve BASICS çalışmalarında endovasküler tedavinin standart medikal tedaviye üstünlüğü gösterilememiştir. Bu nedenle halen kılavuzlarda arka sistem inmelerinde mekanik trombektomi uygulaması ile ilgili yüksek kanıt düzeyine sahip bir öneri bulunmamaktadır. Ancak arka sistem inmeleri ile ilgili yapılan bazı çalışmalarda işlem öncesi alınan difüzyon ağırlıklı görün-

tülemelerdeki enfarkt yoğunluğu, düşük arka sistem ASPECT skoru, bilateral talamik enfarkt ve posterior komünikan arterin tek veya çift taraflı bulunmaması gibi faktörlerin kötü klinik sonuçları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

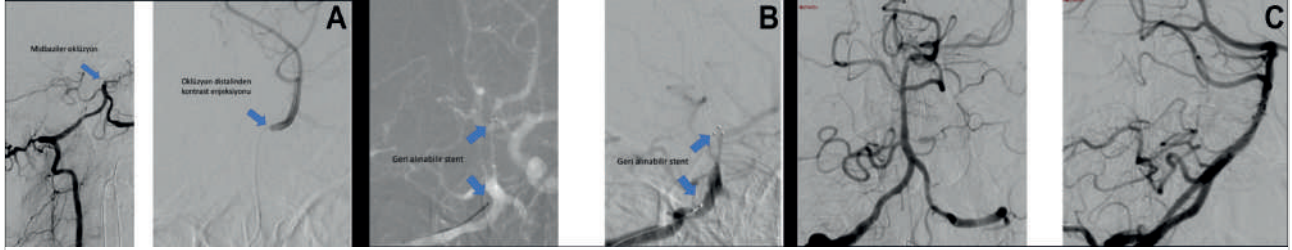
Sonuç olarak; akut iskemik inmede mekanik trombektomi sınıf Ia kanıt düzeyine sahip bir tedavidir. İlk 6 saatte gelmiş işlem öncesi mRS 0-1 olan, proksimal damar oklüzyonu (ICA-MCA) ile gelen 18 yaş üzeri hastalarda NIHSS ≥ 6 , ASPECTS ≥ 6 ve inme başlangıcı-kasık girişi arası semptom süresi ≤ 6 saat ise mekanik trombektomi uygulanmalıdır. İlk 6 saat sonrasında gelen hastalarda ileri görüntüleme yöntemleri ile değerlendirildikten sonra uygun olmaları halinde mekanik trombektomi yapılması önerilir. Hastalar ilk 4.5 saatte gelen ve kontrendikasyonu olmayan tüm hastalara mekanik trombektomi öncesinde IV-tPA uygulanmalıdır.

Karotis Anjioplasti ve Stentleme

Girişimsel nöroloji pratiğinde en sık yer alan uygulamalardan biridir. Bilindiği üzere karotis stenozu ön sistem inmelerinin yaklaşık %20'sini oluşturur. Tedavi seçenekleri arasında medikal tedavi, karotis arter endarterektomi ve stentleme yer alır. Karotis aterosklerozunun endovasküler tedavisi balon anjioplasti ve stentleme yoluyla yapılabilir. Karotis stenozlarındaki tedavi seçenekleri stenozun yüzdesi, semptom verip vermemesi ve plak yapısına göre değişir. Karotis plak patofizyolojisinde ilk fazda fokal intimal kalınlaşma ile birlikte düz kas hücrelerinde ve ekstrasellüler matrikste artış izlenir ve yağlı çizgilenmeler olarak belirir. İkinci faz fibröz plak oluşumudur ve artmış sayıda düz kas hücrelerinin içerisinde lipid birikimi olur ve köpük hücreler oluşur, ekstrasellüler lipid havuzu derinleşir. Üçüncü aşamada ise lezyon luminal ve medial taraftan daha vaskülarize olur ve nekrotik lipidden zengin bir içeriğe sahip olur ve sonucunda kasifiye olabilir. Plak oluşumu ile birlikte oluşan inme mekanizmaları aşağıdaki şekilde özetlenmiştir (Şekil 8).



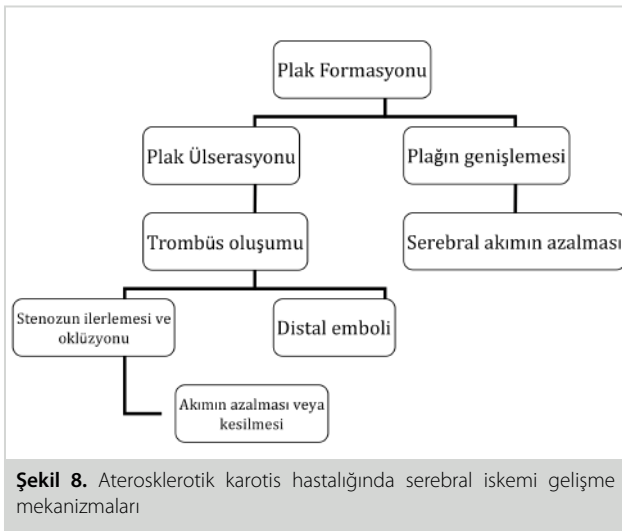
Şekil 6. Sol MCA oklüzyonu ile gelen hastada ACA'dan gelen pial kollateral akımın trombus distaline kadar MCA sulama alanını retrograd doldurduğu gözlenmektedir



Şekil 7. a: Midbaziler oklüzyon DSA görüntüsü, b: Geri alınabilir stent trombus distali ve proksimali arasında konumlandırılmış şekilde, c: Rekanalizasyon sonrası solda anteroposterior ve sağda lateral projeksiyondan alınan görüntüler

Tablo 1. DAWN ve DEFUSE-3 çalışmalarının ana metodolojik karakteristikleri

DAWN	DEFUSE-3
Son normal görülme zamanına göre 6-24 saat	Son normal görülme zamanına göre 6-16 saat
Intrakraniyel İKA veya proksimal OSA oklüzyonu	Ekstrakraniyal veya İntrakraniyal İKA veya proksimal OSA oklüzyonu
Grup A: >80 yaş, NIHSS > 10; enfarkt hacmi <21ml	Enfarkt Hacmi <70ml ve iskemik doku hacminin başlangıç enfarkt hacmine oranı >1.8
Grup B: <80 yaş, NIHSS > 10; enfarkt hacmi <31ml	
Grup C: <80 yaş, NIHSS > 20; enfarkt hacmi <31-51ml	
BT ve MR temelli görüntüleme	BT ve MR temelli görüntüleme
RAPID yazılım (Görüntü analizi için)	RAPID yazılım (Görüntü analizi için)
Sadece TREVO cihazı kullanılmıştır	Tüm FDA onaylı Trombektomi cihazlarına izin verilmiştir



Şekil 8. Aterosklerotik karotis hastalığında serebral iskemide gelişen mekanizmaları

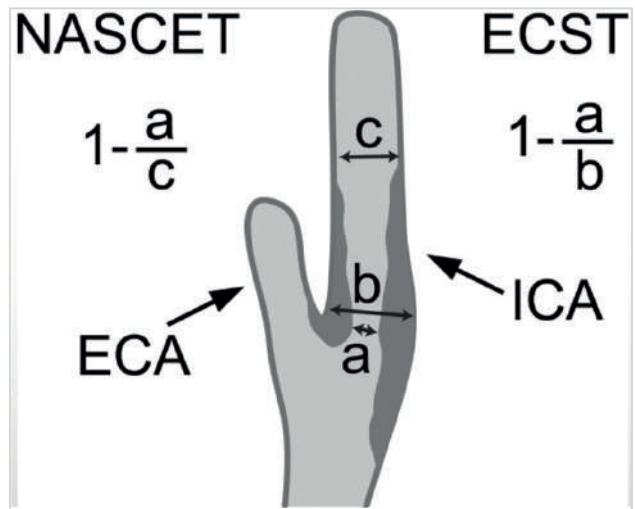
Karotis stenozunun tanısında kullanılan tetkikler şunlardır :

1. Karotis Dupleks Ultrasonu : B-mode ultrason ve fokal hız artışının değerlendirilmesi için Doppler USG kullanılır. Tepe sistolik hız stenozun derecesinin değerlendirilmesinde en sık kullanılan parametredir. End-diastolik hız, spektral konfigürasyon ve karotis indeksi ek bilgiler sağlar. Radyasyon veya kontrast kullanılmadığı için en önem-

li özelliği tekrarlanabilir olmasıdır. Operatörün tecrübesine bağımlı olması önemli bir dezavantajdır.

2. BT anjiyografi: MRA ve USG'ye göre damarın anatomik yapısını daha iyi gösterir. Karotis lümenini, kalsifikasyonları, komşu kemik ve yumuşak dokuyu gösterir. Renal yetmezlik veya ciddi DM olan hastalarda dikkatli olunması gerekir. Kontrast kullanımı nedeniyle alerjik reaksiyon riski olabilir. Radyasyon maruziyeti göz önünde bulundurulmalıdır.
3. MR anjiyografi: TOF – kontrastsız veya Gadolinyum ile kontrastlı çekilebilir. Kontrast veya radyasyon olmadan görüntü alma avantajı sağlar. Kontrastlı çekimlerde yüksek kalitede görüntü, az artefakt vardır. Stenoz derecesi ve uzunluğunu fazla gösterebilir, kontrastsız çekimlerde hassasiyeti düşüktür. Metalik implantı veya kalp pili olanlarda kontrendikedir. Renal yetmezlikte kontrast kullanımı kontrendikedir.
4. Serebral anjiyografi: Altın standarttır. Tüm karotis sistemi tüm fazlarda, hemodinami ve kollateral akım ile birlikte değerlendirmeyi sağlar. Dezavantajları invaziv, pahalı, radyasyon maruziyeti, inme ve geçici iskemik atak riski olmasıdır.

Karotis stenozu ölçümünde klasik olarak NASCET ve ECST yöntemi kullanılmalarına rağmen artık ECST pratikte kullanılmamaktadır. NASCET yöntemine göre lümendeki darlık bulbus distalindeki ICA çapına oranlanır ve bu oran 1'den çıkarılmak suretiyle darlık bulunur. Şekil 9'de NASCET ve ECST yöntemlerindeki ölçüm teknikleri gösterilmektedir.



Şekil 9. NASCET ve ECST yöntemleri ile karotis stenoz oranının belirlenmesi

Karotis stenozunda tedavi kararı ve seçenekleri yukarıda da belirtildiği gibi stenozun yüzdesi, semptom verip vermemesi ve plak yapısına göre değişir. Semptomatik karotis stenozunda revaskülarizasyon tedavilerinin gerekliliği ile ilgili kanıt düzeyleri daha yüksekken asemptomatik karotis stenozlarında en iyi medikal tedavi ile revaskülarizasyon tedavileri arasındaki fark çok belirgin değildir. Bu nedenle asemptomatik karotis stenozlarında hasta seçimi daha da önem kazanmaktadır.

Semptomatik karotis stenozu tanım olarak semptomların ani başlangıçlı olması, karotis sulama alanında arterden artere emboli olması, hastanın son 6 ayda birden fazla geçici iskemik atak veya engellilik yaratmayan iskemik inme geçirmiş olması olarak ifade edilir.

Endarterektominin semptomatik karotis stenozunda inmeyi önlediği 1991'de yayınlanan NASCET çalışması ile gösterilmiştir (16). Bu çalışmada %90-99 oranındaki stenozlarda %27, %80-90 stenozlarda %20 ve %70-79 stenozlarda %12 oranında cerrahi lehine fark saptanmıştır. Endarterektomi 1950'li yıllardan beri uygulanmakta olan bir cerrahi tekniktir. 2010 yılına kadar karotis stentleme ve endarterektomiye karşılaştırılan çalışmalarda stentlemenin daha kötü olmadığı kanıtlanamamışken 2010 yılında yayınlanan 2502 hastanın değerlendirildiği ve 117 merkezin katıldığı CREST çalışması ile seçili hastalarda stentin tercih edilebileceği gösterilmiştir. Bu çalışmada ilk 30 günlük inme oranı endarterektomi kolunda %2.3 iken stentleme kolunda %4.1, majör inme her iki grupta da %1'in altındaydı. Minör inme stentleme kolunda endarterektomiye göre daha fazlaydı. 69 yaş üzerinde endarterektomi ile 69 yaş altında ise stentleme ile komplikasyon oranlarının daha düşük olduğu bildirildi (17). Endarterektomi semptomatik karotis stenozunda halen Sınıf Ia kanıt düzeyine sahip bir tedavi seçeneği iken karotis stentleme de sınıf IIb kanıt düzeyi ile endarterektomiye alternatif olarak kullanılabilirliği şeklinde öneri kılavuzlarda yerini aldı. Sekonder koruma olarak revaskülarizasyon planlanan minör ve dizabilite yaratmayan inmelerde revaskülarizasyonun kontrendikasyon olmaması durumunda indeks olaydan sonraki 48 saat ile 7 gün içerisinde yapılması kılavuzda önerilmektedir (Sınıf IIa B-NR).

Esasen iki tedavi modalitesi arasında hasta seçimi burada önem kazanmaktadır. Tablo 2'de endarterektomi ve stentleme için yüksek riskli hasta grupları belirtilmiştir :

Asemptomatik karotis stenozlarında ise müdahale etme lehine karar alınabilecek yüksek inme riski yaratan durumlar şunlardır :

- Stenoz derecesinin kısa periyotlarda artması
- Kontralateral GİA veya inme hikayesi
- USG'de riskli plak (düzensizlik, ülserasyon, ekolusens)
- MRG'de intraplak hemoraji
- TCD ile saptanan mikroemboli
- BT ya da MR'da sessiz enfarktler
- Azalmış serebrovasküler rezerv

Avrupa Vasküler Cerrahi Kılavuzu'nun 2017 yılında yayınladığı kılavuza göre öneriler şekil 10'da verilmiştir (18).

*KEA, karotis endarterektomi; KAS, karotis arter stentleme; BMT, optimal medikal tedavi

AHA/ ASA kılavuzuna göre ise semptomatik karotis stenozlarında öneriler şu şekildedir (19):

- Son 6 ay GİA/iskemik inme, ciddi karotis stenozu (70-99%), KEA (perioperatif risk <6%) Sınıf IA
- Yakın zamanda GİA/iskemik inme 50-69% karotis stenozu, KEA (yaş cinsiyet, komorbidite, periop risk <6%) (Sınıf 1 B-R)
- <50%, revaskülarizasyon önerilmez (Sınıf 3A)
- Erken revaskülarizasyon, GİA, minör inme – ilk 2 hafta (Sınıf 2a C-LD)
- KAS, KEA'ye alternatif eğer semptomatik hastalarda endovasküler girişim riski düşükse noninvaziv girişim >70%, kateter anjiyo ile >50%, periop risk <6% - (Sınıf 2b A)
- Cerrahi riski yüksek olan \geq 70 semptomatik stenozu olan hastalarda KAS tercih edilmesi uygun olur (Sınıf 2a C-LD)
- >70y KEA, <70y KAS (Sınıf 2a B)

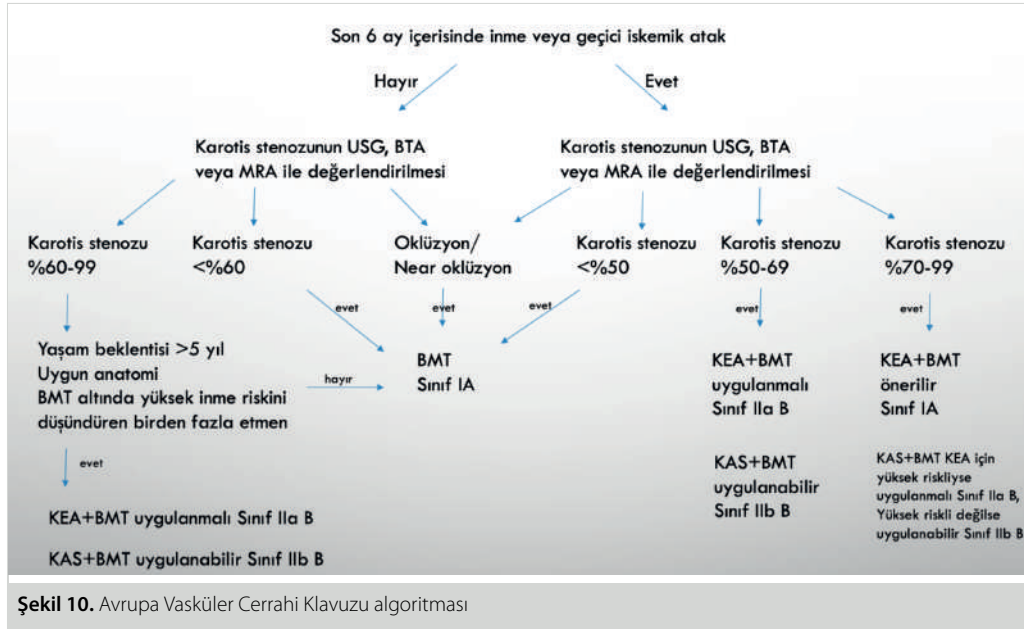
Tablo 2. Karotis endarterektomi ve stentleme için kontrendikasyonlar

Karotis endarterektomi için yüksek riskli durumlar	
Komorbidite <ul style="list-style-type: none"> • Ciddi koroner arter hastalığı • Konjestif kalp yetmezliği • Son 6 haftada miyokard enfarktüsü • Planlanan açık koroner by pass ameliyatı • Ciddi pulmoner hastalık • Yaş > 80 	Cerrahi anatomi <ul style="list-style-type: none"> • Geçirilmiş endarterektomi veya boyun cerrahisi • Boyuna önceden alınmış radyoterapi • Bilateral stenoz • Kontralateral karotis oklüzyon • Laringeal sinir hasarı
Karotis stentleme için yüksek riskli durumlar	
Plak morfolojisi <ul style="list-style-type: none"> • Yumuşak lipid zengin plak • Uzun plak • İntraplak hemoraji • İnce fibröz cap • Ağır kalsifiye plak • Preoklüzif lezyon • ICA ve ECAyı içine alan bifurkasyon lezyonu • Lezyonun açılanmada yer alması 	Damar anatomisi <ul style="list-style-type: none"> • Aortoiliak tortüozite • Tip2/3 anatomi • Bovin konfigürasyon • Plak içeriği yüksek arkus • ICA tortüozitesi

Pre ve postoperatif dönem revaskülarizasyon yapılacak hastalarda oldukça önemli olup hastaların preoperatif dönemde stent takılacaksa ikili antiagregan tedavinin etkin doz ve sürede aldığından emin olunmalı, postoperatif dönemde ise akut stent trombozu, distal emboli ve hiperperfüzyon sendromu açısından dikkatli olunması gerekir.

AHA/ ASA kılavuzuna göre ise intrakranial büyük arter aterosklerozunda öneriler şu şekildedir :

- %50-99 intrakranial darlık: ASA 325 mg (Class 1 B-R)
- Son 1 ay içinde inme geçiren ciddi intrakranial stenozu olan hastalarda 90 gün klopidorel eklenebilir (Class 2a B-NR)
- %70-99 intrakranial stenozu olan ve ilerleyici nörolojik semptomları olan veya rekürren GİA veya inme geçiren hastalarda tek başına anjioplasti veya stent uygulamasının stenotik arter sulama alanına etkisi bilinmemektedir. (Sınıf 2b C-LD)



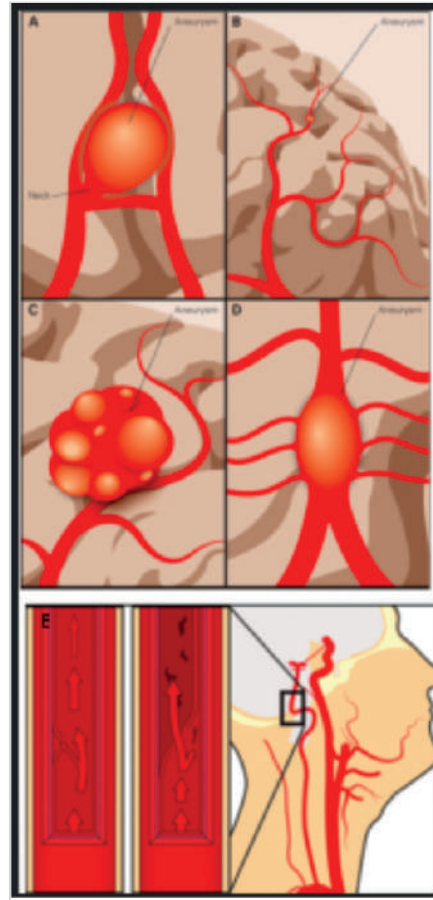
Hemorajik İnmelerde Girişimsel Nörolojinin Yeri :

Tüm nedenlere bağlı serebral kanamalar, inme merkezlerinin ve girişimsel nörolojinin tanı ve tedavi alanında yer alır. Tanısal tetkiklerin artması ile vasküler malformasyonların tanısında artış meydana gelmiştir. Burada önemli olan, saptanan vasküler malformasyonların iyi tanınması, dokümente edilmesi ve kanama riskinin belirlenmesidir. Non-invaziv tetkikler büyük oranda vasküler malformasyon tanısına katkıda bulunsa da halen anevrizma, arteriyovenöz malformasyonlar ve fistüller gibi vasküler malformasyonların tanı ve tedavisinde girişimsel tetkik ve tedaviler önemli yer tutmaktadır.

Anevrizmaların prevalansı %2-3.2 arasında değişir. Erkek kadın oranı 1:2'dir. Subaraknoid kanamaların (SAK) %85'inden sorumludur. İngiltere'de %10-15 hasta hastaneye ulaşmadan kaybedilir. Ulaşanlar arasında %42'si bağımlı, %12'de ciddi dizabilite gelişir.

Anevrizmalar özelliklerine göre şöyle sınıflandırılır (Şekil 11):

1. Sakküler anevrizma: En sık görülen formdur, genellikle bifurkasyonlarda yerleşir
2. Mikroanevrizma: 2 mm'den küçüktür. Genelde kronik hipertansiyon ile ilişkilidir ve 0.3 mm çapın altındaki damarlarda görülür (Charcot-Bouchard). Enfeksiyöz veya mikotik de olabilir. Blistere benzerdir. İnsidansı düşük olmasına rağmen rüptüre olanlarda %80 mortal ve morbid seyredir
3. Dev Anevrizma: En geniş çapı 25 mm'den fazla olan anevrizmalar için kullanılan bir terimdir. Tüm anevrizmaların %5'ini oluşturur. Tedavi edilmediğinde %50 rüptür olur, %88-100 mortal ve morbid seyredir. Kitle ve baskı etkisi oluşturabilir.
4. Füüziform Anevrizma: Açısı 270 ° üzerindedir. Hayati öneme sahip perforanlar içerisinde çıkarılabilir.
5. Diskan anevrizmalar
6. Blistere like anevrizmalar: Geniş tabanlıdır. %0.9-6.5 oranında görülürler. Distal İKA dal vermeyen segment en sık lokasyonudur. Duvarı frajil, rüptür riski yüksektir. Patofizyolojisi net bilinmemektedir.



Şekil 11. Anevrizma tipleri

Anevrizmalarda gelişimi açısından değiştirilemeyen, değiştirilebilir ve nadir risk faktörleri tanımlanmıştır. Değiştirilebilir risk faktörleri kadın cinsiyet, artan yaş ve birinci derece yakınlarında SAK veya kanamamış anevrizma hikayesi olması, değiştirilebilir risk faktörleri hipertansiyon, sigara ve aşırı alkol kullanımıdır. Anevrizma oluşumu Nadir risk faktörleri ise otozomal dominant polikistik

böbrek hastalığı, Ehler Danlos tip 4, Marfan sendromu, aort koarktasyonu, biküspit aotrik kapak, fibromusküler displazi ve alfa 1 antitripsin eksikliğidir. İntrakranial anevrizmaların %80-85'i ön sistemde yer alır, genellikle bifurkasyon bölgelerinde oluşur, en sık görüldüğü yerler anterior komünikan arter, orta serebral arter bifurkasyonu, posterior komünikan arter orijini, oftalmik arter orijini, İKA bifurkasyonu ve baziler tepedir. Rüptüre olduklarında ortaya çıkan klinik prezentasyon akut başlayan şiddetli baş ağrısı ve SAK'tır. Rüptüre olmamış anevrizmalar kompresyon bulguları, kranial nöropatiler ve nadiren distal embolilere yol açabilir. ISUIA çalışmasında yerleşime göre 5 yıllık kümülatif kanama oranları tablo 3'te verilmiştir (20).

Tablo 3. Rüptüre olmamış intrakranial anevrizmaların 5 yıllık rüptür riski

Yerleşim	<7 mm Geçirilmiş SAK hikayesi olmayan	<7 mm Başka bir anevrizma nedeniyle SAK hikayesi olanlar	7-12 mm	13-24 mm	>25 mm
Kavernöz karotid arter	0	0	0	%3.0	%6.4
ICA, MCA, ACA, Acom	0	%1.5	%2.6	%14.5	%40
Vertebrobaziler, PCA, Pcom	%2.5	%3.4	%14.5	%18.4	%50

Anevrizmaların endovasküler tedavisinde uygulanan yöntemler şunlardır :

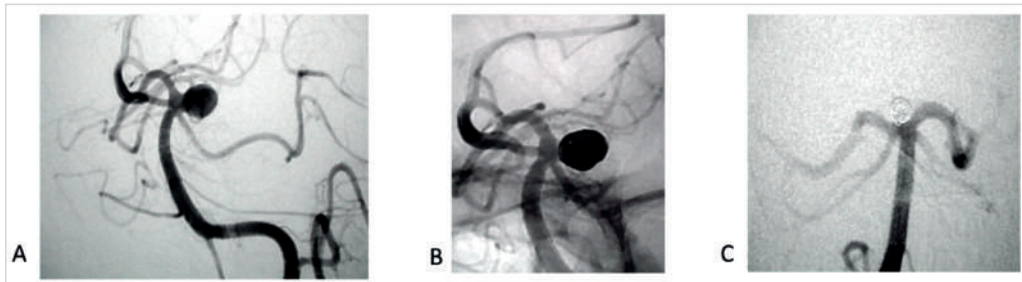
1. Koil yoluyla anevrizma kesesini doldurma
2. Balon veya stent asiste koilleme
3. Akım yönlendirici stent
4. İntrasakküler akım bozma yöntemi
5. Parent arter oklüzyonu

Şekil 12'de baziler tepe anevrizması hastasının preoperatif ve postoperatif görüntülerine, şekil 13'de kullanılan teknikleri gösteren görüntülere yer verilmiştir.

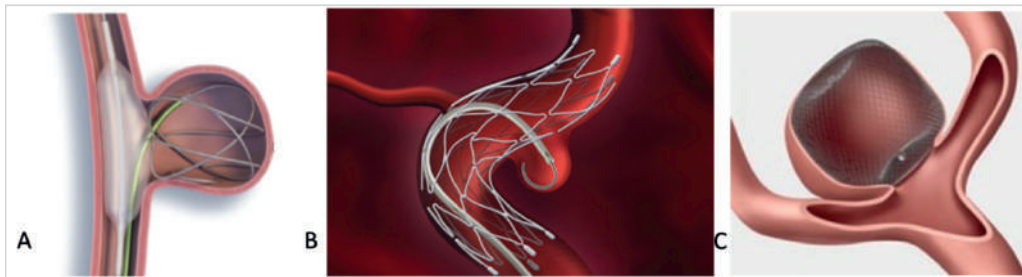
Endovasküler yolla yapılan tüm bu tedavilerin ardından hastaların, inme merkezlerinde veya nöroyoğun bakımlarda monitörize şekilde klinik ve hemodinamik olarak sıkı takip edilmeleri, postoperatif dönemde gelişebilecek distal emboli, intraserebral kanama ve vazospazm açısından da dikkatli olunması gerekir.

Girişimsel Nörolojinin Tanı, Takip ve Tedavisinde Yer Almadığı Diğer Vasküler Hastalıklar:

Arteriyovenöz malformasyonlar, dural fistüller, direk ve indirek karotikokavernöz fistüller, kronik subdural hematomda orta meningeal arter embolizasyonları, supraaortik diğer girişimler (subklavian çalma sendromu, vertebral arter proksimal stenozları) ve spinal vasküler malformasyonlar olarak sayılabilir. İntrakranial vasküler patolojilerin karşılaştırması tablo 4'te verilmiştir.



Şekil 12. a: Baziler arter tepe anevrizmasının preoperatif DSA görüntüsü, b: Anevrizmanın koilleme yoluyla kapatılması sonrası DSA'sız görüntüsü, c: Anevrizmanın koilleme yoluyla kapatılması sonrası DSA görüntüsü



Şekil 13. a: Balon asiste koilleme işlemine ait görsel, b: Stent asiste koilleme işlemine ait görsel, c: İntrasakküler cihaz yardımı ile anevrizma tedavisine ait görsel

Tablo 4. Kanamamış intrakranial anevrizmalar ve vasküler malformasyonların karşılaştırılması

	Kanamamış anevrizma	Arteriyovenöz malformasyon	Kavernöz< malformasyon	Gelişimsel venöz anomali	Kapiller telenjektazi
Etyoloji	Kazanılmış	Muhtemel kazanılmış	Kazanılmış, sporadik %80 Familial %20 otozomal dominant	Konjenital	Muhtemel konjenital, bazı hastalarda beyne radyoterapi sonrası oluşabilir
Prezentasyon	İnsidental Kranial sinir tutulumu, kompresif semptomlar	İnsidental, nöbet, kanama, fokal nörolojik defisit	İnsidental, nöbet, kanama, fokal nörolojik defisit	İnsidental, nadiren kanama, nöbet, fokal nörolojik defisit	İnsidental, nadiren kanama, nöbet, fokal nörolojik defisit
Tanı	MRA, BTA veya DSA	MR, MRA, BTA veya DSA	MR (hemosiderin hassas sekanslar ve kontrast	Kontrastlı BT veya MR	Kontrastlı BT veya MR (hemosiderin hassas sekanslar ve kontrast
Kanama riski	Risk faktörlerine göre değişir	%2-4/yıl	%1-4/yıl	Nadir <%1/yıl	Nadir <%1/yıl
Kanama için risk faktörleri	Çap ve yerleşim en önemli risk faktörleri Ek potansiyel risk faktörleri, başka bir anevrizma nedeniyle geçirilmiş SAK, aile hikayesi, morfoloji	Geçirilmiş kanama ve beraberinde anevrizma varlığı en önemli risk faktörleri, ek risk faktörleri yaş, derin venöz drenaj ve derin yerleşim	Geçirilmiş kanama ve beyin sapı yerleşimi Ek risk faktörleri kadın cinsiyet ve multipl olması	Belirlenmemiş	Belirlenmemiş

KAYNAKLAR

- Artico M, Spoleetini M, Fumagalli L, Biagioni F, Ryskalin L, Fornai F, et al. Egas Moniz: 90 Years (1927-2017) from Cerebral Angiography. *Front Neuroanat.* 2017 Sep 19;11:81. doi: 10.3389/fnana.2017.00081. PMID: 28974927; PMCID: PMC5610728.
- Tolun MR. A Short History of Neuroradiology and Interventional Neurology in the World and Turkey. *Turk J Neurol* 2019;25:260-262, DOI:10.4274/tnd.2019.59254
- Pierot L, Soize S, Benaissa A, Wakhloo AK. Techniques for endovascular treatment of acute ischemic stroke: from intra-arterial fibrinolytics to stent-retrievers. *Stroke.* 2015 Mar;46(3):909-14. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.007935. Epub 2015 Feb 5. PMID: 25657185.
- National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 1995 Dec 14;333(24):1581-7. doi: 10.1056/NEJM-199512143332401. PMID: 7477192.
- Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D; ECASS Investigators, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2008 Sep 25;359(13):1317-29. doi: 10.1056/NEJMoa0804656. PMID: 18815396.
- Fransen PS, Beumer D, Berkhemer OA, van den Berg LA, Lingsma H, van der Lugt A; MR CLEAN Investigators, et al. MR CLEAN, a multicenter randomized clinical trial of endovascular treatment for acute ischemic stroke in the Netherlands: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2014 Sep 1;15:343. doi: 10.1186/1745-6215-15-343. PMID: 25179366; PMCID: PMC4162915.
- Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N; EXTEND-IA Investigators et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med.* 2015 Mar 12;372(11):1009-18. doi: 10.1056/NEJMoa1414792. Epub 2015 Feb 11. PMID: 25671797.
- Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J; ESCAPE Trial Investigators et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2015 Mar 12;372(11):1019-30. doi: 10.1056/NEJMoa1414905. Epub 2015 Feb 11. PMID: 25671798.
- Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, de Miquel MA, Molina CA, Rovira A; REVASCAT Trial Investigators et al. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2015 Jun 11;372(24):2296-306. doi: 10.1056/NEJMoa1503780. Epub 2015 Apr 17. PMID: 25882510.
- Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener HC, Levy EI, Pereira VM; SWIFT PRIME Investigators et al. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med.* 2015 Jun 11;372(24):2285-95. doi: 10.1056/NEJMoa1415061. Epub 2015 Apr 17. PMID: 25882376.
- Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2019 Dec;50(12):e344-e418. doi: 10.1161/STR.0000000000000211. Epub 2019 Oct 30. Erratum in: *Stroke.* 2019 Dec;50(12):e440-e441. PMID: 31662037.
- Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, Dippel DW, Mitchell PJ, Demchuk AM, Dávalos A; HERMES collaborators, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet.* 2016 Apr 23;387(10029):1723-31. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00163-X. Epub 2016 Feb 18. PMID: 26898852.
- Gürkaş E. Uyanma inmeleri ve 6 saat sonrası başvuran akut inmelere endovasküler tedavi. Müngen B, Özdemir AÖ, editörler. *Akut İskemik İnmede Endovasküler Revaskülarizasyon.* 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2019. p.7-10.
- Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, Bonafe A, Budzik RF, Bhuva P; DAWN Trial Investigators et al. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *N Engl J Med.* 2018 Jan 4;378(1):11-21. doi: 10.1056/NEJMoa1706442. Epub 2017 Nov 11. PMID: 29129157.
- Albers GW, Marks MP, Kemp S, Christensen S, Tsai JP, Ortega-Gutierrez S; DEFUSE 3 Investigators, et al. Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. *N Engl J Med.* 2018 Feb 22;378(8):708-718. doi: 10.1056/NEJMoa1713973. Epub 2018 Jan 24. PMID: 29364767; PMCID: PMC6590673.
- Ferguson GG, Eliasziw M, Barr HW, Clagett GP, Barnes RW, Wallace MC, et al. The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial : surgical results in 1415 patients. *Stroke.* 1999 Sep;30(9):1751-8. doi: 10.1161/01.str.30.9.1751. PMID: 10471419.
- Mantese VA, Timaran CH, Chiu D, Begg RJ, Brott TG; CREST Investigators. The Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting Trial (CREST): stenting versus carotid endarterectomy for carotid disease. *Stroke.* 2010 Oct;41(10 Suppl):S31-4. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.595330. PMID: 20876500; PMCID: PMC3058352.

18. Naylor AR, Ricco JB, de Borst GJ, Debus S, de Haro J, Halliday A, et al. Editor's Choice - Management of Atherosclerotic Carotid and Vertebral Artery Disease: 2017 Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2018 Jan;55(1):3-81. doi: 10.1016/j.ejvs.2017.06.021. Epub 2017 Aug 26. PMID: 28851594.
19. Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, Cockroft KM, Gutierrez J, Lombardi-Hill D, et al. 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2021 Jul;52(7):e364-e467. doi: 10.1161/STR.0000000000000375. Epub 2021 May 24. Erratum in: *Stroke.* 2021 Jul;52(7):e483-e484. PMID: 34024117.
20. Raymond J, Guillemin F, Proust F, Molyneux AJ, Fox AJ, Claiborne JS; Trial ON Endovascular Aneurysm Management (TEAM) Collaborative Group, et al. Unruptured Intracranial Aneurysms. A Critical Review of the International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms (ISUIA) and of Appropriate Methods to Address the Clinical Problem. *Interv Neuroradiol.* 2008 Mar 30;14(1):85-96. doi: 10.1177/159101990801400111. Epub 2008 May 12. PMID: 20557790; PMCID: PMC3313710.



Ekstrapiramidal Sistem Anatomi ve Fizyolojisi

Doç. Dr. Gençer Genç

Ekstrapiramidal sistem, kelime itibarıyla "piramidal sistemin dışında kalan sistem" anlamına gelir. Ekstrapiramidal sistem piramidal sistemin aktivitesini düzenler ve kendi başına spinal korda projekte olmaz. İstemsiz hareketlerin engellenmesi, istemli hareketlerin koordinasyonu, kas tonus regülasyonu, postural tonus sağlanması ve otomatik hareketlerin düzenlenmesinde rol alır.

İlk kez İngiliz nörolog Kinnier Wilson tarafından kullanılmış olan "ekstrapiramidal sistem" terimi, sadece bazal ganglionların değil, bu çekirdeklerin beyin sapı ve serebellum gibi diğer yapılarıdaki çekirdeklerle olan bağlantı yollarını da kapsamaktadır (1).

Ekstrapiramidal sistemin ana yapısını bazal ganglionlar oluşturur. Bazal ganglionlar, Striatum (Putamen ve Nükleus kaudatus), Globus Pallidus (GP); Substantia Nigra (SN) ve Subtalamik Nükleus (STN)'dan oluşur. Globus pallidus, Globus Pallidus interna (GPi) ile Globus Pallidus eksternadan; Substantia Nigra ise Pars kompakta (SNc) ve Pars retikularis (SNr) olmak üzere iki kısımdan oluşur.

Bazal ganglionlar frontal korteksin önemli bir bölümünün aktivitesini düzenlerler. Bazal ganglionlar içinde birbirine paralel yapıda organize olmuş motor, limbik, asosiyatif ve okulomotor devreler vardır. Bazal ganglionlar temel olarak korteksten gelen bilgileri alır, iç devrelerinde işledikten sonra talamus üzerinden tekrar kortekse gönderirler.

BAZAL GANGLİONLARIN ANATOMİSİ

Striatum

Striatum; kaudat, putamen ve ventral striatumdan oluşur. Genel olarak putamen motor kısımdır, kaudat birleştirici veya bilişsel kısımdır ve nükleus akkumbens'i içeren ventral striatum ise limbik kısımdır.

Striatumdaki hücrelerin %80-95'i, striatumdan GP'ye projekte olan GABAerjik özellikte orta dikenli nöronlardır (MSN; medium spiny neurons). Bu nöronlar, korteks ve talamustan glutamaterjik girdi alırlar. Talamusun centrum medianum (CM) çekirdeği putamene; parafasiküler (Pf) çekirdeği kaudata doğru uzanır. Bu hücreler SNc'den de dopaminerjik girdi alırlar. Ayrıca locus cereuleus'dan gelen noradrenerjik ve median raphe nükleusundan gelen serotonerjik girdiler de vardır. Dopamin (DA), MSN hücreleri üzerindeki glutamaterjik etkiyi düzenlemektedir. Yüzeyleindeki DA reseptörlerine göre iki tip MSN vardır. D1 reseptörlerine sahip olanlar, GABA'ya ek olarak, polipeptid nörotransmitterleri P madde-sini ve dinorfini de içerir. Bu hücreler direkt olarak GPi'ye projekte olur. D2 reseptörlerine sahip olanlar, GABA'ya ek olarak polipeptid nörotransmitter enkefalini de içerir. Bu hücreler, indirekt yol olarak bilinen GPi'ye giden devrenin ilk adımı olarak GPe'ye projekte olur (2).

Striatumda ayrıca dikensiz ve striatumun dışına çıkmayan internöronlar da vardır. Geniş terminal alanları olan aksonlara sahip dev dikenli kolinerjik internöronlar, temel girdilerini korteksten (glutamat) ve SNc'den (dopamin) alırlar. Kortikal girdi, hücreleri aktive ederken, nigral girdi inhibe eder. Hücreler otonom spontan aktiviteye sahiptir ve tonik olarak aktif nöronlar (TAN'lar) olarak da bilinirler. Bu kendiliğinden hareket, striatumda tonik bir Asetilkolin (ACh) salınımı olduğu anlamına gelir. ACh'nin hücre dışı seviyesi, Asetilkolinesteraz (AChE) tarafından ve presinaptik muskarini-

nik reseptörlerin aracılık ettiği negatif geri besleme ile modüle edilir. Bu internöronlar ayrıca adenosin, GABA, Norepinefrin (NE) ve 5- Histamin (HT)'den de etkilenir. Hücreler, ödül işlemede ve dopamine bağımlı nöroplastisitenin modülasyonunda rol oynar (2).

Striatumda üç sınıf GABAerjik internöron vardır ve inhibitor fonksiyon gösterirler. Bunlar, içerdikleri parvalbumin, kalretin veya somatostatin/nitrik oksit/nöropeptid Y ile tanımlanırlar.

Striatumun AChE ile boyanması sonucunda, AChE bakımından zengin bir matrise gömülü, AChE bakımından fakir olan yamalar veya striozomlar olarak adlandırılan bölgeler gözlenmiştir. Bu organizasyon muhtemelen kolinerjik internöronların ayrılmış etkilerinden kaynaklanmaktadır. Yamalar daha fazla limbik girdi alırken, matris daha fazla sensorimotor ve asosiyatif girdi almaktadır (2).

Globus pallidus (GP)

GP internus (GPi) ve eksternus (GPe) olarak iç ve dış bölümlere ayrılır. Çoğu nöron büyük, parvalbümin-pozitif, büyük dendrit çardaklarına sahip GABAerjik nöronlar olduğu için sadece birkaç internöron vardır. GP, striatumun tüm bölümlerinden girdi alır ve motor kısmı posterolateralde yer alır. SN pars reticulata (SNr), histolojik ve bağlanabilirlik açısından internal kapsülle ayrıldığı GPi'ye benzerdir.

Subtalamik nükleus (STN)

STN'nin ana nöronları, uzun dendritleri olan glutamaterjik nöronlardır. Az oranda GABAerjik internöronlar da vardır. STN'nin dorsolateral kısmı motor, ventral kısmı asosiyatif devrelerle ilişkilili olup, medial kısmı limbik alanlara projekte olur.

Substantia nigra (SN)

SN'nin iki bölümü vardır ve birbirinden oldukça farklıdır.

Substantia nigra pars kompakta (SNc)

SNc nöronlarının çoğu dopaminerjiktir ve nigrostriatal projeksiyonun kaynağı olan hücrelerdir. SNc hareketi kolaylaştırır, ayrıca DA'nın belirli ödül davranışlarını kolaylaştırmadaki rolüne katkıda bulunur. Koyu renk veren ve çekirdeğin adını "nigra" yapan nöromelanin içerir. Bu nöronların dejenerasyonu Parkinson hastalığında motor semptomlara yol açar. Dopaminerjik hücrelerin bazı dendritleri, GABAerjik reseptörlere sahip oldukları SNr'ye uzanır. SNc'de GABAerjik internöronlar da bulunur.

Substantia nigra pars reticulata (SNr)

SNr, histolojisi, bağlantıları ve nörolojik hastalıkların dejenerasyon paterni açısından GPi'ye benzer. Ayrıca, sakkadik göz hareketlerinin kontrolünde rol oynayan superior kollikulus için önemli bir çıkışı sahiptir.

Pedunkülopontin nükleus (PPN)

PPN, orta beyin lokomotor alanında kritik bir bileşendir ve bazal gangliyonlarla karşılıklı bağlantıları vardır. Yapısı karmaşıktır ve tam anlaşılabilir değildir. PPN, kompakta (PPNc) ve dissipatus (PPNd) olarak ikiye ayrılabilir. Çevredeki diğer çekirdekler arasında orta beyin ekstrapiramidal alanı (MEA), peripedunküler nükleus ve subkuneiform nükleus bulunur. PPNc esas olarak kolinerjik

niyle STN'de oluşan aşırı aktivite istenen ve istenmeyen tüm hareketlerin yoğun inhibisyonu sonucunda akinezi/bradikineziye yol açar. Öte yanda STN aktivitesi azaldığında istenmeyen hareketlerin baskılanması azalır ve hemiballismus ortaya çıkar (3).

Anormal Ateşleme Modeli

Bazal ganglion nöronlarının ve devrelerinin çoğu intrinsek membran özelliklerine göre otonom olarak osilatuvur ateşleme örüntüleri oluştururlar. Osilasyon terimi ortalama bir değerden düzenli periyodik sapmaları ifade eder. Bazal ganglionlar-talamokortikal döngü kapalı bir devre olduğundan osilasyonlar bu şebekede oluşur, yayılır ve devam ederler. Fizyolojik koşullarda striatumun çıkış nöronları olan orta çaplı dikenli nöronlar (MSN'ler) sessizdirler. MSN'ler GABAerjik lokal kollateralleri nedeniyle kortikal aktivasyonu birbir yansıtmazlar, kortikal girdileri süzerek kendi girdi-çıkış ilişkilerini şekillendirirler. Dolayısıyla striatum bazal ganglionlardaki senkronize aktivitenin kaynağı olarak görünmemektedir. Oysa STN kortikal eksitabiliteyi hızla okur ve uygun boşalmımlarla GPe, GPI, SNr'yı etkiler. Patolojik durumlarda bu düzen bozulur. Kısacası striatumun çıkış nöronlarından çok, STN ile GPe veya GPI veya bazal ganglionlar ile talamokortikal yolak arasındaki döngüler osilatuvur aktivite üretirler (3).

STN, GPI ve VL'da burstler ve bitişik nöronlar arasında yüksek düzeyde senkronize osilatuvur aktivite boşalmımları vardır. Korteks STN direkt bağlantısı senkron osilatuvur aktiviteyi sağlamak için. Talamik nöronlar hiperinhibe veya disfasilite ise tonik boşalmımları osilatuvur burst paternine döner. Korteksten gelen rekürren burstler STN ve striatumda burst boşalmımlara yol açar. Fazik osilatuvur aşırı duyuşal geribildirim sonucu hareketin yavaşlamasına veya erken sonlanmasına neden olur.

Nöronal ateşlenme paternleri motor duruma göre farklılık gösterir. Deşarj hızı kadar nöronal senkronizasyon da önemlidir. STN veya GPI'dan lokal alan potansiyelleri kaydedilebilir. Deşarj paterni, OFF durumunda 11-30 Hz (beta), tremorda 4-6 Hz, ON durumunda 60-80 Hz (gamma) ve diskineziye 4-10 Hz'dir.

Bazal ganglionlarda fizyolojik osilasyonlar görülür. Bunlar arasında alfa-band desenkronizasyonu, nonmotor olaylarla ve limbik bilginin işlemeleme ile ilişkilidir. Beta-band desenkronizasyonu, posturun devamlılığında rolü olup istemli hareket öncesinde ve sırasında azalır. Yüksek frekanslı osilasyonlar (70-300 Hz), istemli harekette artar ve bazal ganglionlarda bilgi işlemeleme segregasyonunda rol alır.

EKSTRAPİRAMİDAL SİSTEMLE İLİŞKİLİ KLİNİK SENDROMLAR

Hareket bozuklukları, kas güçsüzlüğünden bağımsız olarak kişide otomatik ve istemli hareketlerin azlığı (hipokinetik hareket bozuklukları; parkinsonizmler) veya istem dışı hareket fazlalığı (hiperkinetik hareket bozuklukları, diskineziler; tremor; miyokloni; distoni; kore; tik) olarak tanımlanır. Genelde altta yatan patoloji bazal ganglion döngülerini içermekle birlikte; korteks, beyin sapı, serebellum, spinal kord ve periferik sinir etkilenmelerine bağlı olarak da karşımıza çıkarlar.

Hipokinetik hareket bozukluklarının temelinde parkinsonizm tabloları yer alır. Parkinsonizmde direkt yolda aktivite kaybı ve indirekt yolda aktivasyon artışı ön plana geçer. İndirekt yol aktivasyonun ön plana geçmesiyle birlikte talamus daha fazla inhibe olur ve talamusdan kortekse giden uyarı azalır (Şekil 1). Bunun sonucunda harekete başlamada ve uygulamada güçlük, yani parkinsonizm tablosu ortaya çıkar.

Parkinsonizm, primer olarak nörodejenerasyona bağlı olarak ortaya çıkabileceği gibi, sekonder nedenlere bağlı olarak da görülebilir. Parkinsonizmde en sık yol açan durum Parkinson hastalığıdır. Parkinson hastalığı patolojisinde substantia nigra pars compacta'daki melanin içeren dopaminerjik hücrelerin kaybı yer alır. Kalan hücrelerin içinde de alfa-sinüklein ve ubiquitin adı verilen proteinler içeren küresel inklüzyon cisimcikleri (Lewy cisimcikleri) saptanır. Klinik belirtiler dopaminerjik hücre kaybının % 60-70 seviyelerinde gerçekleşmesi sonucunda ortaya çıkar. İlk patolojik bulgular, daha tipik klinik belirtiler ortaya çıkmadan yıllar önce olfaktor bulbus ve beyinsapında gelişir. Yıllar içerisinde substantia nigra pars compacta'ya yayılım gerçekleşir. Hastalığın ileri evrelerinde ise kortikal yapılar da etkilenir.

Parkinson hastalığında direkt yolak eksitasyonu, indirekt yolak inhibisyonu azalması sonucunda GPe'de tonik deşarjlar azalırken, pallidal ve subtalamik nöronların deşarjları artar. Bazal ganglion deşarjlarının senkronisinde artış gözlenir.

Parkinson hastalığında gözlenen akinezi, bradikinezi ve rijidite; bazal ganglion çıktısının tonik ve fazik aktivitesindeki değişiklikler, talamokortikal nöronlarda tonik inhibisyon artışı, korteksin fazik aktivite azalmasına yanıtının azalması ve suplemeter motor alandaki motor planlamanın bozulması ile ilişkilidir.

Tremorda ventrolateral (VL) talamik nöronların fazik deşarjları ile STN, GPI osilatuvur deşarjları gözlenir. Bazal ganglionların tonik çıktısının artması VL talamik nükleusun hiperpolarizasyonu ile osilasyon oluşturur.

Distoni, GPI ve SNr lezyonu sonucunda istenen ve istenmeyen hareketlerin disinhibisyonu ve putamen lezyonuna bağlı GPI'da odaklanmış inhibisyon kaybı sonucunda meydana gelir. Daha önceleri distoninin saf bir bazal ganglion bozukluğu olduğu; talamusa inhibitör GPI ve SNr girdilerinin anormal derecede düşük bir deşarj oranına yol açan, böylece talamusun inhibisyonunu azaltan ve motor korteksin uyarılabilirliğini artırarak, direkt ve indirekt yollardaki dengsizlikten kaynaklandığı tahmin edilmekteydi. Ancak yakın zamanda yapılan çalışmalarda distoninin aslında bazal ganglion-serebellar-talamokortikal devrenin etkilendiği bir ağ (network) bozukluğu olduğu anlaşılmıştır.

Korede de, bazal gangliyonlar ile ilişkili yolakların işlevsel bozukluğu temel patofizyolojik özelliktir. Direkt veya indirekt yolaklar üzerinden dopaminin talamus üzerine net etkisi eksitasyondur. Direkt yolağın aktivasyonu hareketi kolaylaştırırken, indirekt yolağın aktivasyonu hareketi engeller. Bazal gangliyon indirekt yolağının hipoaktivitesi inhibisyon kaybına, artan talamokortikal aktiviteye ve koreye neden olur. Huntington hastalığında enkefalin içeren GABAerjik nöronların dejenerasyonu vardır. Kore patofizyolojisinde GPI/SNr aktivitesinin patern ve dağılımında değişiklikler ile SNC'ye inhibitör input kaybı gözlenir.

KAYNAKLAR

1. Marsden, C. D. and Fahn, S. (1988), Dr. S. A. Kinnier Wilson (1887-1937). *Mov. Disord.*, 3: 1. doi:10.1002/mds.870030101.
2. Functional Neuroanatomy of The Basal Ganglia. In: Fahn S, Jankovic J, Hallet M, eds. *Principles and Practice of Movement Disorders*. 2nd ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2011. p. 55-65.
3. Tokçaer A.B. Hareket Bozukluklarının Patofizyolojisi. In: Murat Emre Nöroloji Temel Kitabı. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi, 2013. p. 808-814.
4. Genç G, Ertan S. (2019). Hareket bozuklukları tanı ve sağaltımı: Fonksiyonel ve kognitif özellikler. In H. Biçeroğlu (Ed.), *Fonksiyonun Cerrahi Anatomisi*. (s.1279-1322). İzmir: US Akademi. (ISBN: 978-605-9358-53-8).
5. Jellinger KA. Neuropathology of sporadic Parkinson's disease: evaluation and changes of concepts. *Mov Disord*. 2012;27(1):8-30.

Parkinson Hastalığı ve Tedavisi

Prof. Dr. Meltem Demirkıran

Parkinson Hastalığı (PH) 1817'de ilk kez James Parkinson tarafından bir klinik sendrom olarak tanımlandığında, hastalığın ana motor ve bazı non-motor semptomları net olarak tarif edilmişti. Yıllar içinde hastalığın ayrıntılı klinik bulguları, etyopatogenezi ve tedavisi çok çeşitli çalışmalarla daha netleşmekle birlikte, PH kimi soruların henüz yanıt bulamadığı bir hastalıktır.

Epidemiyoloji

PH yaş ile ilişkili bir hastalıktır ve yaşam süresinin artıyor olması nedeniyle sıklığı giderek artmaktadır. Bir çalışmada 2015'de dünya genelinde 6 milyon olan PH olgularının 2040'da ikiye katlanarak 12 milyon civarında olacağı öngörülmüştür (1).

Sıklığı yaşla artış gösterir, ancak sadece yaşlı kesimi etkilemez. Olguların % 25 kadarı 65 yaşın altındadır. Erken başlangıçlı PH dendiği zaman 50 yaş altında başlayan olguları düşünmek gerekir. Tüm dünyada farklı sıklıklarda yer alır, son yıllarda Çin'de ve yüksek gelir seviyesi olan Avrupa ülkelerinde hızlı bir artış olduğu bildirilmektedir. Türkiye'de yapılmış çeşitli çalışmalarda prevalansı 111-202/100.000 olarak bulunmuştur (2-4).

Erkeklerde biraz daha sık görülen bu hastalık, kadınlarda 50-59 yaş aralığında daha seyrek görülür. Klinik özellikler cinsiyet farklılığı gösterebilir; kadınlarda diskinezi, motor-ve nonmotor flüktüasyon gelişme riski daha fazladır; erkeklerde ise kognitif etkilenme, dürtü kontrol bozuklukları daha sıktır (5)

Tarihsel gelişim:

PH tanısında bir köşe taşı olan histopatolojik ilk tanımlama, Frederick Lewy tarafından 1912'de intrasitoplazmik inklüzyon cisimciklerinin varlığının gösterilmesi ile olmuştur. Arvid Carlsson ve Oleh Hornykiewicz 1957'de PH ve dopamin yetmezliği arasındaki ilişkiyi gösterdi. 1967 'de George Cotzias yüksek oral levodopa tedavisi ile klinik etkiyi belirledi (6). 1982'de sentetik eroin kullanan kişilerde gelişen parkinsonizm tablolarına bakarak deneysel PH modelleri oluşturulabildi. 1996-1997 de otozomal dominant geçişli PH olan ailelerde alfa-sinüklein gen (SNCA) mutasyonu belirlendi. Sonrasında genetik mutasyonların bildirimi her sene artarak devam etti. Genetik PH araştırmaları bize bu hastalıkla ilgili patogeneze dair pek çok bilgi verdi. 2003 'de Heiko Braak'ın histopatolojik evrelemesi PH'nda klinik anlayışımızı tekrar şekillendirdi (7).

Patoloji:

PH substansia nigra (SN) nöronal kayıp ve glazios ile birlikte intrasitoplazmik eozinofilik Lewy inklüzyon cisimciklerinin ve aksonal Lewy nöritlerinin varlığı ile histopatolojik olarak tanınır. Lewy cisimciklerinin içinde alfa-sinüklein, nörofilamanlar, ubikuitin ve pek çok protein vardır. Braak ve arkadaşlarının alfa-sinükleini temel alarak yaptıkları çalışma her ne kadar kısmen tartışmalı olsa da nörodejenerasyonun dağılımı ve yayılımı ile ilgili bilgi vermektedir. Bu hastalıkta dejenerasyonun SN'dan önce olfaktor nükleus ve dorsal vagal çekirdeklerde, hatta periferde kardiyak ve gastrointestinal sistem otonom nöronlarda başlamış olabileceği belirlenmiştir. Ayrıca dopaminerjik yetmezlikle sınırlı kalmayıp, raphe nükleusu, lokus seruleus, nükleus bazalis etkileri ile norad-

renerjik, serotonerjik ve kolinerjik etkilenmelerin olduğu anlaşılmaktadır (8,9)

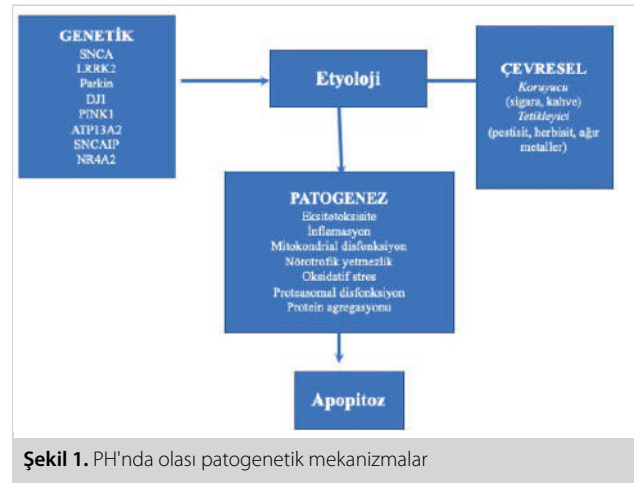
Etyolojik nedenler: Çevresel etkenler ve genetik bu hastalıkta ortaya çıkışı etkiler.

I.Non-genetik Faktörler

Nörotoksinler, pestisitler, kuyu suyu, ağır metaller, kafa travması, D vitamini düşüklüğü ve son yıllarda tip II Diabetes Mellitus, PH gelişimi ile ilişkilendirilmiştir (10,11). Öte yandan sigara, kahve, anti-inflamatuar ilaçlar, yüksek plazma ürik asit düzeyi veya fiziksel aktivitenin PH gelişimini riskini azalttığı öne sürülmüştür (12). Dünyada daha az sigara içiminin söz konusu olması PH artışı ile ilişkilendirilebilir. Epidemiyolojik verilerde ürik asit düzeylerinin PH açısından koruyucu olabileceği belirtilmiş olmasına karşın, bir ürik asit prekürsörü olan "inosine" çalışmasında erken dönem PH'ında urat düzeylerini yükseltmesine karşın negatif etki ile sonlanmıştı (13).

II. Genetik:

PH %5-10 kadarı otozomal dominant veya resesif geçişli monogenik formlardandır (Tablo 1). Çok az olmalarına karşın PH patofizyolojisini daha iyi anlamamızda önemli rol oynarlar. Erken başlangıçlı PH, özellikle 40 yaş altında başlayanlarda genetik nedenler mutlaka düşünülmelidir. Günümüzde en çok çalışılan genler SNCA, LRRK2, PRKN, PINK1, ve GBA'dır. Genetik geçişli PH'nda klinik farklılıklar gözlenebilir: SNCA mutasyonu olanlarda erken başlangıç, motor bulgularda hızlı progresyon ve kognitif etkilenme belirgindir. LRRK2 kuzey Afrika Arap kökenli halklarda ve Eski-nazi Yahudilerinde sıklıkla görülen bir mutasyondır; nadir sporadik mutasyonda bildirilmiştir ve sporadik PH'na klinik olarak çok benzer. PRKN ve PINK1 otozomal resesif sendromlardır. PRKN mutasyonlarının çoğu juvenil PH olarak başlar ve 20 yaş altında başlangıç gösterir. PRKN ve PINK1 yavaş progresif seyir izlerler. Tedavi yanıtları iyidir, distoni ile başlayabilirler. Demans nadir gelişir. GBA ilişkili PH'nda erken başlangıç, hızlı progresyon, ağır ve hızlı kognitif yetmezlik görülebilir (4).



Şekil 1. PH'nda olası patogenetik mekanizmalar

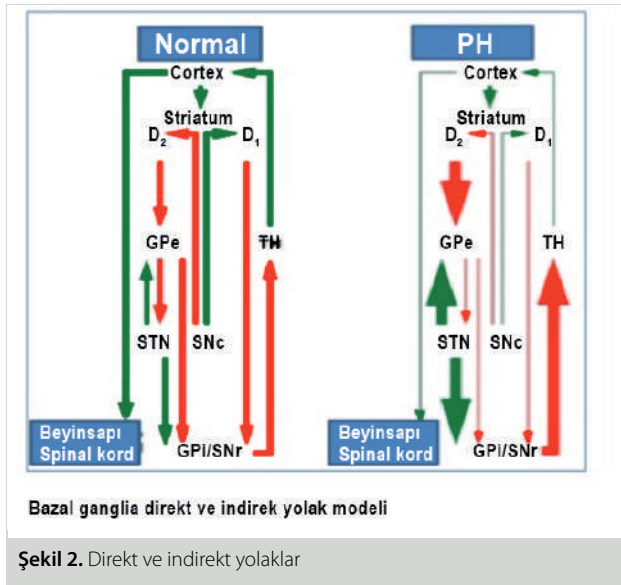
Tablo 1. Genetik Temelli PH

PARK ve OMIM	Gen (Protein) Lokus	Kalıtım	Klinik
PARK1 / MIM 168601 PARK4 / MIM 60554	SNCA (alfa- sinüklein) 4q21	OD	Erken başlangıçlı PH Atipik özellikler LCD
PARK2 / MIM 602544	Parkin 6q25.2-q27	OR	Erken başlangıçlı PH, distoni ile Erken diskinezi, uyku yararı, otonomik
PARK6 / MIM 605909	PINK1 1p35-36	OR	Erken başlangıçlı PH
PARK7 / MIM 602533	DJ1 1p36	OR	Erken başlangıçlı PH
PARK8 / MIM 607060	LRRK2 (Dardarin) 12q12	OD	Tipik PH
PARK9 / MIM 606693	ATP13A2 1p36	OR	Erken, atipik parkinsonizm, piramidal, demas, levodopa yanıtı geçici, hızlı progresyon
PARK14 / MIM 612953	PLA2G6 22q13.2	OR	Erişkin başlangıçlı distoni Parkinsonizm
PARK3 / MIM 602404	? 2p13	OD	Juvenilden 9.dekada kadar başlangıç, belirgin demans
PARK5 / MIM 191342	UCHL1 4p14	OD?	Klinik bilgi yetersiz, PH ilişkisi net değil
PARK10 / MIM 606852	? 1p32?	OD?	Geç başlangıçlı PH
PARK11 / MIM 607688	GIGYF2 2q37	?	PH ilişkisi net değil?
PARK12 / MIM 300557	? Xq21-q25?	X-bağlı	Geç başlangıçlı PH
PARK13 / MIM 610297	HTRA2 (Omi/HtrA2) 2p12	OD	PH ilişkisi net değil
PARK15 / MIM 260300	FBXO7 22q12-q13	OR	Juvenilden 6. Dekada başlangıç, piramidal ve parkinsonizm
PARK16 / MIM 613164	PARK16 1q32	?	Geç başlangıçlı PH
PARK17 / MIM 614203	VPS35 16q11.2	OR	Geç başlangıçlı PH
PARK21 / MIM 616361	TMEM230 3q22	OD	Geç başlangıçlı PH
- / MIM 603779	SNCAIP (Synphilin-1) 5q23.1-q23.3	?	Geç başlangıçlı PH
- / MIM 601828	NR4A2 (Nurr1) 2q22-q23	?	Geç başlangıçlı PH
- / MIM 174763	POLG (DNA polimeraz gamma) 15q25	Kampound heterozigot mutasyon	Erken başlangıç, atipik PH, SM aksonal nöropati
- / MIM			

Patofizyoloji

PH patofizyolojisi aberran alfa-sinüklein agregasyonu, mitokondriyal disfonksiyon, lizozomal veya vesikül transportu, sinaptik transport ve nöroinflamasyon süreçleri ve etkileşimleri ile ilişkilidir. Bu mekanizmaların hepsi özellikle dopaminerjik nöronlarda

hızlanmış bir nöronal ölüme yol açmaktadırlar (Şekil 1). Nöropatolojik bulgular ise multipl motor ve non-motor yolda saptanmıştır. Nigrostriatal dopamin hücrelerindeki kayıp, striatal dopamin azalmasına ve bazal gangliadaki direkt ve indirekt yollarda denge bozulmasına yol açarak bradikineziye neden olur (Şekil 2).



Nörofizyolojik kayıtlamalarda bradikinezi fazla beta aktivitesi (antikinetik) ve çok az gamma aktivitesi (prokinetik) olarak tanımlanmıştır. Beta osilasyonlar dopaminerjik "kapalı" durum ile ilişkilendirilmişken dopaminerjik tedavi verildiğinde veya DBS sırasında bu osilasyonların kaybolduğu saptanmıştır. Yeni bir görüşe göre; bu patolojik değişimler PH'nda patolojik olarak etkilenmediği kabul edilen alanlardaki beyin aktivitelerinde (daha anterior kortikostriatal yolların çalışmaya başlaması gibi) kompensatuar değişimlere yol açar; (14-16).

Monogenik formlar PH patofizyolojisine yönelik pek çok data vermiş olmasına karşın bu verilerin non-monogenik formlarda ne kadar işlevsel olduğu bilinmemektedir. Deneysel çalışmalarla bazı yollar net olarak belirlenmiş olmasına rağmen, çalışmaların hayvan deneyleri ve hücre modeller üzerinde olduğu unutulmamalıdır. Alfa sinüklein ve lizozomal enzim glukoserebrosidaz arasındaki ilişki net olarak gösterilmiştir. Mitokondrial oksidasyon ve okside olmuş dopamin birikimi ile başlayan patolojik kaskad, lizozomal glukoserebrosidaz azalmasına ve dolayısı ile alfa sinüklein birikimine yol açmaktadır (17). PARP1 (poly polymeraz 1) patolojik alfa- sinüklein oluşumunu hızlandırır (18). Parkin ve PINK hasarlanmış mitokondriyi temizler (19).

Barsak beyin arasındaki ilişki net olarak bilinmemektedir. Bununla birlikte hastalığın motor semptomlarından yıllar önce başlayan konstipasyon, barsak pleksüslerinde saptanan Lewy cisimcikleri, PH'nın gastrointestinal sistem aracılığı ile vücuda giren ve vagal sinirler aracılığı ile beyne ulaşan bir virüs ilişkili olay olduğuna dair hipotezi gündemde tutmaktadır (8). İki tip PH belirlenmiştir: 1.Tip: erken barsak ve kardiyak tutulumla giden daha sonra beyin etkilenmesi eklenen ve Braak hipotezi ile uyumlu olan "önce vücut tipi". 2. Tip: nigrostriatal yolak etkilenmesinin öncelikli olduğu "önce beyin tipi" (20). Beyin tipi PH'nın genetik temelli olup, vücut tipi PH'nın ise barsak mikrobiyotası ile ilişkili olabileceği öne sürülmektedir. Bazı deneysel çalışmalarda barsak mikrobiyotası varlığında farelerde SNCA geninin fazlaca ekspresye olduğu ve hayvanlarda parkinsonizm geliştiği görülmüştür (21,22). Bu hastalıkta patofizyolojinin netleşmesi yeni tedavi olanaklarına yol açacaktır. Ancak patofizyolojinin kompleks olması, henüz yanıt bulmamış soruların varlığı ve her hastaya özel durumlar nedeniyle bu hastalığın tam olarak çözümlendiğini söylemek henüz mümkün değildir.

Klinik özellikler-Prodromal dönem

Çalışmalar prodromal dönemin motor bulgulardan 20 yıl kadar önce başlayabileceğini göstermektedir. (23).Prodromal / pre-motor evrede en sık konstipasyon bildirilmektedir. REM uykusu davranış bozukluğu, depresyon, koku almada azalma diğer pre-motor bulgulardır. REM uykusu davranış bozukluğunun varlığı PH gelişimi açısından önemli bir veridir. Bu hastalarda PH veya demans gelişme riski % 6.3 artmaktadır (24). Bu dönemler Braak evreleri ile korelasyon gösterebilir. Braak 1. Evre dorsal vagal çekirdekler ve olfaktor nükleus etkilenmesi konstipasyon ve koku almada azalma veya koku yitimi şeklinde olabilir. Braak II; lokus caeruleus ve nükleus raphe etkilenmesi REM uykusu davranış bozukluğu ve depresyon ile korele olabilir. Braak III evre ise substansia nigra (SN) evresidir; bu dönemde hastada silik bir istirahat tremoru veya bradikinezi başlamıştır. SN'daki dopaminerjik hücrelerin ise % 60 ı dejenere olmuştur.

Bu hastalık motor bulgulardan önce öncül belirtilerin olduğu bir prodromal evre, sonrasında motor ve bazı non-motor semptomların eklenmesi ile başlar. Tanı konduktan sonra başlanan tedavi ile tedaviye çok iyi bir yanıtın alındığı yaklaşık 10 yıllık bir süreç yaşanır. Bu süre hasta bazında değişiklik gösterir. Daha sonra yıllar içinde tedaviye bağlı komplikasyonların gelişimi, tedaviye dirençli aksiyel semptomların belirginleşmesi, özürleyici non-motor semptomların ortaya çıkışı ile süreç devam eder.

I.Motor bulgular : Ana bulgu bradikinezidir. Bradikineziye istirahat tremoru ve/veya rijidite eşlik edebilir. Genellikle tek taraflı başlar ve zamanla diğer vücut yarisına yayılır. Nadir olarak alt ekstremiteden başlayabilir. Özellikle genç hastalarda ayak distonisi ile başlayabilir (25). İstirahat tremoru çok önemli bir bulgu olmasına karşın bazan hiç görülmeyebilir.

Bradikinezi: Bradikinezi veya akinezi ana bulgudur. Parkinsonizm tansısı için mutlak gereklidir. Hareketlerin başlamasında ve sürdürülmesinde yavaşlama vardır. Ardışık parmak ve el hareketleri muayenesinde hareketin amplitüdünde küçülme görülür. Yürüme sırasında etkilenen tarafta kol sallama azalır. Yüzün mimik hareketlerinde azalma ile hastalarda sabit bir bakış ortaya çıkar. Zamanla maske yüz adı verilen donuk bir yüz ifadesi gelişir. İnce beceri gerektiren işlerde zorluk yaşar. El yazısı giderek küçülür. Hastalık ilerledikçe hastaların giyinme, yıkanma, yataкта dönme, ayakkabı bağlama gibi günlük yaşam aktiviteleri giderek güçleşir.

İstirahat tremoru: Genellikle ilk semptomdur ve hastaların %70'inde görülebilir. Yıllar içinde bu oran % 80-100'e kadar çıkabilir (25). Dört-altı Hz frekanslı yavaş bir tremordur. Parasayar şekilde, fleksiyon-ekstansiyon tarzında veya pronasyon-supinasyon şeklinde olabilir. Erken dönemde intermittandır. Sıklıkla ellerde ve asimetriktir. Ancak alt ekstremiteden de başlayabilir. Ayrıca çene, dudak ve dilde de tremor görülebilir. Stres ve kognitif işlemlerle tremorun şiddeti ve amplitüdünde artış olur. Bu tremorun önemli bir özelliği hareket sırasında kaybolmasıdır. Ancak belli postürlerde, örneğin hasta kollarını öne doğru uzattığında ilk anda tremor önce kaybolur veya azalır birkaç saniye sonra tekrar ortaya çıkmaya başlar. Bu latent periyodu olan tremora "Re-emergent tremor" denir, aslında istirahat tremorunun yansımasıdır.

Rijidite: Hipertoni durumudur. Agonist ve antagonist kaslarda eş zamanlı olarak tonus artışı ile karakterizedir. Erken evre hastalarda rijidite belirgin olarak saptanmayabilir. Ancak zamanla bradikinezinin başladığı tarafta hastaların hemen hepsinde rijidite görülür. Muayenede pasif hareketlere karşı direnç saptanır. "Dişli çark" bulgusu tonusun ritmik kesintilerle bölünmesidir. Özellikle el bileğinde saptanır, ancak sadece PH'na özel bir bulgu değildir, esansiyel tremora da eşlik edebilir.

II. Diğer motor semptomlar

Postural refleks kaybı: Hastalarda en çok özürüllüğe neden olan semptomdur. Görsel, vestibüler veya duysal bir nedene bağlı olmaksızın gelişen, dik postürde dengede durmayı sağlayan reflekslerde azalma olması durumudur. Genellikle orta-ileri evrede görülür. Eğer erken evrede görülüyorsa Parkinson hastalığından başka parkinsonizm nedenlerini düşünmek gerekir. Postural reflekslerin bozulması sonucu denge bozukluğu ve düşmeler görülmeye başlar. Hastalar özellikle oturduğu yerden kalkarken, kapı aralıklarından geçerken ve dönme esnasında düşebilirler. Bu düşme geriye doğru düşme şeklindedir.

Postür bozuklukları: Birçok hastada kifotik bir postür gelişir. Bazan skolyoz da eşlik eder. Aksiyel kaslardaki rijiditenin artması ile kamptokormia adı verilen belden ileri derecede öne eğik bir postür olabilir. Kamptokorminin nedeni ile ilişkili çeşitli tezler ileri sürülmektedir, torokolomber kaslarda miyopati, karın kaslarında distonik kasılma gibi. Pisa sendromu ise distonik kasılmaya bağlı olarak gövdenin lateral feksiyon postüründe olmasıdır.

Yürüme bozukluğu: Küçük kısa adımlarlar yürümeye başlar, adım sayısı azalır ve irregüler adımlama görülebilir. Donma ve festinaasyon ortaya çıkar ileri dönemde.

Motor bloklar, donma: Hareketi başlatmada güçlük, hareketi başlatamama ve yürürken, dar alanlardan geçerken donma olabilir. Bu durum genellikle 5-15 sn kadar sürer, ancak sürekli tekrarladığı için oldukça özürleyici olabilir. Öne doğru düşmeye neden olur. Donma sadece yürürken değil, örneğin konuşurken, dış fırçalama, yazı yazma gibi başka motor aktiviteler sırasında da olabilir. PH için erken dönem bulgusu değildir.

Konuşma bozukluğu: Düşük volümlü, monoton, vurguların olmadığı ve bazen kelimelerin iç içe girdiği bir konuşma şekli ortaya çıkar. Zamanla iyice anlaşılmaz hale gelebilir.

Distoni: Erken başlangıçlı özellikle genetik geçişli PH olan kişilerde distoni bazen ilk semptom olabilir. Özellikle ayakda başlar. Hastalığın orta ve ileri evrelerinde özellikle dopaminerjik ilaç etkisinin azaldığı veya kaybolduğu zamanlarda görülebilir. Ayrıca sabah erken saatlerde ortaya çıkan ağırlı distoni de bu grup içindedir (25).

III. Non-motor semptomlar: Non-motor semptomlar motor semptomlardan daha özürleyici olabilir. Otonomik, nöropsikiyatrik, uyku, ağrı, koku almada bozulma gibi pek çok alt grubu bulunmaktadır (25).

A.Otonomik: Gastrointestinal, kardiyovasküler ve ürogenital semptomlarla kendini gösterir.

a) Ortostatik (Postural) hipotansiyon: Parkinson hastalığında nörodejeneratif süreç ile otonom sinirler etkilediğinde, ortostatik hipotansiyon bulguları ortaya çıkar. Bu bazan kullanılan dopaminerjik ilaçlar nedeniyle de olabilir.

b) Konstipasyon: Prodromal dönem bulgusudur. Ancak hastalık süresince oldukça sık görülen semptomlardan birisidir. Ağrılı defekasyon şeklinde veya haftalık defekasyon sayısının <3 olması durumunda konstipasyondan söz edilebilir.

c) Üriner inkontinans, noktüri: Özellikle ileri evrelerde "kapalı" dönemlerinde üriner semptomlar daha sıktır. Noktüri, sık idrar, acil idrar ihtiyacı ve yetişememe tarzında enkontinans görülebilir (25).

d) Cinsel işlev bozukluğu: Libido azalması ve empotans şeklinde görülebilir. Hastalık sürecinin kendisine bağlı olarak geliştiği gibi, depresyondan da kaynaklanabilir. Hastanın kullandığı diğer ilaçlar da gözden geçirilmelidir. Dopamin agonist kullanımı ile ilişkili libido artışı, hiperseksüalite gibi durumlar da ortaya çıkabilir.

nımı ile ilişkili libido artışı, hiperseksüalite gibi durumlar da ortaya çıkabilir.

e) Siyalore: Yutma hızının yavaşlamasından ve yutma sayısının azalmasından kaynaklanır. Tükürük salgı bezlerini innerve eden parasempatik aşırı aktivasyon sonucu da olabilir. Önce gece yastığa salya akması şeklinde başlar ancak daha sonra gün içinde ağızdan sıvı akmasına dek artabilir. İleri dönemde olur.

f) Disfaji: Yutma hızının azalması ve çiğneme hareketinin yavaşlaması sonucu olur. Genellikle ileri evre hastalarda ortaya çıkan bir durumdur. Ertekin ve ark yaptığı bir çalışmada tek seferde yutulabilecek bir lokmayı basamaklı olarak 2 adımda yutabildikleri gösterilmiştir (REF)

g) Aşırı terleme: Hastalarda ter bezlerinin otonomik kontrolü bozulmuştur. Sulara batma şeklinde ağır epizodik terleme atakları olabilir. Lokal veya yaygın olabilir. Genellikle kapalı dönemlerle ilişkili olabilir. Ancak on dönemlerinde ağır diskineziye de eşlik edebilir.

B. Nöropsikiyatrik: duygudurum bozuklukları yanısıra psikotik tablolar, apati ve kognitif etkilenme ortaya çıkabilir.

a) Depresyon: Hastalığın her hangi bir evresinde görülebilir. Prodromal dönem bulgusu da olabilir. Depresyon dopaminerjik, serotoninergik ve noradrenerjik sistemlerin etkilenmesi nedeniyle olduğu gibi reaktif olarak da ortaya çıkabilir.

b) Psikoz: Parkinson hastalığında görülen psikoz sıklıkla dopaminerjik ilaçlardan kaynaklanır. Ancak hastalığın dejeneratif sürecine de bağlı olabilir. Öye tandan infeksiyon veya cerrahi girişimler ya da sistemik hastalıklar da bu hastalarda psikozu neden olabilir. En sık görülen psikotik semptom görsel halüsinasyonlardır. Erken dönemde içgörü korunmuştur, ancak zamanla bu özellik kaybolur. Özellikle eşe veya bakıcıya karşı paranoid hezeyanlar görülür.

c) Demans: Hastaların yaklaşık %30'unda demans görülürken hafif kognitif bozukluk daha sıktır. Kognitif disfonksiyon mortalite için bağımsız bir belirteçdir (26). Psikomotor retardasyon, bellek bozuklukları, kişilik değişiklikleri ile karakterize subkortikal demans özellikleri görülür. Yürütücü işlevlerde etkilenme olur; karar verme, çoklu görev, vizyospasyal algılama bozukluğu gibi bulgular ortaya çıkar.

C. Uyku bozuklukları: Hastaların çoğunda orta-ileri evrelerde uykuya dalma güçlüğü, sık uyanma ve parçalı uyku görülebilir.

a) Gündüz uyuklama: Özellikle gece uykusu kalitesi iyi olmayan hastalarda görülür. Dopamin agonisti kullanan hastalarda ani uyku atakları bildirilmiştir.

b) REM uykusu davranış bozukluğu (RUDB): Prodromal bulgulardan biridir. REM uykusu dönemi esnasındaki kas atonisi olmadığı için rüyalarını canlı yaşarlar. Sıklıkla kabus içerikli olan rüyalar sırasında, rüyanın içeriği ile uyumlu olarak, dövüşme, yumruk veya tekme atma gibi hareketler yaparlar ve o esnada bağırır veya konuşurlar.

c) Huzursuz bacak sendromu: Hastaların bir kısmında klinik tabloya eşlik edebilir. Bacakta oturma veya yattığında ortaya çıkan, yürüme ile azalan veya geçen karıncalanma, yanma, ağrı veya uyuşma hissi şeklinde tarif edilebilir.

d) Ağrı: PH'nin en erken klinik belirtisi olabilir. Özellikle etkilenen ekstremitelerde olan omuz ağrısı sık rastlanır. 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 (25).

Tanı kriterleri

Kesin PH tanısı ancak postmortem olarak beyinde nöropatolojik değişikliklerin gösterilmesi ile konabilir. PH'nın histopatolojik belirleyicisi alfa sinüklein agregatları içeren Lewy inklüzyon cisimcikleridir. Hastalığın erken dönemlerinde de kolonda ciltte, tükrük bezlerinde Lewy patolojisi saptanmıştır (27). Bu yapılarda Lewy cisimciklerinin saptanması erken, ulaşılabilir histopatolojik tanı açısından umut vaat etmektedir. Genetik temelli hastalarda gene-

tik test ile tanı koymak da mümkündür; ancak bu yöntem de her zaman ulaşılabilir bir yöntem değildir.

PH tanısı günlük pratikte öykü ve nörolojik muayeneye dayanan klinik bir tanıdır. Uluslararası Hareket Bozuklukları Derneğinin önerdiği tanı kriterleri şöyledir (Tablo 2) (28): Öncelikli olarak Parkinsonizm saptanmalı: kardinal bulgular olan 3 ana bulgu içerisinden bradikineziye eşlik eden istirahat tremoru veya bradikinezi varlığında parkinsonizm tanınır.

Tablo 2. Hareket Bozuklukları Derneği PH Tanı Kriterleri

Klinik Kesin Parkinson Hastalığı tanısı için:	Klinik Olası Parkinson Hastalığı tanısı için:
1.Kesin dışlama kriterlerinin olmaması 2.En az iki destekleyici kriterin olması 3. Kırmızı bayrakların olmaması	1.Kesin dışlama kriterlerinin olmaması 2.Desteleyici bulgularla dengelenen kırmızı bayrakların varlığı *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 * İki'den fazla kırmızı bayrak varsa bu kategoriye uygun kabul edilmemektedir

PH tanısında destekleyici ve dışlama kriterleri Tablo 3 te tanı-

da kırmızı bayraklar Tablo 4 te verimiştir.

Tablo 3. PH Tanısında Destekleyici ve Dışlayıcı Kriterleri

Destekleyici kriterler	Kesin Dışlama Kriterleri: Aşağıdakilerden herhangi birinin varlığı Parkinson hastalığı tanısını dışlamaktadır
1.Dopaminerjik tedaviye dramatik cevap olması : a) Doz artışları ile belirgin düzelme ya da doz azaltımı ile belirgin kötüleşme. Hafif değişiklikler değerlendirilmemektedir. Bu objektif (tedavi ile MDS-UPDRS III > % 30 değişim) ya da subjektif (güvenilir hasta ya da hasta yakınından belirgin değişiklik olduğuna dair dökümanite bilgi olması) olarak belirtilmelidir. b) Tahmin edilebilir doz sonu kötüleşmeleri gibi net ya da belirgin açık/kapalı dönem dalgalanmaları olması.	1. Serebellar bozukluklar, serebellar ataksi, ekstremitte ataksisi veya serebellar okülomotor bozukluklar (devamlı bakışla tetiklenen nistagmus, hipermetrik sakkadlar, makro kare dalga jerkleri gibi) 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 frontotemporal demans davranışsal varyantı ya da primer progresif afazi tanısının olması 4. Alt ekstremitelere sınırlı parkinsoniyen bulguların 3 seneden uzun sürmesi 5. İlaçla ilişkili parkinsonizmle uyumlu zaman süreci içerisinde dopamin reseptör blokörü ya da dopamin tüketen ilaç kullanılmış olunması
2. Levodopa ilişkili diskinezinin olması	6. İlimli hastalığa rağmen yüksek doz levodopaya gözle görülür bir cevap olmaması 7. Belirgin kortikal duyu kusuru (grafestezi, sağlam primer duyu modalitelerinde stereognozi olması), ekstremitede belirgin ideomotor apraksi veya progresif afazi olması
3. Klinik muayenede ekstremitede istirahat tremoru olması (geçmişte ya da o anki muayenede)	8. Presinaptik dopaminerjik sistemin normal fonksiyonel nörogörüntülemesi
4. Koku duyusunun kaybı ya da MIBG sintigrafide kardiyak sempatik denervasyonun gösterilmesi	9. Dökümanite 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

Tablo 4. PH Tanısında Kırmızı Bayraklar

Tanıda kırmızı bayraklar her zaman tanıyı dışlamaz. Dikkatlice değerlendirilmelidir.
1. Başlangıçtan sonraki ilk 5 sene içerisinde tekerlekli sandalyeye ihtiyaç duyacak kadar yürüme bozukluğunun olması
2. Tedavi altında stabil seyretmenin haricinde, hastalığın motor bulgularının 5 yıl ya da daha fazla süre boyunca ilerleme göstermemesi
3. Erken bulber disfonksiyon: Hastalığın ilk 5 yılı içerisinde ağır disfoni ya da dizartri (konuşmanın çoğunlukla anlaşılmasını) ya da ileri disfaji (yumuşak gıda gereksinimi, nazogastrik tüp ya da gastrostomiden beslenme) olması
4. Inspiratuar solunum disfonksiyonu: Diurnal ya da nokturnal inspiratuar stridor ya da sık inspiratuar iç çekme olması
5. Hastalığın ilk 5 yılında ağır otonomik bozukluk olması.
a) Ortostatik hipotansiyon -üç dakika ayakta durduktan sonra ölçülen sistolik kan basıncında 30mmHg ve diastolik kan basıncında 15mmHg ortostatik düşme olması veya
b) Hastalığın ilk 5 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 3 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 sürdürmemeye, 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 cevap haricinde) gibi piramidal bulguların olması
10. Bilateral simetrik parkinsonizm. Hasta ya da hasta yakınının taraf baskınlığı olmadan bilateral başlangıç fark etmesi ve objektif muayenede taraf baskınlığının saptanmaması

Bazı durumlarda tanı koymak zorlaşabilir: Piramidal etkilenmeye bağlı yavaşlama bradikiezi ile karışabilir. Ancak bu durumda bradikiezi muayenesinde amplitüd azalması görülmez. Distonik tremor ve esansiyel tremor Parkinsoniyen istirahat tremoru ile karışabilir.

Ayırıcı Tanı

PH benzer özellik gösteren ancak ek nörolojik bulguları ile ayırt edilebilecek diğer dejeneratif parkinsonizm sendromları yanı sıra, esansiyel tremor, Wilson hastalığı, ilaçlara bağlı parkinsonizm gibi olasılıklar tanıyı koyarken göz önünde bulundurulmalıdır (Tablo 5)

Tablo 5. PH Ayırıcı Tanısı

Nörodejeneratif Hastalıklar
Multipl sistem atrofi (MSA)
Progresif supranükleer felç (PSP)
Kortikobazal dejenerasyon (KBD)
Lew cisimcikli demans (LCD)
Huntington Hastalığı
Parkinsonizm-demans_ALS kompleksi
Frontotemporal demans
Alzheimer demans
Spinoerebellar ataksi
Semptomatik
İlaça bağlı
İnfeksiyöz
Metabolik (lyon birikimi ile giden hastalıklar)
Neoplastik
Posttravmatik
Toksik
Vasküler
Diğer
Esansiyel tremor
Normal Basıncılı hidrosefali
İzole istirahat tremoru (SWEDD: scans without evidence of dopaminergic deficit)

PH'nın tek taraflı olarak ve istirahat tremoru ile başlaması, iyi levodopa yanıtı ve levodopaya bağlı diskinezilerin gelişimi tanı

açısından destekleyicidir. Diğer parkinsonizm sendromlarında, (MSA, PSP, LCD), semptomların sıklıkla simetrik ve iki yanlı başladığını görürüz. Bu hastalıklarda ayrıca istirahat tremoru çok nadirdir. KBD asimetrik başlasa bile apraksi gibi kortikal bulgular daha belirgindir. Hastalığın erken dönemlerinde denge bozukluğu ve düşmelerin olması, erken dönemde ağır dizartri konuşmanın gelişmesi PH için atipiktir. Piramidal ve/veya serebellar bulgular, konjuge bakış parezisi PH'na eşlik etmez ancak diğer parkinsonizm sendromlarında bulunabilir. Ayrıca hızlı progresyon ve hayatta kalmanın 5-10 yıl gibi kısa olması PH için uygun değildir. Otonom bulguların çok daha ağır seyretmesi, Levodopa yanıtının olmaması veya kısa sürede kaybı, bazı hastalarda erken dönemde demansın ve apraksinin eşlik etmesi, kraniyal MR'da striatum veya beyin sapı yapılarında patolojik bulguların olması PH'ni dışlatır.

PH ayırıcı tanısında yardımcı tetkikler:

Serebral Manyetik Rezonans Görüntüleme: Konvansiyonel Manyetik Rezonans (MR) görüntüleme Parkinson hastalarında normaldir. Ancak diğer parkinsonizm sendromlarında görülebilecek bazı bulgular, vasküler nedenler, ion birikimi ile giden hastalıklar, yer kaplayan oluşumları dışlamak için kullanılması önerilir. Örneğin MSA da beyinsapı ve serebellumda atrofi, putaminal atrofi görülür. PSP de ise ortabeyin atrofisine bağlı ortabeyin//pons oranında azalma belirgindir ve sinekkuşu belirtisi vardır. KBD ise da asimetrik atrofi mevcuttur. Bunun dışında multipl skleroz, normal basıncılı hidrosefali gibi pek çok hastalığın ayırıcı tanısında da kraniyal MR yapılması gereklidir.

Dat-Scan (Dopamin Transporter görüntüleme): PH'ni esansiyel tremor, ilaçlara bağlı parkinsonizm ve psikojenik parkinsonizmden ayırt etmede yararlı bir tetkiktir. Dat-Scan ile Parkinson hastalarında nigrostriatal sistem innervasyonunda asimetrik kayıp olduğu striatumda gösterilmektedir. Özellikle erken evre ve tanı sorunu olan Parkinson hastalarını belirlemede yararlı bir tetkiktir. Ancak nörodejeneratif nedenli parkinsonizm sendromlarının ayırıcı tanısı için yeterli değildir.

Florodopa PET, transkraniyal ultrasonografi, kardiyak sintigrafi diğer yardımcı tetkikler olabilir.

Prognoz

Hastalık her hastada farklı seyredir. Progresyon olması kaçınılmazdır, olmaması durumunda tanı sorgulanmalıdır. Bununla

birlikte hızlı progresyon beklenmez. Yaşam beklentisi kısmen kısa-
labilir, ancak hastaların çoğunda 20 yıl ve üzeri bir yaşam süresi
olur. Demans gelişimi, düşmeler, yutma güçlüğü eklenmesi ya-

şam beklentisini etkiler. Kahve, sigara ve fiziksel aktivitenin yaşam
süresine olumlu etkileri olduğu bilinmektedir (26).

Tablo 6. Ülkemizde bulunan PH ilaçları

Etken Madde	Farmasötik Şekil	Maksimum doz	Yan Etkiler
Dopaminerjik ilaçlar			
1.L-dopa			
			Bulantı, kusma, tansiyon değişiklikleri,aritmı, diskinezi, halüsinasyon
L-dopa + benserazid	100 + 25mg tb	Max:2000-2500 mg/gün 3-8 doz /gün	
L-dopa + benserazid Yavaş salınlımlı	100 + 25mg kapsül	Max: 2000-2500 mg/gün 1-4 doz /gün	
L-dopa + karbidopa (uzatılmış salınlımlı)	100 + 25 mg , tb 200+ 50 mg , tb	Max: 2000 mg /gün 1-6 doz /gün	
L-dopa + karbidopa + entakapone	50+12.5, 75+18.75, 100+25, 125+31.25, 150+37.5, 175+43.75 200+50 (hepsinde 200 mg entacapone)	Max: 2000 ldopa 3-10 doz /gün	
Ldopa +karbidopa intestinal jel	20+5 mg/ml , 100 ml intestinal jel	2000 mg /gün, infüzyon intestinal	
2.Dopamin Reseptör Agonistleri (non-ergo)			
			Bulantı, kusma, hipotansiyon, bacak ödemi, uyuklama, diskinezi, halüsinasyon, dürtü bzk
Piribedil	50 mg /tb	150-300 mg/gün 3-5 doz gün	
Apomorfin	2, 50 mg , ampul	100-150 mg/gün infüzyon	
Pramipeksol	0.25, 1 mg /tb	4.5 mg / 3 doz gün	
Pramipeksol (Uzatılmış salınlımlı)	0.375, 0.750. 1.5, 2.25, 3, 3.75, 4.5 mg tb	4.5 mg , tek doz gün	
Ropinirol	0.25, 1 mg /tb	24 mg , 3 doz gün	
Ropinirol (uzatılmış salınlımlı)	2,4,8 mg tb	24 mg 1 doz gün	
3. MAOB-Inhibitörleri			
			Uyuklama, yanma, bulantı
Rasagilin	1 mg , tb	1 mg /gün 1 doz gün	
Non-dopaminerjik ajanlar			
1.NMDA antagonisti			
			Bulantı, halüsinasyon, bacak ödemi, livedo retikülaris, kalp yetm, miyoklonus
Amantadine sülfat	100 mg tb	600 mg /gün, günde 3 doz	
2.Antikolinergikler			
			Ağız, kuruluğu, kognitif bzk, idrar retansiyonu, bulanık görme, psikoz
Bornaprin	4 mg/tb	12 mg /gün , günde 3 doz	
Biperiden	2 mg /tb	16 mg/gün günde 3 doz	
3.Periferik dopamin blokeri			
			Kardiyak ileti bzk
Domperidon	10 mg/tb	30-60 mg /gün , günde 3 doz	

TEDAVİ

PH tedavi edilebilir bir hastalıktır. Her ne kadar hastalığın ilerleyici özelliğini modifiye eden bir ajan henüz yoksa da, semptomatik tedavi ile hastalık uzun yıllar boyunca kontrol altına alınabilir ve hastanın bağımsız yaşam sürme olanağı bu tedavilerle sağlanabilir. Tanı koduktan sonra hastalığa bağlı özürülüğü olan kişilerde tedaviye başlamak gerekir, tedaviyi ertelemenin hastalık üzerine olumlu bir etkisi saptanmamıştır. Ancak henüz çok erken evrede olup bulguları özürülük yaratmayan kişilerde beklemenin bir sakıncası yoktur. Tedavi daima kişiye özel olmalıdır.

Bu hastalıkta kullanılan ve ülkemizde bulunan ilaçlar tablo 6'da listelenmiştir.

PH tedavisinde kullanılan ilaçlarla ilgili bilgi Hareket Bozuklukları Tanı ve Tedavi Rehberinde ayrıntılı olarak verilmiştir (29). Burda bu ilaçların kullanımı ve görülen komplikasyonlardan bahsedilecektir.

Parkinson hastalığı kliniği ve progresyon paternleri ile heterojenite gösterir. Bu heterojenite nedeniyle tedavi planlarının her hastaya özel olması gerekmektedir. PH'nda başlanacak tedaviye karar verirken hastalığın ağırlığı, hastanın yaşı, mesleği, komorbiditesi, kişilik özellikleri göz önüne alınarak plan yapılmalıdır. Prensipte olarak tek ilaçla başlayarak duruma göre ilaç eklemeleri yapılmalıdır. Hastanın tüm bulgularının tamamen kaybolması gibi bir tedavi hedefimiz yoktur. Mümkün olan en az dozda ve en az ilaçla hastanın günlük yaşam aktivitesini (GYA) sürdürebilir durumda olması ve yaşam kalitesinin yükseltilmesi önemlidir. Ancak tedavi optimizasyonu bazı hastalarda mesleki durum ve yaş göz önüne alınarak yapılmalıdır, sadece GYA sürdürebilir olmaları yetmeyebilir. Yıllar geçtikçe polifarmasiye geçilmesi kaçınılmaz olacaktır.

PH tedavisinde halen altın standart olan levodopa tedavisidir; hiçbir oral ilaç levodopa kadar etkili değildir. Ancak levodopanının 400 mg/gün üstü dozları erken diskinezi gelişimine neden olabilir. Bu risk genç, kadın ve zayıf hastalarda daha yüksektir. Dopamin agonistlerini ise dürtü kontrol bozukluğu, bulantı, kusma, ortostatik hipotansiyon gibi yan etkileri nedeniyle dikkatli kullanılması ve yavaş titre edilmesi gerekir. Dürtü kontrol bozuklukları açısından genç, erkek hastalarda risk daha yüksektir. Dopaminerjik ilaçların periferik etkileri ortaya çıkıyorsa domperidon ile tedaviye başlamak uygun olur, bu etkileri azaltmak amacıyla.

Erken dönemde, genç - 70 yaş altı - hastalarda genellikle dopamin agonistleri veya MAOI ile başlanır. Ancak hastanın şartları daha hızlı ve güçlü bir tedaviyi gerektiriyorsa düşük doz levodopa ile başlanmalıdır. Veya dopamin agonisti ile yaşam kalitesinde yeterli iyileşme sağlanamamışsa çok gecikmeden levodopa tedavisi eklenebilir. Tremor dominant hastalarda yeterli kontrol bu ilaçlarla sağlanamamışsa ve hastanın yaşam kalitesi tremor nedeniyle etkileniyorsa antikolinerjik ilaçlar düşük dozdan başlanarak kontrolü bir şekilde kullanılabilir.

Erken dönemde ileri - 70 yaş üstü- yaş hastalarda levodopa ile tedaviye başlamak uygundur, mümkün olduğunca polifarmasiden kaçınmak gerekir.

Parkinson hastalığında (PH) erken ve orta dönemde dopaminerjik tedavi ile yeterli ve sürekli semptomatik yanıt sağlanırken, bu yanıt ileri evrede kaybolur. "İleri evre PH" optimum medikal tedaviye yanıt vermeyen, şiddetli ve sık motor ve non-motor semptom dalgalanmalarının olduğu, yürüme ve denge bozuklukları ve kognitif etkilenmenin belirgin olduğu, halüsinasyonların yoğunlaştığı dönemdir. Parkinson hastaları tanı aldıktan sonra ortalama 10 yıl içinde ileri evre sorunları ile karşılaşır.

İleri Evre Parkinson Hastalığında Sorunlar ve Tedavi Stratejileri

Her hastaya özel tedavi stratejisi belirlenmesi gerekir.

1. Motor Komplikasyonlar

a) Doz sonu kötüleşmesi: Levodopa dozunun etkisinin kısa sürmesi ya da levodopa dozunun bir sonraki doza kadar klinik etkisini sürdürememesi olarak tanımlanır. Hastalığın ilk beş yılından sonra görülmeye başlar. Hastalığın ileri dönemlerinde levodopanının etkinliği 1-1.5 saate kadar düşebilir. Bu durumda levodopanının biyoyararlanımını arttırmak için öncelikli olarak levodopanının alınması gerekir. Kullanım sıklığı artırılabilir. Ancak levodopa kullanım sıklığının artması hasta uyumunu azaltabilir. Bir başka yöntem tedaviye COMT inhibitörü eklenmesidir. Bunun için entakapon içeren preparat kullanılır (Tablo 1). Ayrıca levodopanının etkisini uzatabileceği için rasagilin (MAOI) tedaviye eklenebilir.

İkinci strateji ise 'kapalı' dönemlerinin tedavisidir. Bu durum için rasagilin, pramipeksol, ropirinol tedaviye eklenebilir, veya hasta zaten alıyorsa doz artırımı yapılabilir. Her birinin günlük "kapalı" dönem süresini %15-30 oranında kısalttığı gösterilmiştir. Bu yöntemler ise yaramadığında cihaz destekli tedaviler seçenek olabilir.

b) Diğer Motor Dalgalanmalar: Ani ve rastgele gelen "açık-kapalı" dönemler, işe yaramayan doz ('no-on'), gecikmiş "açık" dönem, öğleden sonra kötü yanıt, yemekle ilişkili yanıt gibi diğer motor dalgalanmaların tamamı gastrik motilite ile ilişkilidir. Levodopa aç - yani yemeklerden yarım saat önce veya 2-saat sonra alınması ve bol su ile içilmesi en idealidir. Ancak bu yöntemler her zaman işe yaramayabilir, çünkü PH'nda gastrik motilite uzamıştır. Levodopanının emilim sırasında proteinli gıdalarla yarışmak zorunda olması da ilacın emilimini etkilemektedir.

2. Diskineziler

a) Tepe Dozu Diskinezi: Levodopanının etkili olduğu dönemde jeneralize kore saptanması olarak tanımlanır. Diskinezi, parkinsonizmin belirgin olduğu tarafta daha şiddetlidir. Hastalık ilerledikçe teröpatik pencere daralır ve diskineziye neden olan levodopa eşiği düşer. Tepe dozu diskinezi genellikle iyi motor yanıt ile birlikte olur ve bazen hastaya rahatsızlık vermez, hatta hasta tarafından farkedilmemiş olabilir. Bu nedenle hastaya rahatsız etmeye diskineziyi tedavi etmeye gerek yoktur. Ancak hastanın tedaviye gereksinimi varsa önce hastanın ilaç dozları azaltılır, fazla ilaç kesilir. İlk olarak MAO-B inhibitörünün kesilmesi, gerekirse COMT inhibitöründen vazgeçilmesi önerilir. Ya da her dozda aldığı levodopa daha düşük ve sık olarak (günde 5-6) uygulanabilir. Levodopa dozu azaltılıp dopamin agonisti eklemek veya dozunu arttırmak başka bir yöntem olabilir. Ayrıca amantadine antidiskinetik etkisi nedeniyle tedaviye eklenebilir.

Bu yöntemlerle diskinezi kontrol edilemezse cihaz destekli tedaviler denenmelidir. Klozapinin tepe dozu diskinezisini azalttığı gösterilmiştir ancak fatal agranülositoz gibi ağır yan etkileri ve kan takibi gerekliliği nedeniyle günlük pratikte kullanımı zordur.

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 diskinezi çıkma olasılığını azaltan koruyucu bir yöntem olacaktır.

b) Difazik Diskinezi: İleri evre Parkinson hastalığı tedavisinde en zorlu semptomlardan biridir. Levodopa etkin kan düzeyine çıkarken ve o düzeyden düşerken gelişen alt ekstremiteelerde distonik kasılmalar şeklindedir. Yürümeye engel olur ve ağrılı olabilir. Kasılmalara aşırı terleme ya da anksiyete eşlik edebilir. Daha sık

levodopa kullanımı, entakapone ve dopamin agonisti eklenmesi denenebilir. Ya da levodopa tabletlerinin ezilerek sıvı levodopa olarak kullanımı ile levodopanın hızlı emilimi sağlanabilir. Bu yöntemlerle fayda sağlanmadığında cihaz destekli tedaviler düşünülmelidir.

3) 'Off' Distonisi ve sabah tutukluğu: Gece dozu levodopa almayan hastalarda orta-ileri evrede sabaha karşı özellikle alt ekstremitelerde, ayaklarda ağırlı kasılmalar ortaya çıkabilir. Plazma levodopa düzeyinin sabaha karşı düşmüş olması nedeniyle olur. Yatmadan önce uzun etkili bir levodopa preparatı veya uzun etkili bir dopamin agonisti verilmesi bu sorunu çözebilir. Levodopanın üçlü preparatının da (levodopa+kardidopa+entakapon) gece verildiğinde etkili olduğu gösterilmiştir. Bazı hastalar ise sabah erken saatte ek doz levodopa alarak ya da uyandığında apomorfın enjeksiyonu yaparak gelişecek 'kapalı' dönemini atlattırılar. 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 'kapalı' ya da diskinezili 'açık' dönemdedir 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.

İleri Evre PH Tedavileri: Bu tedaviler benzer etkilerde olan tedavilerdir. Ancak hasta seçimlerinde farklılıklar vardır.

1. Derin Beyin Stimulasyonu: Etkinliği ve güvenilirliği birçok randomize kontrollü çalışma ile gösterilmiş bir yöntemdir. En iyi yarar gören hasta grubu 65 yaşından genç, kognitif ve psikiyatrik problemi olmayan ve kraniyal MRG'si normal hastalardır. MSA ilk beş yıl PH'nı taklit edebileceğinden hastalık süresi beş yıldan kısa süreli hastalarda uygulanmamalıdır. Tedaviye dirençli tremoru olan hastalarda talamik cerrahi son derece etkilidir (Vim DBS ya da talamotomi). Postürü instabilitayı, donmaları ve konuşma bozukluğunu arttırabildiğinden 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. Kesin bir kontrendikasyon olmamakla birlikte 70 yaş üzeri hastalarda dikkatli karar verilmelidir. Hastalarda kontrolsüz hipertansiyon, antikoagülan kullanımı gibi komorbid durumlar DBS seçeneğinin dışlanmasına neden olur.

2. Apomorfın İnfüzyonu: Apomorfın bir dopamin agonisti olup, hastalığın erken dönemlerinde suda çözünen formunun subkutan enjeksiyonu 'kapalı' dönemlerde kurtarma tedavisi olarak kullanılmaktadır. İleri evre ise motor dalgalanmalarda sabit yanıt elde edebilmek için sürekli subkutan infüzyonu uzun yıllardır uygulanan bir tedavi yöntemidir. Üç tedavi yöntemi arasında uygulaması en kolay yöntemdir ancak subkutan nodüller tedaviye uzun yıllar devam etmeyi engeller. Diğer dopamin agonistleri gibi sedasyon, halüsinasyon, ve psikoza yol açabilir, bu nedenle psikoza eğilimli belirgin demansı olan hastalarda kullanımı önerilmez.

3. Levodopa Karbidopa İntestinal Jel (LCIG): İleri evre PH'da striatal dopamin düzeyini sabit tutabilmek için diğer bir seçenek de levodopa-karbidopa intestinal jel (LCIG) tedavisidir. Bu tedavi motor dalgalanmalar, şiddetli 'kapalı' dönemler ve ağır diskinezileri olan hastalarda motor ve non motor semptomlar üzerin etkilidir. Gastrik bypass yapılarak PH'daki değişken gastrik motiliteden etkilenmeden jejunuma yerleştirilen tüp ile kana sürekli ve kontrollü levodopa infüzyon sağlanabilmektedir. Multidisipliner bir ekip gereklidir. Ciddi komplikasyonları nadir olmakla birlikte

cihaz ve gastrostomi ile ilişkili minor komplikasyonlar olabilir. İleri yaşta ve ılımlı kognitif yetmezliği olan olgularda da uygulanabilir.

Non-motor semptomların Tedavisi : Bu bulgular açık-kapalı dönemlerle ilişkili ise, örneğin depresyon, anksiyete, panik atak, terleme gibi, o zaman tıpkı motor semptomlarda olduğu bu dalgalanmaların azaltılmasına yönelik olarak dopaminerjik tedavinin düzenlenmesi gerekir.

Bunun dışında ortostatik hipotansiyon, psikoz, halüsinasyon gibi doz ilişkili durumlarda tedavi düzenlenmesi dışında ek yöntemler gerekir. Ortostatik hipotansiyonda varis çorabı kullanımı, yatak başı yükseltme, fludrokortizon seçenekleri değerlendirilmelidir. REM uykusu davranış bozukluğu için klonezapam, melatonin kullanılabilir. Gündüz ani uyku atakları tanımlanıyorsa kullandığı dopamin agonistinden vazgeçilmeli veya doz azaltılmalıdır. Uyku ya dalma zorluğu olanlarda mirtazapin, trazodon, ketiapin kullanılabilir. Huzursuz bacak sendromu tanımlayanlarda gece düşük doz dopamin agonisti eklenebilir.

Demans için Donepezil, rivastigmin veya memantin kullanılabilir. Rivastigmin ve donepezil gibi kolinesteraz inhibitörlerinin erken dönemde halüsinasyonlar ve postural stabilite üzerine olumlu etkileri olabilir. Psikoz, halüsinasyonda ketiapin, klozapin kullanılır. Klozapin daha etkilidir, ancak agranülositoz yaptığı için yakın takip gerektirir. Diğer atipik antipsikotik olarak adlandırılan ilaçlar- olanzapin, risperidon, aripiprazol gibi - daha etkili olmalarına karşın parkinsonizme neden olabildikleri ve parkinsoniyen bulguları arttırabildikleri için PH psikoza kullanılmamalıdır.

Nonfarmakolojik tedaviler PH için her zaman gündemde olmalıdır. Yürüme, denge zorluğu çeken hastalarda zaman zaman fizik tedaviden destek alınmalıdır. Egzersiz bu hastalarda bir yaşam biçimi olmalıdır. Yapabildikleri ölçüde yürüyüş, yüzme, bisiklet, Tai Chi gibi sporlar yanı sıra dans etmenin hastalığın sürecine olumlu etkileri olduğu çeşitli çalışmalarla bildirilmiştir (7) .

KAYNAKLAR

1. Dorsey ER, Sherer T, Okun MS, Bloem BR. The Emerging Evidence of the Parkinson Pandemic. *J Parkinsons Dis.* 2018;8(s1):S3-S8.
2. Özbek SZM, Karlı N, Özçakır A, Yıldız D, Aslan D (2009) A population-based survey to determine the prevalence of movement disorders in Orhangazi District of Bursa, Turkey. *Türk Nörol Derg* 15(3):109-118.
3. Durmuş H, Gokalp, M.A. & Hanagasi, H.A. Prevalence of Parkinson's disease in Baskale, Turkey: a population based study. *Neurol Sci* 36, 411-413 (2015).
4. Güler S, Caylan A, Turan FN, Dağdeviren N. Prevalence and Clinical Features of Idiopathic Parkinson's Disease in Western Turkey. *Noro Psikiyatr Ars.* 2021 Jul 10;59(2):98-104.
5. Bastiaan R Bloem, Michael S Okun, Christine Klein. Parkinson's disease. *Lancet* 2021; 397: 2284-303
6. Fahn S. The 200-year journey of Parkinson disease: reflecting on the past and looking towards the future. *Parkinsonism Relat Disord* 2018;46:51-5.
7. Jankovic J, Tan EK. Parkinson's disease: etiopathogenesis and treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2020 Aug;91(8):795-808.
8. Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003; 24: 197-211.
9. Burke RE, Dauer WT, Vonsattel JP. A critical evaluation of the Braak staging scheme for Parkinson's disease. *Ann Neurol.* 2008 Nov;64(5):485-91.
10. Camacho-Soto A, Warden MN, Searles Nielsen S, et al. Traumatic brain injury in the prodromal period of Parkinson's disease: a large epidemiological study using medicare data. *Ann Neurol* 2017;82: 744-54.
11. Mackay DF, Russell ER, Stewart K, MacLean JA, Pell JP, Stewart W. Neurodegenerative disease mortality among former professional soccer players. *N Engl J Med* 2019; 381: 1801-08.

12. Noyce AJ, Bestwick JP, Silveira-Moriyama L, et al. Meta-analysis of early nonmotor features and risk factors for Parkinson disease. *Ann Neurol* 2012; 72: 893-901.
13. Kobylecki CJ, Nordestgaard BG, Afzal S. Plasma urate and risk of Parkinson's disease: a mendelian randomization study. *Ann Neurol* 2018; 84: 178-90.
14. Tinkhauser G, Pogossyan A, Tan H, Herz DM, Kühn AA, Brown P. Beta burst dynamics in Parkinson's disease OFF and ON dopaminergic medication. *Brain* 2017; 140: 2968-81.
15. Cagnan H, Mallet N, Moll CKE, et al. Temporal evolution of beta bursts in the parkinsonian cortical and basal ganglia network. *Proc Natl Acad Sci USA* 2019; 116: 16095-104.
16. Michely J, Volz LJ, Barbe MT, et al. Dopaminergic modulation of motor network dynamics in Parkinson's disease. *Brain* 2015; 138: 664-78.
17. Burbulla LF, Song P, Mazzulli JR, et al. Dopamine oxidation mediates mitochondrial and lysosomal dysfunction in Parkinson's disease. *Science* 2017; 357: 1255-61.
18. Kam TI, Mao X, Park H, et al. Poly(ADP-ribose) drives pathologic α -synuclein neurodegeneration in Parkinson's disease. *Science* 2018; 362: eaat8407.
19. Sliter DA, Martinez J, Hao L, et al. Parkin and PINK1 mitigate STING-induced inflammation. *Nature* 2018; 561: 258-62.
20. Horsager J, Andersen KB, Knudsen K, et al. Brain-first versus body-first Parkinson's disease: a multimodal imaging case-control study. *Brain* 2020; 143: 3077-88.
21. Sampson TR, Debelius JW, Thron T, et al. Gut microbiota regulate motor deficits and neuroinflammation in a model of Parkinson's disease. *Cell* 2016; 167: 1469-80.e12.
22. Matheoud D, Cannon T, Voisin A, et al. Intestinal infection triggers Parkinson's disease-like symptoms in Pink1^{-/-} mice. *Nature* 2019; 571: 565-69.
23. Fereshtehnejad SM, Yao C, Pelletier A, Montplaisir JY, Gagnon JF, Postuma RB. Evolution of prodromal Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies: a prospective study. *Brain* 2019; 142: 2051-67.
24. Postuma RB, Iranzo A, Hu M, et al. Risk and predictors of dementia and parkinsonism in idiopathic REM sleep behaviour disorder: a multicentre study. *Brain* 2019; 142: 744-59.
25. Gültekin M, Hanağası, H. Parkinson Hastalığında Klinik, Ayırıcı Tanı ve Yaklaşım İlkeleri. *Hareket Bozuklukları Tanı ve Tedavi Rehberi*. Ed: Raif Çakmur: Ankara, 2018; 35-53
26. Forsaa EB, Larsen JP, Wentzel-Larsen T, Alves G. What predicts mortality in Parkinson disease?: a prospective population-based long-term study. *Neurology*. 2010;75(14):1270.
27. Chahine LM, Beach TG, Brumm MC, et al. In vivo distribution of α -synuclein in multiple tissues and biofluids in Parkinson disease. *Neurology* 2020; 95: e1267-84.
28. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, Obeso J, Marek K, Litvan I, Lang AE, Halliday G, Goetz CG, Gasser T, Dubois B, Chan P, Bloem BR, Adler CH, Deuschl G. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2015 Oct;30(12):1591-601.
29. Çakmur R, Durmaz-Çelik, N. Parkinson Hastalığında Tedavi: Erken/Orta/İleri evrede Motor Bulguların Yönetimi. *Hareket Bozuklukları Tanı ve Tedavi Rehberi*. Ed: Raif Çakmur: Ankara, 2018; 54-82.



Diğer Hareket Bozuklukları

Doç. Dr. Ahmet Acarer

Hareket bozuklukları kendi içerisinde hipokinetik ve hiperkinetik hareket bozuklukları olarak ikiye ayrılır. Hipokinetik Hareket bozukluklarında hareketlerde yavaşlama ve rijidite olarak adlandırılan kas tonusu artışı mevcutken, hiperkinetik hareket bozukluklarında istem dışı hareketler ön plandadır. Parkinson hastalığı ve parkinson-pluslar hipokinetik hareket bozukluklarının başlıca hastalıklarıdır. Bu hastalıklar board kursunun başka bölümlerinde anlatılmıştır. Bu bölümde diğer hareket bozuklukları başlığı altında, hiperkinetik hareket bozuklukları anlatılacaktır.

Bu başlık altında, tremor, distoni, kore-atetoz, myoklonus, tik anlatılacaktır.

TREMOR

Tremor, vücudun bir bölümünün istemsiz, ritmik, salınımlı hareketi olarak tanımlanır.(1)

Tremor birçok şekilde sınıflandırılabilir.(1)

Klinik özelliklerine göre, frekansına göre, vücudaki anatomik dağılımına ve etyolojisine göre sınıflandırılabilir.

Tremorun ortaya çıkmasını sağlayan koşullar, önemli bir ayırıcı özelliktir. Tremorun istirahat veya aksiyonel özellikte olup olmadığı ayırıcı tanıda önemlidir.

İstirahat tremoru, vücudun tamamen desteklenmiş, gevşemiş ve istemli olarak hareketsiz olduğu kısmında ortaya çıkan tremordur.

Aksiyon tremoru istemli kas kasılması yani hareket sırasında oluşur.

Aksiyon tremuru 3 gruba ayrılır.

1.Kinetik tremor, herhangi bir istemli hareket sırasında ortaya çıkan tremordur.

Basit kinetik tremor, istemli hareket boyunca gözlenen tremordur.

İntansiyonel tremor, etkilenen vücut kısmında hedefe yaklaşırken gittikçe şiddeti artan hareket tremorudur.

Göreve özgü kinetik tremor, sadece belli bir işlevi gerçekleştirirken ortaya çıkan tremordur. Örneğin yazıcı tremorunda, başka hiçbir aktivite sırasında tremor görülmezken sadece yazı yazarken tremor ortaya çıkar.

2.Postural tremor, etkilenen vücut kısmı istemli olarak belirli postüre getirildiğinde ortaya çıkan tremordur.

3.İzometrik tremor, yumruk yapmak veya bir nesneyi sıkarak gibi sabit bir nesneye karşı kas kasılması sırasında meydana gelen tremordur.

Tremor frekansı ve vücutta dağılımı(1)

Tremor frekansı (saniyedeki salınım sayısı) , birçok patolojik tremor aynı frekans aralığında olduğu için ayırıcı tanıda çok yardımcı olmayabilir. Frekans, hareket transduseri veya elektromyografi (EMG) ile ölçülebilir.

<4 Hz, 4-8 Hz, 8-12 Hz ve >12Hz olarak sınıflandırılabilir.

Tremorun vücuttaki dağılımı.(1)

Fokal tremor, sadece bir vücut bölgesinde ortaya çıkan tremordur. Örneğin baş tremoru.

Segmental tremor, birbirine komşu vücut parçalarında ortaya çıkan tremordur. Örnek: tremorun hem baş hem de kolu etkilemesi.

Hemitremor, tek vücut yarısında tremoru olmasıdır.

Jeneralize tremor, üst ve alt vücut kısmında tremorun gözlemlenmesidir.

İzole veya kombine tremor: Eğer tremor tek muayene bulgusu ise izole tremor olarak adlandırılır. Tremora başka nörolojik muayene ve/veya sistemik muayene bulgusu eşlik ediyorsa, kombine tremor olarak adlandırılır.(1)

Tremorlu hastaya yaklaşım.

Mevcut hiperkinetik hareket bozukluğu tremor mudur?

En sık karışan hareket bozukluğu myoklonustur. Yüksek frekanslı kortikal myoklonus (ailel kortikal myoklonus) , poliminimiyoklonus (örneğin multisistem atrofide gözlenen) , periferik myoklonus (inflatuar nöropati veya radikülopatilerde) , asteriks (el bilekleri ekstansiyona getirildiğinde flapping tremora benzeyen negatif myoklonus) ile tremor karışabilir.(2)

Myoklonus en hızlı hareket bozukluğu olması, sıçrayıcı ve aritmik hareketler olması ile tremordan ayrılabilir. Ancak bazı tremor tiplerinde de ritmisiye zaman zaman kaybolabilmekte ve aritmik özellik gösterebilmektedir. Bu tremorlara örnek olarak, distonik tremor ve Holmes tremoru verilebilir.(3)

Fonksiyonel tremor (psikojenik tremor): Postural, istirahat ve aksiyonel özellik gösterebilir. Klinik özellikleri değişkenlik gösterebilir. Bilinen tremor sendromları ile uyumsuz. Aniden başlaması başka özelliği olabilir. Vücudun herhangi bir kısmı tutulabilir. Ancak belirgin bir şekilde parmaklar tremora katılmaz. Kolda görülen tremorun büyük bir kısmı el bileğinde gözlenir. Nörolojik muayenede tremor frekansı değişkenlik gösterir. Tremorun karşısındaki parmakta, parmak vurma testi (finger tapping) sırasında, tremor frekansı parmak vurma frekansına kayar (tremor entrainment = sürüklenme). Belirli mental veya motor görevler verildiğinde tremor kaybolma eğilimindedir (distrakte olma). Örneğin ayağını düzenli yere vurması istendiğinde, üst ekstremitede tremor kaybolabilir.(4)

Öykü

Tremorun başlangıç yaşı ve yıllar içerisinde değişimi, tremoru arttıran ve/veya ortaya çıkaran (stress, kafein alımı vb) veya azaltan durumlar (alkol alımı) , kullanılmış veya kullanılmakta olan ilaçlar mutlaka sorgulanmalıdır. Aile öyküsü, anne ve baba arasında akrabalık ve hatta aynı köyden olup olmadıkları sorgulanmalıdır. Esansiyel tremorda aile öyküsü % 50 leri bulabilmekte iken, ailel Parkinson hastalığında bu oran %15 lerce kalmaktadır. Yine ailel Parkinson hastalığında üç veya daha fazla kuşak aktarımı sıklıkla gözlenmez.

Nörolojik muayene

Tremor izole bir bulgu mudur? Yoksa diğer nörolojik muayene bulgularının tremora eşlik ettiği kombine tremor mudur?

Tremorun vücutta dağılımı önemlidir. İzole baş tremoru, servikal distoni ve serebellar tremorda sıktır. Dudak, çene ve yüz tremoru ise parkinsonizm tablosunda daha sık görülmektedir. Tek taraflı alt ekstremitte tremoru Parkinson hastalığı lehinedir.

Tremor, istirahat tremoru (mevcut ekstremitte tamamen desteklenmiş, hareketsiz ve gevşemiş haldeyken ortaya çıkan tremor) veya aksiyonel tremor olabilir (hareket sırasında ortaya çıkan tremor).

Hastayı ile önce sandalyede otururken elleri dizlerinin veya sandalyenin kollarında desteklenmiş olarak gözlemek, istirahat tremorunun olup olmadığını görmek açısından önemlidir. 100 den geriye doğru 7 şer şer saydırmak, karşı ekstremitede elin açılıp kapanması şeklinde hareket yaptırmak, gözükmeyen bir tremorun ortaya çıkmasına neden olabilir.

Hasta yine sandalyede otururken kollarını kaldırıp, ileri doğru uzatıp, sabit bir şekilde tutarken postural tremorun olup olmadığını araştırılır. Bazı istirahat tremoru olan olgularda hasta kollarını kaldırıp ileri doğru uzattığında tremor kaybolur, bir süre bekledikten sonra ortaya tekrar çıkabilir, bu tremora re-emergent tremor denir ve Parkinson hastalığı için tipiktir.(5)

Hastaya parmak burun manevrası yaptırmak aksiyonel tremoru gözlemek açısından gereklidir. Eğer tremorun hedefe yaklaşırken amplitüdü ve şiddeti artıyorsa intensiyonel tremor olarak adlandırılır ve serebellar tremorun bir özelliğidir.

Yine hastaya bardaktan su içirmek, yazı yazdırmak, spiral çizdirmek aksiyonel tremorun olup olmadığını gözlemek açısından önemlidir. Yazı yazarken tremorun olmaması bunun yerine yazının giderek küçülmesi (mikrografi) parkinsonizm lehine bir bulgudur. Tam tersi spiral çizerken tremorun ortaya çıkması ve spiral dairesinin açılması Esansiyel tremor lehine bir bulgudur.

Alt ekstremitde tremor, koltukta oturma, diz topuk testi, ayakta durma ve yürüme ile incelenmelidir.

Yürüme sırasında tremorun belirginleşmesi, hastanın tremorunun olduğu kolunu sallamasının azalması (assosiyasyon hareket kaybı), küçük adımlarla antefleksiyon postürde ayaklarını sürüyerek yürümesi Parkinsonizme ait bulgulardır.

Yine yürüme sırasında geniştabanlı bir şekilde bir tarafa doğru devrilme eğiliminde ataksik yürüme, serebellar bozukluklarının bulgusudur.

Tremor frekansı <3 Hz de ise rubral tremor, 4-6 Hz arasında ise parkinsonian tremor, 6-12 Hz arasında ise Esansiyel tremor, 14-20 Hz arasında ise ortostatik tremor ve 10-12 Hz arasında ise öncelikle fizyolojik tremor düşünülmelidir.

TREMORUN MUAYENE BULGULARINA GÖRE AYIRICI TANISI

İstirahat tremoru

İstirahat tremoru, parkinson hastalığı ve parkinsonian sendromlarda sık rastlanır. Hareket sırasında olmaması ile daha az özürülüğe neden olur. Re-emergent özelliği, istirahat tremorundan daha fazla kısıtlılık yaratır.

İdyopatik Parkinson hastalığı (PH) tremorunda, tek taraflı başlangıç, istirahatte el veya kolda, zamanla alt ekstremitte ve karşı ekstremitteye geçme özelliği vardır. Çene dudak ve yüz tremoru PH'da daha fazladır. Elde hap yapma tarzında (pill rolling),

4-6 Hz lik tremor, bazı olgularda postural tremorda olabilir. Tremora, bradikinezi, rijidite bulgularının eşlik etmesi Parkinsonizm lehinedir.(6,7)

İzole istirahat tremoru (SWEED= Scans Without Evidence of Dopaminergic Deficit), sadece istirahat tremoru mevcuttur. Yıllar içinde klinik tabloda değişiklik yoktur. Bradikinezi ve rigor gibi bulgular tabloya eklenmez. DaTScan görüntülemeye, nigrostriatal dopaminergic defisit yoktur.(8)

Distonik ve rubral tremorda zaman zaman istirahat tremoru özelliği gösterebilir.

Şiddetli Esansiyel tremor olgularında aksiyonel ve postural tremor, istirahatte de gözlemlenmektedir (spillover fenomeni = yayılma fenomeni).

Wilson hastalığında, talamus ve mezensefalonun travmatik hasarlarında istirahat tremoru görülebilir.

Aksiyonel tremor

Aksiyonel tremor daha geniş bir grubu kapsar. Muayene sırasında hastanın kol ve bacaklarının havada yerçekimine karşı asılı dururken ortaya çıkan postural tremor (hastaya otururken kollarını uzatmasını veya yatarken dizlerini kıvrıp bacaklarını havada tutması istenerek muayene edilir) ile amaca yönelik aktivite sırasında ortaya çıkan kinetik tremor (örneğin, bir bardaktan su içmek, bir bardaktan diğerine su dökmek, yazı yazmak ve spiral çizmek) kapsar.

Fizyolojik tremor: Normal bireylerde oldukça küçük amplitüdü, 10-12 Hz gibi nispeten yüksek frekanslı bir tremor mevcuttur. Özellikle sempatik sistemin aktivasyonu gibi durumlarda bu tremor farkedilir hale gelir. İlaçlar ve anksiyete, stress, heyecan, korku, hipoglisemi, opioid ve alkol çekilmesi, ateş, feokromasitoma, yorgunluk bu nedenler arasında sayılabilir.(9)

Diğer belirsiz yollarla fizyolojik titremeyi artıran çeşitli ilaçlar ve toksinler mevcuttur. Lityum, antidepressanlar, kortikosteroidler, sodyum valproat, bromid, arsenik, civa, kurşun sayılabilir.

Artmış fizyolojik tremor en sık aksiyon tremoru nedenidir ve nörolojik hastalıklarda ziyade tıbbi durumlar düşünülmelidir.

Esansiyel Tremor (ET): Prevalansı % 5 tir. En sık görülen nörolojik hastalıklardan birisidir. İnsidansı yaşla artar ancak özellikle ailesel olanlarda genç yaşlarda da görülebilir. Aile öyküsü %30-70 tir. Otozomal dominant özellik gösterir. Postural ve kinetik tremor şeklinde üst ekstremiteleri etkiler ve asimetric olabilir. Daha az sıklıkla bacaklarında etkileyebilir. Şiddetli ET olgularında üst ekstremitde istirahat tremoruda gözlenebilir (spillover = yayılma fenomeni). Baş tremoru şeklinde de olabilir, bu olgularda sıklıkla tabloya ses ve el tremoruda eşlik eder. Düşük doz alkol kullanımı ile baskılanır ancak artmış fizyolojik tremorda gözlenen kafeinle artma ET da gözlenmez. Bradikinezi, rijidite gibi ek nörolojik bulgular gözlenmez. Ayırıcı tanıda Parkinson tremoru, distonik tremor ve serebellar tremor düşünülmelidir.(10)

Esansiyel tremor tanı kriterleri

Temel kriterler: El ve kollarında iki taraflı postural ve aksiyonel tremor. Diğer nörolojik muayene bulgularının olmaması (dişli çark fenomeni hariç) distoninin olmadığı izole baş tremoru.

İkincil kriterler: 3 yıldan uzun süredir olması, pozitif aile öyküsü, alkolle yanıtılık.

Esansiyel tremor ve Parkinson hastalığının ayırımı (11)

Klinik özellikler	Parkinson hastalığı tremoru	Esansiyel tremor
Başlangıç Yaşı	>50 yaş	Bimodal 2. Ve 6. dekat
Cinsiyet	Erkek ≥ Kadın	Erkek = Kadın
Aile öyküsü	~ % 10-15	~ % 50
Asimetri	+++	+
Frekans	4-6 Hz	6-12 Hz
Özellik	İstirahat tremoru Supinasyon pronasyon	Postural ve aksiyonel Fleksör ekstensör
Dağılım	El, ayak, çene, dil	El, baş, ses
Ek bulgular	Bradikinezi, rijidite, postural instabilite, mikrografi	İlimli yürüme bozukluğu veya minör serebellar bulgular

Primer yazıcı tremoru: Diğer istemli motor aktiviteler sırasında olmayan sadece yazı yazarken meydana gelen tremor.(12)

Ortostatik tremor: Bacaklar ve gövde ile sınırlı olan ve yalnızca ayakta dururken ortaya çıkan postural bir tremordur. (13)

Serebellar tremor: Serebellar patolojiler sonucu ortaya çıkan kinetik ve intansiyonel özellik taşıyan tremordur. Şiddetli olgularda istirahat özelliğinde gösterebilir. 3-4 Hz frekansında olup, ataksi ve dismetri gibi diğer serebellar sistem tutulum bulguları ile birlikte olabilir.

Baş ve boyunun ileri-geri hareketi olarak tanımlanan titubasyon, serebellar tremor ile ilişkili olabilir. Esansiyel tremorda gözlenen baş tremorundan eşlik eden serebellar sistem bulgularının olması ile ayrılır.

Rubral tremor (Holmes tremoru): 3-5 hz frekansında istirahatte belirgindir. Postural veya hedefe yönelik hareket sırasında değişmeden veya hızı artarak devam edebilir.(14)

Nöropatik tremor: Geniş çaplı sinir liflerinin tutulması ile giden periferik nöropatilerde görülebilen, postural ve kinetik tremordur. Ekstremitelerde distallerinde kas güçsüzlüğü ve proprioceptif duyu kaybı tremora eşlik edebilir.(15)

Distonik tremor: Distoninin etkilediği vücut kısmında görülen tremordur. Servikal distonide, distonik başta ve üst ekstremitelerde görülen tremor buna örnektir.

Distonik tremor sıklıkla, postural ve göreve özgü olabilir. Ancak bazen istirahatte de görülebilir. Sıçrayıcı ve irregüler özellik gösterebilir. Distoniye has olan duyusal hile (sensöriyel trick) varlığı, distonik tremorun diğer tremor tiplerinden ayrılmasına yardımcı olur. (16)

Laboratuvar Testleri

Rutin biyokimya testleri, Tiroid fonksiyon testleri, serum Bakır ve seruloplazmin düzeyi, çevresel risk faktörleri varsa ağır metal taramaları (cıva ve arsenik) , feokromasitoma şüphesi varsa gerekli incelemeler yapılmalıdır.

Kranial Manyetik Rözonans (KMR): Yer kaplayan oluşum, iskelemi, hematoma, madde birikimlerini, travma skellerini, Multiple skleroz plağı gibi yapısal lezyonları göstermede oldukça faydalıdır.

Aynı zamanda serebellar dejenerasyonla giden hastalıklardaki serebellar atrofyide göstermeye yarar.

TEDAVİ (17, 18)

Tremor tedavisi semptomatik bir tedavidir.

Parkinson hastalığı tremorunda tedavisinde; antikolinergikler, Levodopa, dopamin agonistleri, daha az etkili olarak amantadin ve zonisamid kullanılabilir.

Tüm tedavilere rağmen dirençli ve seçilmiş olgularda, Derin Beyin Stimülasyonu (DBS) uygulanabilir.

Ventral İntermedius talamus (VİM) ve subtalamik nükleus (STN) hedef yapılarıdır.

Lezyon cerrahisi olarak talamotomi tercih edilebilir.

Artmış Fizyolojik tremor: Altta yatan nedenin tedavisi yeterli olabilir. Tremor devam ediyorsa veya rahatsızlık veriyorsa, Propranolol tercih edilir.

Esansiyel tremor tedavisinde Propranolol (60-360 mg/g) ve pirimidone (150-750mg/g) iyi çalışılmış ve etkisi gösterilmiş ilaçlardır.

Topiramate, gabapentin ile kısıtlı ve sınırlı çalışmalar vardır ve etkinlikleri sınırlıdır.

Oral tıbbi tedaviye dirençli olgularda VİM-DBS veya tek taraflı talamotomi tercih edilebilir.

Ortostatik tremor: Klonazepam, gabapentin. Eğer ortostatik tremora bir parkinsonizm tablosu eşlik ediyorsa, levodopa/karbidopa ve pramipeksol kullanılabilir. Dirençli olgularda VİM-DBS bir tedavi seçeneği olabilir.

Serebellar tremorun bir tedavisi yoktur. Ancak topiramate ve ondansetron ile küçük ölçekli çalışmalar mevcuttur.

Rubral tremorda, Levetiracetam, Levodopa/ Karbidopa ve triheksifenidil kullanılabilir. Yine

Distonik tremorda en etkili tedavi, özellikle servikal distonide görülen baş tremorunda, tremora katılan kaslara Botulinum nörotoksin enjeksiyonu yapmaktır. Oral tıbbi tedavi olarak, antikolinergikler, tetraabenazine, klonazepam ve propranolol kullanılabilir. Oral tıbbi tedaviye dirençli olgularda VİM-DBS veya Gpi-DBS bir tedavi seçeneği olabilir.

DİSTONİ

Distoni, anormal hareketlere (sıklıkla tekrarlayıcı belli bir paterni olan), postüre veya her ikisine birden neden olan, sürekli veya aralıklı kas kasılmaları ile karakterize hiperkinetik bir hareket bozukluğudur (19).

Distoni istemsiz postüre neden olabilir. (örn:tortikollis).

Sensöriyel trick (geste antagoniste = duyusal hile),etkilenen distonik vücut kısmına veya yakın bir kısma istemli dokunma ile distoninin geçici olarak ortadan kaybolması durumudur. Tanıda oldukça yararlıdır (20).

Task spesifik (göreve özgü) distoni, sadece belli bir işlevi gerçekleştirirken ortaya çıkan distonidir. Örn: Yazıcı kramp.

Taşma fenomeni (overflow fenomeni) , distonik vücut parçasının hareketi sırasında, komşu veya diğer vücut parçalarına distonik hareketin yayılmasıdır.

Mirror Distoni (ayna hareketi) , distonik kısımda istemli hareket sırasında, kontralateral ekstremitede istemsiz hareketin ortaya çıkması (taşma fenomeninin bir formu).

Psödodistoni: Non nörolojik (kas iskelet sistem bozuklukları gibi) ve nörolojik hastalıklar distoniyi taklit eden kasılmalara neden olabilirler. Sabit bir postür, duyuşal hile yokluğu, akut ağrılı başlangıç, distoniden ayırım için ip ucudur. Tedavi edilebilir nedenleri atlamamak için ayrıntılı nörolojik muayene şarttır (21).

- Psödodistoni nedenleri
- Atlanto-axial subluksasyon
- Syringomyeli
- Arnold-Chiari malformasyonu
- Trochlear sinir paralizisine bağlı head tilt
- Posterior fossada kitle
- Boyunda yumuşak doku kitlesi
- Konjenital Müsküler Tortikollis
- Konjenital Klippel-Feil sendromu
- Isaacs sendromu
- Sandiffer sendromu (gastro özefajeal reflü)
- Stiff-person sendromu
- Skolyoz
- Ventral herni
- Trigger finger
- Fonksiyonel (Psikojenik) distoni.

Ani başlangıç, statik seyir, spontan iyileşme periyodları, yaş ile uyumsuz vücut tutulumu şeklinde klinik tablo ve organik bir neden saptanmaz. Hareket karakterinde tutarsızlık mevcuttur. Distoniye özgü sensöriyel trick, overflow gibi distonik özellikler gözlenmez. Uygun tedaviye yanıtızsızlık, plaseboya veya psikoterapiye yanıt mevcuttur. Hareketin dikkatle artıp, distraksiyonla azalması, gerçekdışı güçsüzlük, duysal yakınma, ağrı ve ikincil kazanımlar olabilir. Negatif aile öyküsü vardır (22).

ETYOLOJİ

1. Kalıtsal Distoniler: Altta yatan kanıtlanmış gen mutasyonu varlığı mevcuttur.

Örn: DYT-TOR1A dystonia, KMT2B dystonia vb.

2. Edinilmiş (Sekonder) Distoniler: Distoniye ilave nörolojik anormallikler olabilir.

Saptanabilen bir neden varlığı tanıda önemlidir.

Serebrovasküler olay, Wilson hst, Huntington hastalığı vb.

3. İdyopatik Distoniler: Nedeni bilinmeyen distoniler (genetik veya yapısal lezyon yok).

Sporadik veya ailesel özellik olabilir.

DİSTONİDE TANI

Distoni tanısında öykü

Hastalığın başlangıç yaşı

Erken başlangıçlı distoniler (<20y) genellikle alt ekstremiteden başlayıp jeneralize olma eğilimindedir. Birçoğu genetik veya idyopatikdir.

Yetişkin başlangıçlı distoniler, baş ve kolu tutma eğilimde olan fokal ve/veya segmental distonilerdir.

Yaş ile örtüşmeyen anatomik dağılım gözlemlendiğinde, ayrıntılı etyolojik tarama yapılmalıdır.

Distoninin vücut dağılımı tanıda ip ucu olabilir. Hemidistoni, sık değil ve genellikle kontralateral basal ganglion nükleuslarının kazanılmış hasarı sonucudur.

Dinamik ve temporal özellikler

Statik distoni, distoni ilk ortaya çıktığı zamandan bu yana aynı özelliktedir. Klinik tablosunda değişiklik yoktur. Serebral Palsi tipik bir örnektir.

Aksiyon veya belli bir işlev sırasında ortaya çıkan distonilere, göreve özgü distoniler (yazıcı kramp gibi) örnek verilebilir.

Diüurnal fluktuasyon: Gün içerisinde distoni ortaya çıkışı ve şiddetinde değişiklik gözlenir. Dopa yanıtı distoni örneğinde olduğu gibi, sabah hastanın bir yakınması yoktur ancak gün içerisinde alt ekstremiteelerde başlayan distoni kötüleşerek hastanın yürümesini bozabilir. Hasta uyuyup uyandıktan sonra sabah tekrar normale döner (23).

Paroksizmal özellik, paroksizmal kinesiyojenik diskinesi, paroksizmal nonkinesiyojenik diskinezi, paroksizmal egzersiz induced diskinezi. Bu distoni tiplerinde ataklar şeklinde distonik kasılmalar gözlemlenir. Ataklara arasında hasta normaldir (24, 25).

Aile öyküsü: Ailede distoni varlığı, anne-baba arasında akrabalık, erken başlangıçlı distoni olması veya parkinsonizm öyküsü olan geç başlangıçlı distoni olması durumunda genetik kökenli distoniler düşünülmelidir (26).

Hastanın ilaç kullanımı olup olmadığı mutlaka sorgulanmalıdır.

1. ve 2. kuşak antipsikotik kullanımı ve antiemetikler mutlaka sorgulanmalıdır.

Tardif sendromlarda ilaç kesildikten haftalar sonrada distoni ortaya çıkabileceği için, hastanın kullanmayı bıraktığı ilaçlarda sorgulanmalıdır.

Toksik bir ajana mazuriyet, arı sokması sorgulanmalıdır.

Manganez kullanımı (ephedrone bağımlılığı), karbon monoksit, methanol, disulfiram veya siyanid zehirlenmesi öyküsü sorgulanmalıdır.

Distoni tanısında muayene

İzole distoniler: Muayenede tek bulgu distonidir (tremor eşlik edebilir).

Kombine distoniler: Distoniye diğer hareket bozuklukları (kore, atetoz, myoklonus, parkinsonizm vb) eşlik edebilir. Distoni-parkinsonizm, myoklonik-distoni sendromu örnek verilebilir.

Kompleks distoniler: Distoniye diğer nörolojik muayene bulguları (ataksi, piramidal bulgular, kognitif bozukluk vb) ve/veya sistemik bulgular (organomegali, retinopati vb).

Distonide Levodopa Testi

Erken başlangıçlı distoni-parkinsonizm tablosu (parkinsonizm yaşamın ileri dönemlerinde ortaya çıkabilir), distoninin diüurnal dalgalanma göstermesi durumunda, Levodopa testi tanıyı doğrulamak için düşünülmelidir.

Levodopa

Dopa yanıtı Distonide dramatik etkilidir. Mümkün olan en düşük dozda tedaviye başlanmalıdır. (3x50mg gibi). Klinik yanıt elde edilemeye kadar doz kademeli arttırılır.

100-750mg/gün dozlara çıkılabilir.

Distonide Genetik Tanı

Öykü ve muayenede edinilmiş distoni tanısına yönelik bir ip ucu yoksa, erken başlangıçlı bir distoniye, anne-babada distoni parkinsonizm, myoklonus-distoni öyküsü varsa, anne-baba akrabalığı söz konusu ise, Levodopa yanıtı bir distoni ise genetik tanı düşünülmelidir.

Gen analizi, Tek gen, gen paneli, WES şeklinde yapılabilir (27,28,29).

DİSTONİ TANISINDA AYIRICI TANI (30)

İdiyopatik Distonilerde saptanabilen neden yoktur.

Nöronal döngü gelişim ve gen transkripsiyonu düzenlenmesinde anormallik olan distoniler:

TOR1A, THAP1, GNAL veya ANO3 mutasyonları

TAF1, SGCE, KMT2B gen mutasyonları

PRKRA veya ADCT5 gen mutasyonları.

Dopamin yolak bozuklukları

Erken başlangıçlı Parkinson Hastalığı (özellikle PRKN mutasyonları): erken yetişkinlik döneminde distoni-parkinsonizm.

GCH1 mutasyonu: Çocukluk başlangıçlı bazen piramidal ve parkinsonizm bulgularının eşlik edebildiği, diurnal dalgalanma gösteren Dopa-responsive distoni.

Dopa yanıtı distoniler içerisinde en sık görülenidir. Hastalık erken çocukluk yaşlarında jeneralize distoni şeklinde presente olur. İleri yaşlarda veya hastalığın seyri sırasında parkinsonizm tablosu ortaya çıkabilir veya başlangıç bulgusu olabilir. Diurnal fluktuasyon en önemli özelliğidir. Levodopaya belirgin yanıt mevcuttur.

TH mutasyonu: Bebeklik döneminde başlangıç. Distoni-parkinsonizm,okülürjik kriz (paroksizmal), otonomik bozukluk,tremor, myoklonus.

Bazal gangliyalarda metal birikimine neden olan hastalıklar.

Wilson hastalığı (ATP7B mutasyonu): Adolesan ve erken yetişkin başlangıç. 40 yaş altında başlayan tüm hareket bozuklukları ayırıcı tanısında mutlaka düşünülmelidir. Tremor, parkinsonizm, serebellar, nöropsikiyatrik bulguların eşlik ettiği kombine distoni tablosu olabilir.

Nöronal demir birikimi sendromları (PANK2, PL A2G6, WDR-45, IPPK mutasyonları): Çocukluk ve erken adolesan başlangıçlıdır. Parkinsonizm, nöropati, serebellar, kognitif ve/veya nöropsikiyatrik bulguların eşlik ettiği kombine distoni tablosu mevcuttur.

Manganez transportopatiler: (SLC30A10 or SLC39A14 mutasyonları)

Çocukluk çağı başlangıçlı distoni-parkinsonizm.

Metabolik hastalıklar

Amino asidemiler (örn, glutarik asidemia type 1 GCDH mutasyonu): bebeklik çağına başlayan, intermittant metabolik dekompanasyonun eşlik ettiği ensefalopati atakları ile kombine distoni.

GM1 (GLB1 mutasyonu) ve GM2 gangliosidoses (HEXA , HEXB veya GM2A mutasyonu): Bebeklik başlangıçlı. parkinsonizm, ataksi, piramidal bulgular, nöropati,kognitif bozulma ile birlikte kombine distoni.

Niemann-Pick type C (NPC1 veya NPC2 mutasyonu): Vertikal bakış paralizisi, sağırılık, ataksi, parkinsonizm ve kognitif bozulmanın eşlik ettiği kombine distoni.

Biotin-thiamine-responsive basal ganglia disease (SLC19A3 mutasyonu): Distoni parkinsonizm kombinasyonu ve ensefalopati atakları.

Sinaptopatiler ve transportopatiler

Paroksizmal kinesijenik diskineziler (PRRT2 mutasyonu): Ani hareketle tetiklenen paroksizmal kısa distonik duruş epizodları.

Egzersiz ile tetiklenen distoni (SLC2A1 mutasyonu): Uzun egzersiz sonrası distonin kademeli başlaması. Diğer bulgular; serebellar ataksi, epilepsi, spastisite,microensefalopati ve entelektüel dizabilite.

ATP1A3 spectrum hastalıkları: Hızlı başlangıçlı dystonia-parkinsonizm ve çocuklarda alternan hemiplegia, distoni epizotları ve okülürjik krizler.

Mitokondrial hastalıklar: Kombine distoni (ataksi, parkinsonizm ve/veya epilepsi)

DNA tamir hastalıkları: Ataksia telangiectasia (ATM mutasyonu) veya Ataksia with oculomotor apraxia (APTX, SETX or PNKP mutasyonu): Diğer nörolojik ve/veya sistemik bulguların eşlik ettiği distoni-ataksi kombinasyonu.

Spinocerebellar ataksiler: kombine distoni - ataksi veya distoni ile birlikte parkinsonizm, piramidal bulgular veya nöropati.

Sporadik nörodejeneratif hastalıklar

İdiyopatik Parkinson hastalığı (İPH): Distoni (örn, ayak ve boynunda) İPH'dan önce veya hastalığa eşlik eder.

Atipik parkinsonizm sendromları. Distoni, geç başlangıçlı parkinsonizmin bir özelliği olabilir. (Progresive Supranükleer Palsi (PSP) de blepharospasm, Multisistem atrofi (MSA) da antekollis veya Kortikobasal dejenerasyonda (KBD)da el distonisi olabilir.

Huntington Hastalığı

İPH'da Distoni

Erken başlangıçlı İdiyopatik PH'ında ilk bulgu alt ekstremitte distonisi olabilir. PH'da motor dalgalanmalar ve diskineziler sırasında distoni görülebilir. Off distonisi (Levodopa etkisi geçince alt ekstremitte belirgin distoni) şeklinde olabilir.

Peak doz diskinezi, difazik diskinezi de özellikle alt ekstremitte distoni görülür.

DBS cerrahisi sonrası blefarospasm,alt ekstremitelerde distoni görülebilir.

İlaç ile ortaya çıkan (Drug-induced distoniler): Dopamin reseptör bloke edici ajan (DRBA) kullanımına bağlı akut distonik reaksiyon veya tardif sendrom.

Toksik nedenler: Aşırı manganez kullanımı (ephedrone bağımlılığı, kronik karaciğer hasarı vb): Distoni ve Parkinsonizm kombinasyonu, hipermagnezemi.

Karbon monoksit, methanol, disulfiram veya siyanid zehirlenmesi: Kombine distoni-parkinsonizmin gecikmeli başlangıcı.

Yaban arısı sokması ensefalopatisi: Yaban arısı sokmasından sonra pallido striatal nekrozlu akut distonik sendrom.

Tardif Sendrom (TS)

Tardif sendrom: Dopamin reseptör blokörü ajanlar (DRBA) ile indüklenen hiperkinetik hareket bozukluklarıdır. Diskinezi teriminin içinde; anormal postür, distoni,kore, akatizi, tik, stereotipi, respiratuar diskinezi ve oldukça nadir tremor vardır. Hastalarda bir veya birden fazla semptom olabilir.

TS: En az birkaç hafta süren istem dışı hareketler genellikle dil, alt yüz, çene, ekstremitte (bazen farinx, diyafram ve gövde kaslarını) etkiler.

Dopamin bloke edici ajanlara en az 3 ay maruz kalma, veya >60 yaş üzeri ise 1 ay maruz kalma öyküsü mevcuttur. İstemsiz hareketler DRBA kullanımı sırasında veya sorumlu ajan kesildikten dört hafta içerisinde ortaya çıkar.

TS nöroleptiklerin kesilmesi veya dozunun azaltılmasına rağmen aylar veya yıllar sürebilir hatta ömür boyu sürebilir.

Hareket bozukluğu en az 1 ay sürmelidir.

Tardif terimi geç anlamındadır. İlaça bağlı diğer hareket bozukluklarının ayırıcı tanısında önemlidir.

Ekstrapiramidal sendrom (EPS)

DRBA maruz kalma sonrası akut veya hemen sonra ortaya çıkar.Sorumlu ilaç kesiminden sonra düzelir.

Yapısal Hasar

Basal ganglia lezyonları (özellikle putamen hasarı). Örn inme sonrasında kontrateral distoni.

Perinatal hipoksi: Serebral palsinin bir parçası olarak distoni.

Tümör

Enfeksiyon hastalıkları (basal ganglia hasarı oluşturan)

Toksoplazmozis,kriptokokosis ve apseler. Lezyon kontrateralinde semptomatik distoni.

Japanese B encephaliti: Dystonia veya diğer hareket bozuklukları.

Otoimmün hastalıklar:

Otoimmün ensefalitis: Anti-NMDARensefaliti, Antifosfolipid Ab sendromu, Akut Demyelinizan Ensefalomyelit: Ensefalopati bulguları ile birlikte olan distonik postürler mevcuttur.

DİSTONİDE TEDAVİ

1.Farmakolojik tedavi

2.Kemodenervasyon (Botulinum toxin (BoNT) enjeksiyonu)

3.Fizyoterapi ve yardımcı tedaviler

4.Cerrahi

1.Farmakolojik tedavi

Kontrollü çalışma yok, Hastaların bir kısmında etkili ancak dar törapatik pencere ve sık yan etki tedaviyi kısıtlamaktadır (31).

Levodopa, Dopa responsive Distonide dramatik etkilidir. Mümkün olan en düşük dozda tedaviye başlanmalıdır (3x50mg gibi). Klinik yanıt elde edileseye kadar doz kademeli artırılır.(100-750mg/gün.).

Antikolinergikler (triheksifenidil): İzole jeneralize distonide fokal distoniden daha fazla etkili. Çocuk yaş grubunda daha etkili (daha yüksek dozları tolere edebilmekteler). 2mg/g şeklinde düşük dozlarla başlanıp, birkaç haftada 30-100mg/gün gibi dozlara çıkılabilmekte. Etki geç başlayabilir. Tedaviye yanıtı değerlendirmek için birkaç hafta beklenmeli. Ağızda kuruluk, kabızlık, idrar retansiyonu, nörokognitif yan etkilere dikkat edilmelidir. Dar açılı glokom ve demans, tıkaçıcı barsak hastalıkları kontraendikedir. Akut distonik reaksiyon ve Tardif sendromlarda faydalı olabilir.

Tetrabenazine (Veziküler monoamin transporter tip 2 = VMAT2 inhibitör). Haftalık 12.5 mg/g başlanarak 75-150mg/g çıkılabilir. Sedasyon, parkinsonizm,depresyon,akatizi açısından dikkat. İntihar eğilimi olan hastalarda **DİKKAT!! Tardive diskinezilerde etkili!**

Pimozid,haloperidol gibi diğer dopamin antagonistleri Tardif sendrom oluşturma riski taşıdıkları için distoni tedavisinde önerilmemektedir.

Klonazepam (GABA-A agonist etki): Özellikle stress ve anksiyetenin tetiklediği distonilerde tercih edilebilir. Myokloninin eşlik ettiği distonilerde myokloni birleşeni üzerinde etkilidir. 1.5-12 mg/g doz. Sedasyon, depresyon, ataksi, konfüzyon,bağımlılık ve ilaç yazdırmada zorluk.

Baklofen (GABA-B agonist): Özellikle hipertoni/spastisitenin eşlik ettiği distonik-koreatetik serebral palside daha etkili. Bulantı kusma sedasyon en sık yan etkiler. Ani ilaç kesimine dikkat edilmelidir. Epileptik nöbetleri tetikleyebilir. Spastisitenin daha ön planda olduğu olgularda (Diskinetik CP gibi) İntratekal baklofen düşünülebilir (32).

Karbamazepin, Paroksizmal kinesijenik diskinezilerde etkilidir.

Klonidine (Alfa 2 adrenerjik reseptör agonisti): 1mcg/kg/g başlanabilir 20mcg/kg/g doza çıkılabilir. Hipotansiyon,bradikardi,sedasyon yan etkilerdir.

Gabapentin (Kalsiyum kanal blokörü), 600-2400mg/g çıkılabilir, Sedasyon,dizziness,ataksi,nistagnus yan etkiler (33).

Zonisamid (Voltaj bağımlı Na ve Ca kanal blokörü): Myoklonik-distoni de etkinliği gösterilmiş küçük ölçekli açık çalışmalar mevcuttur (34).

Zolpidem (imidazopyridine agonist , GABA-A res. Bağlanarak etkisini modüle eder)

Blefarospasm, Meige sendromu, Myoclonus dystoni ve X-linked dystonia parkinsonismde etkili olduğunu gösteren olgu sunumları mevcut.

Sodium oxybate:Spasmodik disfonide ve myoklonus-distonide küçük ölçekli açık çalışmalarda etkili olabileceği gösterilmiş.

2.Kemodenervasyon: Botulinum Nörotoksin (BoNT) nöromusküler kavşaktan asetil kolin salınımı inhibisyonu aracılığı ile kas kuvvetinde azalma yapma etkisi mevcut.

Hemen hemen tüm Fokal ve segmental distonilerde etkili (35).

Servikal distoni ve blefarospasmda FDA onayı mevcut. 1.seçenek tedavidir.

Oromandibular, spasmodik disfoni (Özellikle adductor tip), Ekstremitte distonilerinde (yazıcı kramp) etkili.

3.Fizyoterapi ve yardımcı tedaviler

Fizyoterapi, postürü iyileştirme, hareket açıklığını sağlama, kontraktür oluşumunu engellemede etkilidir. Botulinum nörotoksin enjeksiyonu ile birlikte uygulandığında etkisi daha belirginleşir (36).

Yardımcı tedaviler

Repetitif Transkranyal Manyetik Stimülasyon (rTMS)

Transkranyal Direct-Current Stimulation (tDCS)

Küçük ölçekli pilot çalışmalar mevcuttur (37).

4.Cerrahi

Derin Beyin Stimülasyonu (DBS): Globus Pallidus Internus(Gpi) ve daha yeni Subthalamik (STN) DBS hedef nükleuslardır.

Ablative yöntemler: Talamotomi, pallidotomi: Günümüzde DBS ile yer değiştirmiş durumda, MR guided fokused USG talamotomi yeni bir umut olabilir).

İntratekal Baklofen pompası: Spastisitenin daha ön planda olduğu olgularda (Diskinetik CP gibi) İntratekal baklofen düşünülebilir (38).

Ne zaman DBS cerrahisi düşünmeliyiz?

Jeneralize/segmental distonilerde antikolinergikler, benzodiazepam ve levodopaya vb medikal tedavinin yetersiz olduğu durumlar, kompleks servikal distoni de Botulinum NT enjeksiyonunun yetersiz olduğu distonilerde ve semptomlar özürüllülüğe, sosyal ve akademik yaşantıya engel olduğunda cerrahi düşünülebilir (39).

Distonide DBS için uygun hasta seçimi

Cerrahi yaşı:Genç hastada sonuçlar daha iyi

Distoninin süresi:Distoni ile kısa zaman geçirmek cerrahiden başarı şansını artırıyor.

Düşük skore:Daha az şiddetli distoniye sahip olan olgularda başarı daha yüksek

Klinik pattern:Fazik distonide yanıt daha iyi

Vücutta dağılım:Baş, gövde, kollar da ki yanıt, yüz, konuşma ,yutma gibi orta hat bulgularından daha iyi (40).

DYT-TOR1A, KMT2B, SGCE mutasyonlarında daha etkili.İyi düzelmenin tahmin edicisi olabilir (41).

Gpi - DBS'in en etkili olduğu 4 sendrom (hedef: Gpi:globus Pallidus internus, Yeni hedefler; Subtalamik çekirdek, talamus): İzole jeneralize distoniler, İzole segmental distoniler (servikal distoniler), Myoklonik-distoniler ve Tardif distoniler.

Genetik distoniler (yayınlanan hasta sayısı artıyor)

TOR1A ilişkili Distonilerde Pallidal DBS'e yanıt çok iyi iken, THAP-1 ile ilişkili distonilerde DBS cerrahisine yanıt memnun edici değil (42).

Tartışmalı veya zayıf etkinlik olduğu düşünülen endikasyonlar

Blefarospasm, konuşma/yutma distonisi, yazıcı krampı, sekonder distoniler ve serebral palsi.

DİSTONİK FIRTINA (DİSTONİK STROM)

Status distonicus: şiddetli jeneralize distoni/ distoninin ani kötüleşmesi ve buna eşlik eden ateş, taşipne, taşikardi,solunum değişiklikleri, hipertansiyon, terleme gibi otonomik bozuklukları tabloya eşlik eden bulgulardır. Lökositoz, CK yüksekliği, böbrek yetmezliği ve asidoza neden olabilecek miyoglobinemi ve myoglobinuria olabilir (43).

Etyoloji: enfeksiyon,ateş, distoni tedavisinin ani kesilmesi veya değiştirilmesi, cerrahi, travma sayılabilir.

Distonik fırtına tedavisi

Altta yatan nedenin tedavisi: Enfeksiyonun, kesilen ilağın tekrar başlanması gibi.

Distoniye yönelik tedavi

Antikolinergikler, Dopamin reseptör blokörleri, Tetrabenazin, Klonidine, Baklofen

Destekleyici Tedavi

1.basamak: IV midazolam

2.basamak: Propofol

3.basamak: Non-depolarizan nöromusküler ajanlar (44).

Mevcut tedavilere yanıt yetersiz ise Gpi-DBS düşünülmelidir.

KORE-ATETOS

Kore, atetoz ve balismus sıklıkla aynı hastada bir arada bulunur ve aynı koreiform spektrumun parçası olarak değerlendirilir.

Kore, çoğunlukla ekstremitelerin distalleri ile aynı zamanda yüz ve gövdeyi de etkileyen hızlı ve öngörülemeyen kasılmalarla karakterize hiperkinetik bir hareket bozukluğudur. Hareketler istemsizdir. Değişken hız, zamanlama ve yön göstermesi ile karakterizedir. Vücudun herhangi bir yerinde görülebilir. Ritmik olmaması ve bir paterninin olmaması ile sırasıyla tremor ve distoniden ayrılır (45).

Atetoz; genellikle distal ekstremiteleri veya yüzü etkileyen, kıvrımlı bir özelliğe sahip daha yavaş, kıvranan hareketleri ifade eder. "Koreoatetoz" terimi, tipik koreik hareketler, atetoz ile bir arada bulunduğu kullanılır.

Ballismus, ekstremitenin proksimal kaslarını etkileyen ve büyük genlikli (koreye özgü distal, düşük genlikli kasılmaların aksine) istemsiz hareketleri ifade eder. Ballismus çoğunlukla tek taraflıdır (hemiballismus) ve istirahatte mevcut olmasına rağmen, hareketle daha belirgin hale gelir.

Koreoatetoz ve ballismus uyku sırasında kaybolur. Kore hastaları istem dışı hareketlerini maskelemek için korenin orataya çıktığı uzuvlarına istemli hareketler yaptırılır (örneğin saçını düzeltmek gibi) buna parakinesi denir.

Yine kore hastaları kendilerine verilen bir motor komutu uzun süre sürdüremezler, bu tabloya da motor impersistans denir (Hastadan dilini ağızından dışarı çıkarması ve dilini dışarıda tutması istendiğinde hasta dilini ağızının dışında tutamaz içeri çeker).

ETYOLOJİ

1.Primer nedenler: idyopatik ve herediter

Primer nedenler sıklıkla sinsi başlangıçlı, bir yıldan uzun süreli ve simetrik olma eğilimindedir

2.Sekonder (kazanılmış) nedenler.

Sekonder nedenler, akut veya subakut başlangıçlı ve tek taraflı olma eğilimindedir.

Yine başlangıç şekline (akut , subakut, kronik) ve vücuttaki dağılımına göre (tek taraflı, jeneralize) sınıflandırılabilir.

HEREDİTER KORELER: herediter koreler otozomal dominant, otozomal resesif ve X linked olarak kendi aralarında gruplara ayrılırlar.

Otozomal dominant kalıtım gösteren koreler: Huntington hastalığı, C9ORF72 repeat expansion, HDL (huntington like) sendromlar, benign herediter kore, dentatorubropallidolusian atrofi (DRPLA) , spinoserebellar atrofiler (SCA) ve nöroferitinopati olarak sayılabilir.

Huntington hastalığı (HH)

HH herediter koreler içinde en sık gözüken hastalıktır. 4. kromozonda huntingtin geninde CAG trinükleotid tekrar bozukluğu mevcuttur. HH da ağırlıklı olarak kaudate nükleus ve putamende nöron kaybı mevcuttur.

Yetişkin başlangıçlı HH'da kore, kognitif bozulma ve davranış değişiklikleri ön plandadır ve ölümle sonuçlanır. İlk bulgular 30-50 yaşlarda başlar ancak başlangıç yaşı çocukluktan 80 li yaşlara kadar değişkenlik gösterebilir.

20 yaşından önce başlayan şekline juvenil HH (Westphal varyantı) denir ve kore görülmezsizin, parkinsonizm, distoni ve myoklonus ön plandadır. Nöbetler siktir. Oldukça hızlı demansa ilerleyerek ölümle sonuçlanır. 20 yaşından önce başlayan akinetik-rijit sendromların ayırıcı tanısında mutlaka düşünölmelidir.

C9ORF72 tekrar genişlemeleri

C9ORF72 geninde hexanucleotid tekrar genişlemesi mevcuttur. HH fenotipine çok benzeyen bir klinik tablo şeklindedir. Koreye ilave olarak, distoni, ataksi, parkinsonizm, myoklonus, ve piramidal bulgular görölebilir. HH fenotipine en sık benzeyen nörodegeneratif hastalık olmakla birlikte, C9ORF72 gen mutasyonları ailesel Frontotemporal demanslarda ve ailesel Amiyotrofik lateral skleroz hastalarında da görölebilir (46).

Huntington like sendromlar (Huntington like disease syndromes = HDL)

HDL1, HDL2, HDL3 ve HDL4 şeklinde dört sendromdan oluşur. HDL3 dışındakiler otozomal dominanttır. HDL3 otosomal resesif kalıtım gösterir.

HDL sendromlar kore, kişilik değişiklikleri ve demans şeklinde presente olurlar.

HDL1: kromozom 20 deki PRPN geninde octapeptid repeat insertiosu.

HDL2: JPH geninde CAG/CTG triplet ekspansiyonu. Periferik kanda akantositoz görölebilir.

HDL3: Otosomal resesif kalıtım. Erken çocukluk çağında kore, distoni, ataksi, yürüme bozukluğu, spastisite, nöbet, mutism ve entelektüel bozulma.

HDL4 (SCA-17) TBP geninde CAG/CAA ekspansiyonu. Tipik bulguları serebellar ataksi, entelektüel yıkım ve epilepsi. Bazı olgularda korede görölebilir (47).

Benign Hereditör Kore (BHK)

Kromozom 14q'daki NKX2-1 geninde mutasyon. Hastalık bebeklik yaşlarında başlar. Hafif ilerlemeyen kore ve hipotoni ile karakterizedir. Kore yaş ile düzelebilir. Benign olarak isimlendirilmesine rağmen, birçok hastada eğitim ve davranış sorunları, motor gelişimde geçikme, dizartri, gövde distonisi, yürüme bozukluğu, tik,tremor ve myoklonik sıçramalar görölebilir (48).

NKX2-1 geni aynı zamanda akciğer ve tiroid gelişiminden de sorumlu olduğu için, akciğer ve tiroid bozukluklarında görölebilir.

Dentatorubral pallidolulsian atrophy (DRPLA)

DRPLA, atrophin-1 proteinini kodlayan ATN1 geninde CAG trinökleotid tekrar bozukluğu olan nadir bir hastalıktır. Özellikle Japonya da siktir. Diğer ırklarda da gözlenmiştir.Başlangıç yaşı değişkendir. Yetişkin formunda ataksi, koreatetoz ve kognitif bozulma görülmesi ile HH na benzer bir klinik tablo oluşturur. Juvenil başlangıçlı formunda ayırt edici özelliği myoklonik eplepsinin gözlenmesidir.

Spinocerebellar ataksiler (SCA)

SCA lerde ilerleyici serebellar ataksiye, oftalmopleji, piramidal, ekstrapiramidal bulgular, derin duyu kaybı, demans gibi diğer nörolojik bulguların eşlik eder. Her yaş grubunda başlayabileceği

gibi genellikle 20-40 yaşlarında başlar. SCA tip 1,2,3 ve 17 de kore daha belirgin bir bulgudur.

Nöroferritinopati (NF)

NF, neurodegeneration with brain iron accumulation (NBIA)'nın bir formudur. Parkinsonizm, distoni ve kognitif bozulma ile karakterize nadir ilerleyici bir tablodur.

Neuroferritinopati ferritin light zincirini kodlayan FTL genindeki mutasyon sonucu basal gangliyalarda demir birikimi ile karakterizedir.

Yetişkin başlangıçlı, kore, distoni veya sıklıkla asimetrik parkinsonizm ve kognitif yıkım ile karakterizedir. Aksiyon spesifik yüz distonisi tipiktir. Dizartri spastisite ve serebellar bulgular görölebilir. Serumda düşük ferritin ve Kranial MR'da gradient echo (T2*) de basal gangliyalarda sinyal kaybı tipiktir (pencil lining) (49).

ADCY5 and PDE10A mutasyonları

ADCY5 gen mutasyonu: çocukluk çağı başlangıçlı hiperkinetik hareket bozukluğu. Kore ana bulgu olmasına rağmen, fasyal myokimi,distoni ve myoklonus gözlemlenebilir.

Yaşamın 1. yılında başlayan, kognitif tutulmanın olmadığı, yüzde seyirmeler ve bulgularda belirgin dalgalanmalar tipiktir.

PDE10A gene mutasyonu: OR veya OD geçiş gösteren çocukluk başlangıçlı kore. KMR'da iki yanlı striatal hiperintensite.

Otosomal Resesif kalıtım gösteren koreler: Koreakantositozlar, Wilson hastalığı, pantothenate kinase-associated neurodegeneration (PKAN), ataxia-telangiectasia, ve ataxia with oculomotor apraxia (AOA).

Kore-akantositoz (KA)

Kore-akantositosta 9 kromozondaki, korein proteinini kodlayan, VPS13A geninde mutasyon mevcuttur. KA'un klinik bulguları; kore, distoni, tik, parkinsonizm, bakış anormallikleri, davranış değişiklikleri ve kognitif etkilenmedir. Orofasial ve lingual diskineziler tipik olarak belirgindir ve yutmayı güçleştirir, dudak ve dilde ısırıklara neden olarak hastanın günlük yaşamını etkileyebilir. Epileptik nöbetler, distal amiyotrofi periferik nöropati ve kreatinin yükseliği siktir. Ortalama başlangıç yaşı 30 tur ve hastalığın kötüleşmesi kaçınılmazdır. Ortalama yaşam süresi 15 yıldır. Periferik yaymada akantositler sıklıkla vardır ancak yokluğu tanıyı dışlamaz.

Wilson hastalığı (WH)

Kore WH'da nadir gözükten bir bulgudur. Ancak tedavi edilebilen bir hastalık olduğu için mutlaka ayırıcı tanıda düşünölmelidir. (Özellikle 40 yaşından önce başlayan hareket bozukluklarında ayırıcı tanıda mutlaka araştırılmalıdır).

Olguların büyük çoğunluğunda başlangıç yaşı 5-35 yaştır. Daha genç hastalarda veya 70li yaşlarda da başlangıç görölebilir. Karaciğer tutulumunun daha sık göröldüğü çocukluk yaş grubundan farklı olarak yetişkin başlangıçlılarda nörolojik bulgular daha siktir.

ATP7B geninde mutasyon mevcuttur. Birçok dokuda bakır birikimine neden olur.

WH'nın klinik bulguları çok çeşitlilik gösterebilir en sık gözlenenler; tremor, dizatri, ataksi, distoni, parkinsonizm ve drooling tir. Diğer bulgular tik, risus sardonikus, myoklonus, kore, disfoni, nöbet, davranışsal ve kognitif bozulmadır.

Nörolojik tutulumu olan olguların hemen hepsinde Kayser-Fleischer halkası mevcuttur.

Düşük seruloplazmin (olguların %5-15 inde normal olabilir), düşük bakır seviyesi, artmış 24 saatlik bakır miktarı ve yüksek karaciğer fonksiyon testleri labratuar bulgularıdır.

Taniyi doğrulamak için karaciğer biyopsi ve genetik tanı gerekebilir.

WH'da KMR'da hemen daima basal gangliyalarda ve claustrumda T2 sekanslarda veya mezensefalonda sinyal anormallikleri mevcuttur. (panda yüzü görünümü).

Pantothenate kinase-associated neurodegeneration (PKAN)

PKAN, NBIA (Neurodegeneration with brain iron accumulation) grubunun bir alt grubudur.

Pantothenate kinase 2 (PANK2) geninde mutasyon mevcuttur. Mevcut mutasyon, en sık globus pallidus internusta olmak üzere basal gangliyalarda demir birikimine neden olur.

Başlangıç yaşı ilk 10 yıldır. Klinik bulgular; tipik olarak jeneralize distoniye dönen yürüme distonisi, dizartri, parkinsonizm, spastisite, retinanın pigmentte dejenerasyonu, demans, ve davranış değişiklikleridir. KMR'da tipik olarak, kaplan gözü görünümü (eyes of the tiger) mevcuttur. T2 sekanslarda merkezi medial globus pallidusta olan ve çevresinde düşük sinyal görünümü ile karakterizedir.

Ataxia-telangiectasia (AT)

Friedreich ataksisinden sonra en sık gözüken resesif ataksidir.

Kromozom 11 de ataxia telangiectasia mutated (ATM) geninde mutasyon mevcuttur.

Başlangıç yaşı genellikle 1-4 yaş arasındadır. İlerleyici ataksi önde gelen bulgu olmakla birlikte zaman içerisinde klinik tabloya konjonktivalarda ve yüzde telenjektaziler, okulomotor apraksi, kore, distoni, myoklonus, ve periferik nöropati katılır.

Eşlik eden immün yetmezlik sık pulmoner ve sinüs enfeksiyonlarına neden olur. Tabloya malignensilere yatkınlık, diabetes mellitus, radyasyon duyarlılığı eşlik eder.

Serum alfa-fetoprotein ve immunglobulin A düşüklükleri, genetik tanı tanıda rol oynar.

Ataxia with oculomotor apraxia (AOA)

AOA1 ve AOA2 OR veya sporadik serebellar ataksi ve okulomotor apraksinin eşlik ettiği klinik tablolarıdır. Başlıca klinik bulgular; okular apraksinin birlikte bulunduğu serebellar ataksi, kore, yüz ve ekstremitelerde distoni, sensorimotor polinöropati ve kognitif bozulmadır.

AOA1; erken başlangıçlı AOA olarak bilinir. Genellikle başlangıç yaşı ilk 10 yıldır ancak 25 y kadar uzayabilir. Hiperkolesterolemi ve hipoalbuminemi eşlik eder.

AOA2, AOA1 e benzer ama daha siktir. Ve daha geç başlangıçlıdır (20 -60) ve daha yavaş seyirlidir. Kognitif bozulma daha az sıklıkla gözlenirken, okular apraksi olguların %50 sinde gözlemlenir. Yüksek alfa-fetoprotein ve kreatin kinaz labratuar bulgularıdır.

X linked Koreler: McLeod sendromu ve Lesch-Nyhan sendromu

McLeod sendromu

McLeod sendromunun fenotipi koreakantositis ile benzerlik gösterir. Kore, subkortikal kognitif bozukluk, davranış değişiklikleri, periferik aksonal nöropati, miyopati (subklinik), yüksek kreatin kinaz düzeyi ve epileptik nöbetler (olguların %50 sinde) klinik özellikleridir.

Hastalık daha geç başlangıçlıdır (20-50y) ve self mutilasyon gibi hasarlayıcı bulgular yoktur.

Olguların 2/3 ünde kardiyomyopati ve aritmi şeklinde kardiyak tutulum mevcuttur. Periferik yaymada akantositler mevcuttur. XK geninde mutasyon vardır. Tüm Kell antijenlerinde azalma ve eritrositlerde Kx antijeni yokluğu mevcuttur.

Lesch-Nyhan sendromu

Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase (HPRT), enzimini kodlayan gende mutasyon mevcuttur. Ve enzim aktivitesinde azalma yaparak ürik asid seviyesinde yükselmeye neden olur. Davranışsal ve motor bulgular mevcuttur. Enzim seviyesinde azalmayla orantılı olarak nörolojik bulguların şiddeti değişir. Etkilenen erkeklerde; gelişme geriliği, mental gerilik, ekstrapiramidal ve piramidal tutulum bulguları mevcuttur. Self mutilasyon davranışları gelişebilir. Koreatetoz, spastisite ve daha sık olarak distoni motor bulgularıdır.

EDİNSEL (KAZANILMIŞ=SEKONDER) KORE NEDENLERİ

Otoimmün ve inflamatuvar hastalıklar

Sydenham koresi (SC): çocuklarda en sık kore nedeni.

Akut romatizmal Ateşin klinik bulguları arasında yer alır (kardit, kore, eritema marginatum ve subcutanöz nodül). 5-15 yaş arası sık ancak yetişkin yaş grubundada görülebilir. Kadın erkek oranı 2/1. A grubu streptokokal bakteri antijenleri ile striatal antijenler arasında etkileşim sonucu ortaya çıkar. Enfeksiyondan 4-8 hafta sonra kore ortaya çıkar ancak bazen 8 ay kadar sonrada ortaya çıkabilir. Subakut genellikle jeneralize kore, olguların %20-30'unda hemikorede olabilir. Tik, dizartri, hipotoni, kas güçsüzlüğü, yürüme bozukluğu ve vokalizasyon gibi bulgularda eşlik edebilir. Psikiyatrik bulgular kore öncesinde başlayabilir. Emosyonel labilite, irritabilite, dikkat bozukluğu, hiperaktivite, obsessif kompulsif bozukluk, anksiyete, depresyon ve psikoz görülebilir. Kore spontan düzelme eğiliminde iken, 2 yıl kadar uzun sürebilir ve nöks edebilir. SC geçirmiş olguların, Beta hemolitik streptokok enfeksiyonu, oral kontraseptif kullanımı ve gebelik sonrası, kore geliştirme olasılıkları yüksektir.

Tanıda, diğer Akut Romatizmal Ateş bulgularının eşlik etmesi yardımcıdır. Antistreptolizin (ASO) seviyeleri kore gelişimi sırasında düştüğü için yardımcı değildir. Daha uzun süre yüksek kalan antideoxyribonuclease B titrasyonu tanıda daha yardımcıdır.

Kardit, SC ve psikiyatrik bulgular geliştirmiş hastaların streptokok enfeksiyonlarına karşı profilaktik antibiyotik kullanmaları erken yetişkinlik yaşlarına kadar önerilir.

Antiphospholipid antikor sendromu olgularının sadece% 1 kadarında kore görülür.

Paraneoplastik Koreler: Kore, paraneoplastik bir bulgu olarak nadir bir bulgudur. Genellikle küçük hücreli akciğer kanserlerinde CV2/kollapsin responsive mediator protein 5 (CRMP5) ile ilişkilidir. Bu hastalarda koreden başka, vizyon kaybı, nöropati, ataksi, limbik ensefalit, gibi diğer nörolojik bulgular görülebilir. Meme kanseri, timoma, lenfoma, renal cell ca ve testis kanseri paraneoplastik kore yapabilen diğer kanser türleridir. Beyin MR'ında basal gangliyalarda sinyal değişiklikleri görülür.

Paraneoplastik ensefalitler: N-methyl-D-aspartate (NMDA) reseptör antikorları ile ilişkili olgularda, kore, stereotipi, distoni, myoklonus gibi anormal hareketler gözlemlenirken, davranış değişiklikleri, psikiyatrik bulgular, ataksi ve nöbet gibi diğer nörolojik bulgularda gözlemlenebilir (50).

NMDA ensefaliti over teratomları veya altta bir tümör olmadan otoimmün kökenlide olabilir.

Lösin-rich glioma inactivated 1 (LGI1), contactin associated protein-like 2 (Caspr2), Hu veya gamma-aminobutyric acid type B (GABA-B) reseptör antikoları ile ilişkili ensefalitlerde kore iki yanlı veya unilateral olabilir. Bu olgular paraneoplastik veya otoimmün kökenli olabilir.

Anti-IgLON5 hastalığı, yavaş ilerleyen, sıklıkla uyku anormallikleri (şiddetli insomnia, non-rapid eye movement [REM] sleep parasomnia, REM sleep behavior disorder, obstürktif uyku apne sendromu), kore ve diğer anormal hareket bozukluklarının, demansın, ataksinin, disotonominin, periferik sinir sistemi bulgularının, vertikal bakış kısıtlılığının eşlik ettiği otoimmün kökenli bir hastalıktır. IgLON5 antikoları serum veya BOS'da gösterilebilir. İmmünterapilere kısmen yanıt verir (51).

Behçet hastalığı, Çöliak hastalığı, Hashimoto ensefalopatisi, Polyarteritis nodosa, Santral sinir sisteminin primer anjiti, Sarkoidoz, Sjögren sendromunda nadir kore gözlenir.

Sistemik lupus eritematozis: % 80 oranında SLE santral sinir sistemi tutulumu yapabilirken, kore SLE'de az rastalanan bir bulgudur.

Vasküler: Kore akut iskemi veya intrakranial kanamanın skeli olabilir. Vasküler kaynaklı koreler, hastane popülasyonunda genetik kökenli olmayan korelerin en sık nedenlerindedir.

İnme (İntraserebral kanama, İskemik inme, Subaraknoid kanama) ; kontralateral kore şeklinde akut dönemde veya geçmiş dönemde karşımıza gelebilir. Akut gelişimli hemikorelerde serebrovasküler olaylar öncelikle düşünülmelidir.

Subtalamik nükleus (klasik kitapların aksine vasküler hemikore nedenlerinin çok azını oluşturur) kaudate nükleus, putamen, talamus, globus pallidus, korona radiata, subkortikal beyaz cevher ve korteks tutulumu görülebilir. Vasküler kaynaklı hemikorelerde en sık tutulan anatomik yapı posterolateral putamen ve ilişkili yapılarıdır. Hastaların çoğunluğunda 1-2 yılda düzelmeye görülürken, bazı olgularda kalıcı olabilir (52).

Arteriovenöz malformasyon

Moyamoya hastalığı: özellikle çocuklarda akut/subakut unilateral veya bilateral kore olabilir.

Postpump kore (postoperative encephalopathy with choreoathetosis): tipik olarak çocuklarda gözlenir. Hipoksi ve hipotermi nedenleri arasında sayılabilir. Yetişkinlerde de gözlenebilir. Davranış, kognitif ve anormal hareketler kalıcı olabilir.

İlaçlar

Oral kontraseptifler, levodopa: önceden basal ganglia hasarı olan olgularda koreye neden olabilirler (sydenham koresi geçirmek, Parkinson hastalığının olması gibi).

Dopamin antagonistlerinin kronik kullanımı (antipsikotikler, anti emetikler) veya kesilmesi özellikle orobuccolingual bölgede stereotipik, koreik hareketlere neden olabilir (tardif diskinezi).

Enfeksiyonlar

Santral sinir sistemini tutan birçok enfeksiyon akut veya sinsi başlangıçlı kore nedeni olabilir. Enfeksiyon kökenli koreler içerisinde HIV kaynaklı olanlar ilk sırayı alır. Korenin nedeni HIV ensefaliti veya toksoplazma gibi fırsatçı enfeksiyonlar ile kullanılan ilaçlar olabilir,

Diğer enfeksiyöz nedenler; Creutzfeldt-Jakob hastalığı, difteri, ensefalitler, Lyme hastalığı, Sıtma, menenjitler, Nörosistiserkozis, Nörosifiliz, Progressive multifocal leukoencefalopati, toksoplazmozis,tüberküloz menenjit.

Metabolik endokrin kaynaklı koreler

Kore Gravidarum: gebelikle tetiklenen bir kore sendromudur. Gebeliğin 1. Trimestrinde ortaya çıkar, gebelik ilerledikçe veya sonlanınca kaybolur. Gebelik öncesi Sydenham kore, oral kontraseptif kullanımına bağlı kore, SLE ve Antifosfolipid antikor sendromu olan bireylerde görülme sıklığı daha fazladır. Tipik olarak unilateraldir (53).

Nonketotik hiperglisemik kore akut gelişimli hemiballismusun en sık 2. nedenidir. Yaşlı kadın hastalarda daha sık görülür. Hemikore ve jeneralize kore şeklinde olabilir. Hiperglisemi kontrolü ile kore düzeler. Bazen düzelmesi bir yıldan uzun bir süre alabilir. KMR'da striatumda T1 skeanslarda yüksek sinyal artışı görülür (54).

Hipoparatiroidizme bağlı hipokalsemi, sıklıkla paroksizmal (Paroksizmal kinesijenik diskinezi) özellik gösteren ve hareketle tetiklenen fokal veya jeneralize kore görülebilir.

Kronik kazanılmış hepatoserebral dejenerasyonda da basal gangliyalarda manganes birikimine bağlı, kore, tremor, parkinsonizm, myoklonus ve distoni görülebilir.

Hipertiroidizm, hipo/hipernatremi, polisitemia vera, hipomagnesemia, böbrek yetmezliği, psödohipoparatiroidizm, vitamin B1, B12 eksikliğinde de nadiren kore görülebilir (55).

Neoplaziler: Basal ganglia tutulumu veya Paraneoplastik sendromlar şeklinde olur

Toksik

Alkol intoksikasyonu veya çekilme sendromu, karbon monoksit, tutkal koklamak, manganez, cıva, talyum, toluene mazuriet.

Diğer nedenler

Basal gangliaların yapısal hasarları (vasküler lezyonlar, yer kaplayan oluşumlar, enfeksiyonlar) ekstremite distallerinde koreye neden olurken, ekstremite proksimallerinde ballismusu neden olur.

Edentulous kore: dental sorunları olan yaşlı hastaların orolingual bölgelerinde koreik hareketler görülebilir.

Kernicterus

Senil kore: Tartışmalı bir kavramdır. Allta yatabilecek nedenler iyice araştırılmalıdır.

KOREYE YAKLAŞIM VE YÖNETİMİ

Ayrıntılı öykü; hastalığın başlangıç yaşı, başlangıç şekli (akut, sinsi) , kullanılan ilaçlar, geçirilmiş enfeksiyonlar, aile öyküsü, anne baba arasında akrabalık, ilaç ve toksik ajanlara mazuriet sorgulanmalıdır.

Nörolojik muayene; korenin dağılımı ve birlikte olan nörolojik muayene bulguları araştırılmalıdır.

Hemikore: yapısal lezyonlarda görülürken, otoimmün, metabolik bozukluklarda da olabilir.

Kore ve ataksi: Spinoserebellar ataksiler, dentatorubral pallidoluysian atrophy (DRPLA), ataksia telangiektasia, ataxia with oculomotor apraxia types 1 (AOA1) or 2 (AOA2).

Kore ve demans: Huntington hastalığı, C9ORF72 gene mutasyonu, Huntington disease-like (HDL) sendromları, SCA17, DRPLA, or chorea acanthocytosis.

Yardımcı incelemeler

En temel olarak Tam kan sayımı, kan şekeri, elektrolitler, serum kalsiyumu, magnezyumu, vitamin B12, paratiroid seviyesi, böbrek, karaciğer ve tiroid fonksiyon testleri.

Gebelik testi yapılmalıdır.

Periferik kanda akantosit bakışı: kore-akantositozis, McLeod sendromu, HDL2 ve pantothenate kinase-associated neurodegeneration (PKAN).

Antideoxyribonuclease B ve antistreptolysin O titreleri, kardit gibi akut romatizmal ateş bulgularının varlığı: Sydenham kore.

Antinükleer antikolar (ANA), antiphospholipid antikolar, paraneoplastik ve otoimmün ensefalit antikoları: Otoimmün inflammatuar kaynaklı koreler.

Serumda bakır, seruloplazmin, 24 saatlik idrarda bakır, kayser Fleische halkası bakışı: Özellikle 40 yaşının altında gelişen hareket bozuklukları (Wilson hastalığı).

Korenin enfeksiyon kökenli olduğunu düşündüren durumlarda: HIV serolojisi, BOS incelemesi ve BOS kültürü ve PCR.

Kranial Manyetik Rezonans (BBT ye tercih edilir) özellikle fokal ve hemikorlerde yapısal lezyonları araştırmak için gereklidir.

Kaudate ve frontal atrofi: HH.

Serebellar atrofi: SCA.

Basal ganglion anormallikleri: Nöroferritinopatiler, koreakan-tositozis, Wilson hastalığı, PKAN, karaciğer hastalıkları, hiperglisemi,

Genetic testler: Herediter koreler.

KORE TEDAVİSİ

Alta yatan hastalığın öncelikli tedavisi önem taşır. Parkinson hastalığında Levodopaya bağlı diskinezilerin tedavisi, Wilson hastalığının tedavisi gibi. Sorumlu ilaçın kesilmesi vb.

Korenin semptomatik tedavisinde dopamin reseptör bloke edici ilaçlar en başta düşünülür.

Tipik nöroleptikler yan etkileri ve tardif sendrom oluşturma potansiyelleri nedeniyle öncelikli olarak düşünülmemelidir.

İkinci kuşak antipsikotikler (atipik nöroleptikler) olan zapon, risperidone, aripiprazol koreyi azaltabilir. Tipik nöroleptiklere nazaran daha güvenilir yan etki profiline sahiptirler (56).

Presinaptik dopamin tüketici ajanlar (presynaptic vesicular monoamine transporter type 2 (VMAT2)): Tetrabenazine, valbenazine ve deutetabenazine özellikle HH'da kore tedavisinde ve diğer kore tedavilerinde birinci basamak olarak tercih edilirler (56).

Kısıtlı veri olmakla birlikte valproic asid, karbamazepin, oxkarbazepin, topiramate,

levetiracetam, gabapentin, bazı hastalarda faydalı olabilir (57,58,59,60,61).

Otoimmün kökenli korelerin tedavisinde, kortikosteroidler, plazmaferez, intravenöz immunoglobulin (IVIG) kullanılır.

Benzodiazepinlerin kullanımı kısıtlıdır ve antikoreik etkileri düşüktür.

Pallidotomi, talamotomi ve derin beyin stimülasyonu (deep brain stimulation) gibi stereotaktik girişimsel yöntemler, kognitif bozukluğu olmayan seçilmiş olgularda denenebilir (62).

MYOKLONUS

Myoklonus, hem epilepsi hem de hareket bozuklukları ile uğraşan nörologların ilgi alanına girer. Her iki hastalık grubunda da ortaya çıkabileceği için ayırımı önemlidir.

Myoklonus, kas veya kas gruplarını içeren hızlı, kısa, şok benzeri hareketler olarak tanımlanır (63). Tüm hiperkinetik hareket bozuklukları arasında myoklonus en hızlı ve en kısa süreli olanıdır. Pozitif myoklonus ve negatif myoklonus olarak iki gruba ayrılır. Ani kas kasılmasından kaynaklandığında "pozitif myoklonus", kısa süreli bir kas tonusu kaybı olduğunda "negatif myoklonus" adını alır (64).

Myoklonus birçok farklı şekilde sınıflandırılabilir. Vücuttaki dağılımına (fokal, segmental, multifokal vb), provoke edici faktörlere göre (refleks, spontan), kaynaklandığı anatomik yapı ve fizyolojine göre (kortikal, subkortikal, spinal, periferik) ve ortaya çıkma şekline göre (istirahat, postural, aksiyonel, ortostatik).

Anatomik ve fizyolojik sınıflama

1. Kortikal myoklonus: En sık ekstremitelerin distalini ve yüzü tutar. Primer kaynak sensörimotor kortektir. Pozitif veya negatif myoklonus şeklinde olabilir. Sıklıkla fokaldır ancak multifokal veya jeneralizede olabilir. Bazen kısmen ritmik tremor benzeri bir aktiviteye neden olup, tremor ile karışabilir. Fokal özellikteki kortikal myoklonus saatler günler haftalarca sürebilir. Bu tabloya epilepsia partialis continua denir. Fokal motor epilepsilerin nadir bir formudur. Stimulus sensitif olabilir (kortikal refleks myoklonus). Veya kas kasılması sırasında ortaya çıkabilir (kortikal aksiyon myoklonus) (65).

2. Subkortikal myoklonus: korteks ve spinal kord arasındaki anatomik yapılardan kaynaklanan myoklonustur. Segmental ve nonsegmental olarak iki farklı türü vardır.

Subkortikal-nonsegmental myoklonus: En önemli özelliği myoklonusun başlangıç bölgesine yakın olan segmentlerin çok ötesinde ortaya çıkmasıdır. En bilinen örnekleri; retiküler refleks myoklonus ve propriospinal myoklonustur. Nöral aksın herhangi bir kısmından başlayan anormal aktivite rostral veya caudal yayılarak, jeneralize myoklonusu oluşturur (65).

Subkortikal segmental myoklonus: Segmental myoklonus, beyin sapının belirli bir segmentinde veya bitişik segmentlerinde üretilir. Bunun sonucu olarakta, vücudun belirli segmentinde veya bitişik bölümlerinde kendini gösterir. Bu myoklonus tipine Palatal myoklonus örnek verilebilir. 1-2 Hz gibi bir ritmik frekansının olması nedeniyle Palatal tremor olarak ta isimlendirilebilir.

3. Spinal myoklonus: Segmental ve propriospinal olarak iki gruba ayrılır.

Spinal segmental myoklonus genellikle alta yatan bir spinal kord lezyonuna bağlı olarak ortaya çıkar. Uyku sırasında da devam edebilir. Bu özelliği ile diğer myoklonus tiplerinden ayrılır. Hasarlanan segmente bağlı myotomu etkiler (65).

Spinal propriospinal myoklonus ise boyun, gövde ve kalçada fleksiyon tarzında istemsiz hareketlere neden olur. Yüzü tutmaması ve stimulustan bağımsız olması ile beyin sapı kaynaklı myoklonuslardan ayrılır. Psikojen kaynaklı olabilir (65).

4. Periferik myoklonus: Pleksus, kök, sinir lezyonu sonucu ortaya çıkan myoklonustur. En iyi örnek hemifasyal spasm dir (65).

Etyolojik olarak myoklonuslar 4 gruba ayrılır.

1. Fizyolojik Myokloniler

Normal sağlıklı bireylerde görülen myoklonilerdir. Uyku sırasında ortaya çıkan myokloniler, anksiyete ve egzersizle tetiklenen

myokloniler bu gruba örnek gösterilebilir.

Uyku sırasında, üç tip myoklonik kasılma görülür.

Parsiyel myoklonik jerkler: genellikle multifokal özellikte ekstremitelerde distallerinde görülür.

Masif myoklonik jerkler: gövdeyi ve ekstremitelerde distallerini etkiler.

Periodik limb movement (PLM, noktürnal myoklonus): ayak ve ayak başparmağının dorsifleksiyonu şeklinde tekrarlayıcı hareketlerdir bazen diz ve kalça fleksiyonunda kapsayabilir (66).

2.Esansiyel Myoklonus (EM)

EM da myoklonus tek semptom olabileceği gibi en belirgin bulgu da olabilir. Hastanın kognitif işlevleri normaldir ve myoklonus hastada önemli bir işlev kaybına neden olmaz.

Sporadik ve herediter olarak 2'ye ayrılır.

Herediter formda en bilinen tipi Myoklonus - Dystonia dır (DYT 11). Çocukluk yaş grubunda başlar. Baş ve kol tutulumu sıktır. Myokloni distoniden daha belirgin olabilir. Ek nörolojik bir bulgu yoktur. İlerleme göstermez (67).

3.Epileptik Myokloniler (epilepsinin veya epileptik bir sendromun parçası olan myoklonilerdir)

A. Epilepsinin parçası olan myokloniler

B. Çocukluk çağı myoklonik epilepsileri

C. Familial cortical myoclonic tremor with epilepsy

4.Sekonder (semptomatik) Myoklonus

A. Progressive myoclonic epilepsy: Unverricht-Lundborg disease (Baltic myoclonus)

B. Depo hastalıkları: Lafora body disease, GM2 gangliosidosis (late infantile, juvenile), Tay-Sachs hastalığı, Gaucher hastalığı (noninfantile neuropathic form), Krabbe hastalığı, Neuronal ceroid lipofuscinosis, Sialidosis (tip 1 ve 2).

C. Spinocerebellar dejenerasyonlar: Progressive myoclonus ataxia (Ramsay-Hunt cerebellar syndrome), Friedreich ataxia, Ataxia-telangiectasia.

D. Basal ganglia dejenerasyonu ile giden hastalıklar: Wilson hastalığı, Torsion dystonia, Pantothenate kinase-associated neurodegeneration (PKAN), Progressive supranükleer palsy, Huntington hastalığı, Parkinson hastalığı, Multisistem atrofi (MSA), Kortikobasal dejenerasyon (KBD), Dentatorubral pallidoluysian atrophy.

E. Demanslar: Creutzfeldt-Jakob hastalığı, Alzheimer hastalığı, Lewy cisimcikli demans, Frontotemporal demans, Rett sendromu.

F. Enfeksiyöz, postenfeksiyöz ve inflamatuvar hastalıklar: Subacute sclerosing panencephalitis (SSPE), Encephalitis lethargica, Arbovirus encephalitis, Herpes simplex encephalitis, Human T-lymphotropic virus 1, Human immunodeficiency virus (HIV), Postinfectious encephalitis, diğer bakteriyel enfeksiyonlar, sıtma, sifiliz, kriptokokkus, Lyme hastalığı, Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML).

G. Metabolik nedenler: Hipertiroidizm, karaciğer yetmezliği, böbrek yetmezliği, diyaliz sendromu, hiponatremi, hipoglisemi, nonketotik hiperglisemi, hipoksi, biotin eksikliği, metabolik alkaloz, vitamin E eksikliği.

I. İlaçlar: Levodopa, psikiyatrik ilaçlar (trisiklik antidepresanlar, selektif serotonin reuptake

inhibitörleri, monoaminoksidaz inhibitörleri, lityum), antibiyotikler (penisilinler, sefalosporinler, kinolonlar), narkotikler, anti-epileptikler, anestetikler, kalp ilaçları (kalsiyum kanal blokörleri, antiaritmikler), ilaç çekilme sendromu (sedatiflerin kesilmesi).

İ.Toksinler: Bizmut, ağır metaller, metil bromid, DDT.

J. Fiziksel hasarlar: Posthipoksik (Lance-Adams sendromu), posttravmatik, ısı çarpması, elektrik çarpması, dekompresyon hastalığı.

K. Fokal santral sinir sistemi hasarı: Poststroke, posttalamotomi, tümör, travma, enfeksiyon, inflamasyon. Periferik sinir sistemi hasarı: Travma, hematoma.

L. Malabsorpsiyon: Çöliak hastalığı, Whipple hastalığı, Eosinophilia-myalgia sendromu.

M. Opsoclonus-myoclonus sendromu: İdyopatik, Paraneoplastik, enfeksiyöz.

N. Exaggerated startle sendromu: herediter ve sporadik

O. Hashimoto ensefalopatisi

P. Diğer multisistem dejenerasyonları: Action myoclonus-reneal failure syndrom, mitokondrial hastalıklar, Allgrove sendromu, DiGeorge sendromu,

Q. Primer yaşlılığın ilerleyici myoklonus.

Myoklonileri olan hastaya yaklaşım.

Myokloni hem hareket bozuklukları hemde epilepsi grubu içerisinde karşımıza çıkabileceği için ilk aşamada myokloninin hangi etyolojik gruba girdiğini ayırt etmek önemlidir

(fizyolojik, esansiyel, epileptik ve semptomatik).

Ayrıntılı anamnez ve nörolojik muayene: Myokloninin ortaya çıkma yaşı, zamanı, stimulus ile tetiklenip tetiklenmediği, tetikleyici faktörler, uykuda kaybolup kaybolmadığı, aile öyküsü, ilaç ve toksin mazuryeti, öz geçmişte tanısı konmuş hastalıklar sorgulanmalıdır.

Nörolojik Muayenede: myokloninin dağılımı ve eşlik eden diğer nörolojik ve sistemik muayene bulguları araştırılmalıdır.

Labratuar incelemeleri

Elektrolitler (kalsiyum, magnezyum dahil), glukoz, karaciğer ve böbrek, tiroid testleri.

Paraneoplastik antikolarlar

Vitamin E seviyesi

Klinik şüphede durumunda ilaç ve toksin taraması (yasadışı madde).

Elektroensefalografi (EEG): Özellikle epileptik sendromlardan kuşku kullanıldığında, iktal ve interiktal aktivite varlığı araştırmak için ve prion hastalığı şüphesinde kullanılır.

Kranial Magnetik Rezonans (KMR): Yer kaplayan oluşum, hastalığa özgü lezyonların ve serebral atrofi patternin saptanmasında kullanılır.

Fokal ve segmental myokloni varlığında spinal MR mutlaka kullanılmalıdır.

Enfeksiyon şüphesi olduğunda; tam kan sayımı, akciğer görüntülemesi, tam idrar tahlili, kan, idrar ve gereklilik halinde beyin

omurilik sıvısı kültürü. Yine sinir sistemi enfeksiyonu, otoimmün santral sinir sistemi hastalığı, prion hastalığı şüphesi varsa beyin omurilik sıvısı incelemesi önerilir.

Klinik nörofizyoloji

Myoklonusun fizyolojik sınıflamasını yapmak ve nöroanatomi lokalizasyonu doğrulamak için klinik nörofizyoloji testleri kullanılır. Aynı zamanda kore, tremor, distoni gibi diğer hareket bozukluklarından myoklonusu ayırmak için klinik nörofizyoloji kullanılır. (6).

EEG: İktal ve interiktal aktivite varlığını gösterir.

Yüzeysel elektromyografi (EMG): Pozitif myoklonusa özgü olan hızlı, kısa süreli kas aktivitesini ve negatif myoklonusta görülen sessiz periyodu gösterebilir.

Kortikal Myoklonus. sensorimotor korteksten fokal deşarj olarak kaynaklanır. EMG deşarj süresi tipik olarak <75 ms'dir ve Dev SEP'ler ve uzun gecikmeli EMG yanıtları (örneğin, C refleksi) kortikal refleks miyoklonusun karakteristiğidir (68).

Kortikal-subkortikal myoklonus: EEG'de jeneralize spike ve dalgalar görülebilir. EMG deşarj süresi < 100 ms'dir. Backaveraged EEG timelocked to EMG'de time-locked korelasyonu tipiktir. Dev sep ve uzun gecikmeli EMG yanıtları (örneğin, C refleksi) görülebilir (69).

Subkortikal-nonsegmental myoklonusta, EEG'de bir özellik saptanmaz. Değişken burst süresi vardır. SEP normaldir. Backaveraged EEG timelocked to EMG'de time-locked korelasyon yoktur. Long latency EMG reflex yanıt; bazı olgularda sese yanıt vardır (70).

Subkortikal-segmente myoklonus: EEG normal. Burst süresi > 100 ms'n. SEP normal. Backaveraged EEG timelocked to EMG'de time-locked korelasyon yoktur. Long latency EMG reflex yanıt; deşikendir (70).

Periferik myoklonusta sadece, EMG'de değişken burst süreleri ve düzensiz periyodik deşarjlar tipiktir (70).

Myoklonusun nadir nedenleri için gerekli incelemeler

Paraneoplastik süreçlerden kuşulanıldığında, tüm vücut taraması (tüm vücut Bilgisayarlı tomografisi, mamografi, gerekirse tüm vücut PET).

Malabsorpsiyon tablosu mevcutsa, whipple ve çöliak hastalığına yönelik incelemeler.

Wilson hastalığı şüphesinde serumda seruloplazmin, bakır ve 24 saatlik idrarda bakır ve Kayser -Fleischer halkası bakışı.

Metabolik hastalıklarda enzim incelemeleri.

Unverricht-Lundborg hastalığı, Lafora body hastalığı gibi hastalıklar için genetik inceleme.

TEDAVİ

Kortikal Myoklonusun birinci basamak tedavisinde; valproate, klonazepam, levetirasetam ve topiramate kullanılır. İkinci seçenek olarak zonisamide seçilebilir (71,72).

Fenitoin, karbamazepin ve lamotriginin kortikal kaynaklı myoklonusu kötüleştirilebileceği unutulmamalıdır (73).

Subkortikal myoklonusta klonazepam, spinal myoklonusta levetiracetam etkili olabilir (73).

Fokal periferik myoklonusta, Botulinum toksin bir tedavi seçeneği olabilir (74).

Myoklonusta derin beyin stimülasyonu (DBS) ile ilgili olarak, en sık bildirilen endikasyon myoklonus- distoni sendromudur. Hedef genellikle hem internal globus pallidus (GPI) hem de talamik çekirdeklerdir (75).

TİK BOZUKLUKLARI

Tik: Aniden gelişen, istemsiz, hızlı nonritmik hareketler (motor tik) ve seslerdir (vokal tikler) , öncesinde içsel dürtü eşlik eder, birey tarafından kısa süre istemli baskılanabilir. Ancak uzun süre baskılanamaz. Stress ile artar konsantrasyon ile azalır (76).

Geçici tik bozukluğu; genellikle çocukluk yaşlarında başlar ve bir yıldan kısa sürer ve kendiliğinden düzeler. Tedavi gerektirmez (77). Bazen yıllar sonra tekrarlayabilir. Uzun süreli tikler Tourette sendromunun bir parçası olabilir.

Motor tikler.

Basit Tikler: Bir veya birbirine komşu birden fazla kası tutan tiklerdir. Göz kırpma, başta jerkler, dil çıkarma, yüz buruşturma şeklinde olabilir. Daha az sıklıkla üst ekstremitenin, omuzun atması şeklinde olabilir.

Kompleks Tikler: İyi koordineli amaçla uygun hareketleri taklit eden hareket patternleridir. Eşyalara dokunma, gözlük, elbiselere tekrar tekrar dokunma şeklindedir.

Özel tipleri vardır; Ekopraksia (başkasının hareketlerini taklit etme) , kopropraxia (müstehten veya sosyal ortama uygun olmayan hareketler yapma).

Vokal tikler.

Basit Vokal tikler: Koklama, boğaz temizleme, burun çekme.

Kompleks Vokal Tikler: Kompulsif heceleme, kelimeler ve kısa ifadeler. Ekolalia (başkasının söylediklerini tekrar etme) , Koprolalia (müstehten veya sosyal ortama uymayan sözler) ve Palilalia (kendi konuşmasının son sözlerini tekrar etme). Tourette sendromu için tipiktir.

Tourette sendromu (Gilles de la Tourette).

Çocukluk çağında ortaya çıkan hareket bozukluğu ve nöro-davranış bozukluklarının birlikte olduğu bir hastalıktır. Tourette sendromunun ayırt edici özelliği, çoklu motor ve vokal (fonik) tiklerin birlikte olmasıdır (78). Psikiyatrik komorbidite sıklıkla (yaklaşık %50-90). Obsesif kompulsif bozukluk (OKB), dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, dürtü kontrol bozukluğu, self-injurious behavior, agresyon, depresyon ve anksiyete bu psikiyatrik bozukluklar içerisinde sayılabilir (79,80).

Fenomenolojik olarak ayırıcı tanı (tik ile karşılanabilecek diğer bozukluklar).

TİK İLE KARIŞAN DİĞER SEMPTOMLAR

Myoklonus: Kas veya kas gruplarını içeren hızlı, kısa, şok benzeri hareketlerdir. Rastgele olması ve çok kısa süreli olması ayırıcı tanıda önemlidir.

Göz kapağı myoklonusu ile giden absans nöbetler çocukluk çağındaki tiklerle karşılanabilir. Nöbet sırasında kısa süreli bilinç kaybı Absans nöbet lehinedir.

Distoni: Anormal hareketlere (sıklıkla tekrarlayıcı belli bir patterni olan), postüre veya her ikisine birden neden olan, sürekli veya aralıklı kas kasılmaları ile karakterize hiperkinetik bir hareket bozukluğudur. Sensöriyel trick varlığı ve aynı patternde tekrarlayan hareketlerin olması ile tikten ayrılır.

Paroksizmal Diskineziler: Paroksizmal saniyelik veya dakikalık ataklardır. Motor komponenti distoni, kore bazen de ballismus

şeklinde olması ayırt edici özelliğidir. Ani hareket, egzersiz tetikleyebilir.

Sterotipik hareketler: İstemli olarak bastırılabilen tekrarlayan, basit hareketlerdir. Örnekler, tekrarlayan çiğneme, sallanma, döndürme veya dokunma hareketlerini içerir. Bunlar tipik olarak infantil otizmli, zihinsel engelli, gelişimsel bozuklukları ve travmatik beyin hasarı olan hastalarda görülür.

Akatizi: İç huzursuzluğun eşlik ettiği yerinde duramama devamlı hareket etme halidir. Sıklıkla antipsikotiklerin, antidepresanların ve antiemetiklerin yan etkisidir.

Obsesif kompulsif bozukluk: Tik bozuklukları ile birlikte görülebilen bir psikiyatrik tablo olduğu içinayırımı zor olabilir. Takıntının (obsesyonun) varlığı ayırıcı tanıda yardımcıdır.

Fonksiyonel Hareket Bozuklukları (Psikojen hareket bozuklukları).

TEDAVİ

Çocukluk çağındaki basit tik bozukluklarını tedavi etmeye gerek yoktur. Tik bozuklukları birlikte olan psikiyatrik tablonun tedavisi tiklerin şiddetini azaltabilir.

Şiddetli olgularda alfa-2 adrenerjik agonistleri ve antipsikotikler birinci basamak tedavilerdir.

Haloperidone, pimozid ve yeni kuşaktan risperidon ve aripirazol en çok tercih edilen antipsikotiklerdir. Basit ağırlı rahatsız edici motor tikler için Botulinum nörotoksin enjeksiyonu kullanılabilir (81).

Tourette sendromu, oral tıbbi tedaviye dirençli ve özürüllük yaratıyorsa Derin Beyin Stimulasyonu (DBS) diğer bir seçenektir (82).

KAYNAKLAR

- Bhatia KP, Bain P, Bajaj N, Elble RJ, Hallett M, Louis ED et al. Tremor Task Force of the International Parkinson and Movement Disorder Society. *Mov Disord.* 2018;33(1):75. Epub 2017 Nov 30.
- Zutt R, van Egmond ME, Elting JW, et al. A novel diagnostic approach to patients with myoclonus. *Nat Rev Neurol* 2015;11:687-97.
- Shaikh AG, Jinnah HA, Tripp RM, et al. Irregularity distinguishes limb tremor in cervical dystonia from essential tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:187-9.
- Schwingenschuh P, Deuschl G. Functional tremor. *Handb Clin Neurol.* 2016;139:229-33.
- Jankovic J, Schwartz KS, Ondo W. Re-Emergent tremor of Parkinson's disease. 1999: 646-50.
- Dirkx MF, Zach H, Bloem BR, et al. The nature of postural tremor in Parkinson disease. *Neurology* 2018;90:e1095-103.
- Zach H, Dirkx M, Bloem BR, et al. The clinical evaluation of Parkinson's tremor. *J Parkinsons Dis* 2015;5:471-4.
- Schneider SA, Edwards MJ, Mir P, Cordivari C, Hooker J, Dickson J et al. Patients with adult-onset dystonic tremor resembling parkinsonian tremor have scans without evidence of dopaminergic deficit (SWEDDs). *Mov Disord.* 2007;22(15):2210.
- Jankovic J, Fahn S. Physiologic and pathologic tremors. Diagnosis, mechanism, and management. *Ann Intern Med.* 1980;93(3):460.
- Haubenberger D, Hallett M. Essential tremor. *N Engl J Med* 2018;378:1802-10.
- Jankovic J. Essential tremor: clinical characteristics. *Neurology* 2000; 54(11 Suppl 4):S21.
- Bain PG, Findley LJ, Britton TC, Rothwell JC, Gresty MA, Thompson PD, Primary writing tremor. *Brain.* 1995;118 (Pt 6):1461.
- Papa SM, Gershanik OS, Orthostatic tremor: an essential tremor variant? *Mov Disord.* 1988;3(2):97.
- Raina GB, Cersosimo MG, Folgar SS, Giugni JC, Calandra C, Paviolo JP. Holmes tremor: Clinical description, lesion localization, and tre-

- atment in a series of 29 cases. *Neurology.* 2016 Mar;86(10):931-8. Epub 2016 Feb 10.
- Saifee TA, Schwingenschuh P, Reilly MM, et al. Tremor in inflammatory neuropathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84:1282-7.
- Defazio G, Gigante AF, Abbruzzese G, et al. Tremor in primary adult-onset dystonia: prevalence and associated clinical features. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84:404-8.
- Karen Frei, Daniel D Truong. Medications used to treat tremors. *J Neurol Science.* 2022 Apr 15;435:120194.
- Wendell Lake, Peter Hedera, Peter Konrad. Deep Brain Stimulation for Treatment of Tremor. *Neurosurg Clin N Am.* 2019 Apr;30(2):147-159. doi: 10.1016/j.nec.2019.01.002.
- Albanese A, Bhatia K, Bressman SB, et al. Phenomenology and classification of dystonia: A consensus update. *Mov Disord* 2013; 28:863.
- Ramos VF, Karp BI, Hallett M. Tricks in dystonia: Ordering the complexity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; 85:987.
- Jankovic J, Fahn S. Dystonic disorders. In: *Parkinson's Disease and Movement Disorders*, 3rd ed, Jankovic J, Tolosa E (Eds), Williams & Wilkins, Baltimore 1998. p.513.
- Frucht L, Perez DL, Callahan J, MacLean J, Song PC, Sharma N, Stephen CD. Functional Dystonia: Differentiation From Primary Dystonia and Multidisciplinary Treatments. *Front Neurol.* 2021 Feb 4;11:605262.
- Maas RPPWM, Wassenberg T, Lin JP, et al. I-Dopa in dystonia: A modern perspective. *Neurology* 2017; 88:1865.
- Ebrahimi-Fakhari D, Saffari A, Westenberger A, Klein C. The evolving spectrum of PRRT2- associated paroxysmal diseases. *Brain* 2015; 138:3476.
- Plant GT, Williams AC, Earl CJ, Marsden CD. Familial paroxysmal dystonia induced by exercise. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984; 47:275.
- Vemula SR, Puschmann A, Xiao J, et al. Role of Gα(olf) in familial and sporadic adult-onset primary dystonia. *Hum Mol Genet* 2013; 22:2510.
- Powis Z, Towne MC, Hagman KDF, et al. Clinical diagnostic exome sequencing in dystonia: Genetic testing challenges for complex conditions. *Clin Genet* 2020; 97:305.
- Kumar KR, Davis RL, Tchan MC, et al. Whole genome sequencing for the genetic diagnosis of heterogenous dystonia phenotypes. *Parkinsonism Relat Disord* 2019;69:111.
- Zech M, Jech R, Boesch S, et al. Monogenic variants in dystonia: an exome-wide sequencing study. *Lancet Neurol* 2020; 19:908.
- Bettina Balint, Niccolò E Mencacci, Enza Maria Valente, Antonio Pisani, John Rothwell, Joseph Jankovic. Dystonia. *Nat Rev Dis Primers.* 2018 Sep 20;4(1):25. doi: 10.1038/s41572-018-0023-6.
- Lumsden DE, Kaminska M, Tomlin S, et al. Medication use in childhood dystonia. *Eur J Paediatr Neurol* 2016;20:625-9.
- Bonouvie LA, Becher JG, Vles JSH, et al. The effect of intrathecal baclofen in dyskinetic cerebral palsy: the IDYS trial. *Ann Neurol* 2019;86(1):79-90.
- Liow, N. Y. et al. Gabapentin can significantly improve dystonia severity and quality of life in children. *Eur. J. Paediatr. Neurol.* 20, 100-107 (2016).
- Hainque, E. et al. A randomized, controlled, double-blind, crossover trial of zonisamide in myoclonus-dystonia. *Neurology* 86, 1729-1735. (2016).
- Jankovic, J. Botulinum toxin: state of the art. *Mov. Disord.* 32, 1131-1138 (2017).
- De Pauw, J. et al. The effectiveness of physiotherapy for cervical dystonia: a systematic literature review. *J. Neurol.* 261, 1857-1865 (2014).
- Erro, R., Tinazzi, M., Morgante, F. & Bhatia, K. P. Non-invasive brain stimulation for dystonia: therapeutic implications. *Eur. J. Neurol.* 24, 1228 (2017).
- Volkman J, Wolters A, Kupsch A, et al. Pallidal deep brain stimulation in patients with primary generalised or segmental dystonia: 5-year follow-up of a randomised trial. *Lancet Neurol* 2012;11:1029-38.
- Stephen Tisch. Deep brain stimulation in dystonia: factors contributing to variability in outcome in short and long term follow-up.

- Current Opin Neurology. 2022 Aug 1;35(4):510-517.
40. Bruggemann N, Kuhn A, Schneider SA, et al. Short- and long-term outcome of chronic pallidal neurostimulation in monogenic isolated dystonia. *Neurology* 2015;84:895-903.
 41. Panov F, Gologorsky Y, Connors G, et al. Deep brain stimulation in DYT1 dystonia: a 10-year experience. *Neurosurgery* 2013;73:86-93.
 42. Saini AG, Hassan I, Sharma K, Muralidharan J, Dhawan S, Saini L et al. Status Dystonicus in Children: A Cross-Sectional Study and Review of Literature. *J Child Neurol*. 2022 May;37(6):441-450.
 43. Allen NM, Lin J-P, Lynch T, et al. Status dystonicus: a practice guide. *Dev Med Child Neurol* 2014;56:105-12.
 44. Lumsden DE, King MD, Allen NM. Status dystonicus in childhood. *Curr Opin Pediatr* 2017;29:674-82.
 45. Termsarasab P. Chorea. *Continuum (Minneapolis Minn)* 2019; 25:1001.
 46. Hensman Moss DJ, Poulter M, Beck J, et al. C9orf72 expansions are the most common genetic cause of Huntington disease phenocopies. *Neurology* 2014; 82:292.
 47. Schneider SA, Walker RH, Bhatia KP. The Huntington's disease-like syndromes: what to consider in patients with a negative Huntington's disease gene test. *Nat Clin Pract Neurol* 2007; 3:517.
 48. Schneider SA, Bird T. Huntington's Disease, Huntington's Disease Look-Alikes, and Benign Hereditary Chorea: What's New? *Mov Disord Clin Pract* 2016; 3:342.
 49. Devos D, Tchofo PJ, Vuillaume I, et al. Clinical features and natural history of neuroferritinopathy caused by the 458dupA FTL mutation. *Brain* 2009; 132:e109.
 50. Devos D, Tchofo PJ, Vuillaume I, et al. Clinical features and natural history of neuroferritinopathy caused by the 458dupA FTL mutation. *Brain* 2009; 132:e109.
 51. Mehta SH, Morgan JC, Sethi KD. Paraneoplastic movement disorders. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2009; 9:285.
 52. Balint B, Vincent A, Meinck HM, et al. Movement disorders with neuronal antibodies: syndromic approach, genetic parallels and pathophysiology. *Brain* 2018; 141:13.
 53. Chung SJ, Im JH, Lee MC, Kim JS. Hemichorea after stroke: clinical-radiological correlation. *J Neurol* 2004; 251:725.
 54. Bordelon YM, Smith M. Movement disorders in pregnancy. *Semin Neurol* 2007; 27:467. 11.Chang CV, Felicio AC, Godeiro Cde O Jr, et al. Chorea-ballism as a manifestation of decompensated type 2 diabetes mellitus. *Am J Med Sci* 2007; 333:175.
 55. Edvardsson B, Persson S. Chorea associated with vitamin B12 deficiency. *Eur J Neurol* 2011; 18:e138.
 56. Bashir H, Jankovic J. Treatment options for chorea. *Expert Rev Neurother* 2018; 18:51.
 57. Lenton RJ, Copti M, Smith RG. Hemiballismus treated with sodium valproate. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1981; 283:17.
 58. Siniscalchi A, Gallelli L, Davoli A, De Sarro G. Efficacy and tolerability of topiramate in vascular generalized chorea. *Ann Pharmacother* 2007; 41:1915.
 59. Driver-Dunckley E, Evidente VG. Hemichorea-hemiballismus may respond to topiramate. *Clin Neuropharmacol* 2005; 28:142.
 60. Gatto EM, Uribe Roca C, Raina G, et al. Vascular hemichorea/hemiballismus and topiramate. *Mov Disord* 2004; 19:836.
 61. Zesiewicz TA, Sullivan KL, Hauser RA, Sanchez-Ramos J. Open-label pilot study of levetiracetam (Keppra) for the treatment of chorea in Huntington's disease. *Mov Disord* 2006; 21:1998.
 62. Edwards TC, Zrinzo L, Limousin P, Foltynie T. Deep brain stimulation in the treatment of chorea. *Mov Disord* 2012; 27:357.
 63. Stanley Fahn JJ, Hallett M. Myoclonus: phenomenology, etiology, physiology, and treatment principles and practice of movement disorders. Edinburgh: Saunders; 2011. p. 447-64.
 64. Stanley Fahn JJ, Hallett M. Principles and practice of movement disorders. Edinburgh: Saunders; 2011.
 65. Espay AJ, Chen R. Myoclonus. *Continuum (Minneapolis Minn)*. 2013;19:1264-86.
 66. Lugaresi E, Cirignotta F, Coccagna G, Montagna P. Nocturnal myoclonus and restless legs syndrome. *Adv Neurol* 1986; 43:295.
 67. Bressman S, Fahn S. Essential myoclonus. *Adv Neurol* 1986; 43:287.
 68. Shibasaki H, Hallett M. Electrophysiological studies of myoclonus. *Muscle Nerve*. 2005;31(2):157.
 69. Caviness JN, Brown P. Myoclonus: current concepts and recent advances. *Lancet Neurol* 2004; 3:598.
 70. Kompolti K, Goetz CG, Boeve BF, Maraganore DM, Ahlskog JE, Marsden CD. Clinical presentation and pharmacological therapy in corticobasal degeneration. *Arch Neurol*. 1998 Jul;55(7):957-61.
 71. Mills K, Mari Z. An update and review of the treatment of myoclonus. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2015 Jan;15(1):512.
 72. Kälviäinen R. Progressive Myoclonus Epilepsies. *Semin Neurol*. 2015 Jun;35(3):293-9.
 73. Espay AJ, Chen R. Myoclonus. *Continuum (Minneapolis Minn)*. 2013 Oct;19(5 Movement Disorders):1264-86.
 74. Jabbari B. History of Botulinum Toxin Treatment in Movement Disorders. *Tremor Other Hyperkinet Mov*. 2016;6:394.
 75. Starr PA. Deep brain stimulation for other tremors, myoclonus, and chorea. *Handb Clin Neurol*. 2013;116:209-15.
 76. Sanger TD, Chen D, Fehlings DL, et al. Definition and classification of hyperkinetic movements in childhood. *Mov Disord* 2010; 25:1538.
 77. Black KJ, Black ER, Greene DJ, Schlaggar BL. Provisional Tic Disorder: What to tell parents when their child first starts ticcing. *F1000Res* 2016; 5:696.
 78. Claudio-Campos K, Stevens D, Koo SW, et al. Is Persistent Motor or Vocal Tic Disorder a Milder Form of Tourette Syndrome? *Mov Disord* 2021; 36:1899.
 79. Hartmann A, Worbe Y, Black KJ. Tourette syndrome research highlights from 2017. *F1000Res*. 2018;7:1122.
 80. Rothenberger A, Roessner V. Psychopharmacotherapy of Obsessive-Compulsive Symptoms within the Framework of Tourette Syndrome. *Curr Neuropharmacol*. 2019;17(8):703-709.
 81. Muneeba Rizwan , Noor Ul Ain Shahid , Noreen Naguit , Rakesh Jakkoju , Sadia Laeeq , Tiba Reghefaoui. Efficacy of Behavioural Intervention, Antipsychotics, and Alpha Agonists in the Treatment of Tics Disorder in Tourette's Syndrome. *Cureus*. 2022 Feb 21;14(2):e22449. doi: 10.7759/cureus.22449.
 82. Alexey A Tomskiy , Anna A Poddubskaya , Anna A Gamaley , Oleg S Zaitsev. Neurosurgical management of Tourette syndrome: A literature review and analysis of a case series treated with deep brain stimulation. *Prog Brain Res*. 2022;272(1):41-72.



Yürüme Bozuklukları

Prof. Dr. Levent Sinan Bir

Yürüme bozukluğu hasta başvurusunda ana yakınma olabileceği gibi hastanın farkında olmadığı düzeyde de olabilir. Yürümenin değerlendirilmesi nörolojik muayenenin ana unsurlarındandır ve rutin olarak gözlenmelidir. Tanısal açıdan önemli bilgiler sağlayabilir, kimi zaman özel bir tanıya yönlendirebilir. Diğer bulgularla birlikte yorumlanır.

Öykü:

Yürüme sorunlarının ele alınışında öykü son derece önemlidir. Başlangıcın nasıl olduğu, statik mi yoksa ilerleyici mi olduğu, epizodik olarak mı görüldüğü, tetikleyen ya da arttıran faktörler bilinmelidir. Düşme öyküsü önemle sorgulanmalı ve düşme riski hesaplanmalıdır. Özellikle akut ve subakut başlayan yürüme bozuklukları bazen sistemik başka bir sorunla ilgili olabilir. Akut başlangıçlı yürüme bozukluklarında yaşlıda kardiyak problemler, çocuklarda ise ilaç intoksikasyonu ilk planda irdelenmelidir. Subakut başlangıçlı yürüme sorunlarında ise hipotiroidizm ve paraneoplastik süreçler akılda tutulmalıdır. Özgeçmiş öyküsü detaylı sorgulanmalı ve kullanılan ilaçlar bilinmelidir.

Bakı:

İlk etapta rahat yürüyebileceği, kaygan ya da fazla engelli, pürüzlü olmayan yüzeyde gözlem önerilir. Çıplak ayakla yürüme yerine rahat ayakkabılar giymesi tercih edilir. Hastanın 7-10 metrelik tercihen açık bir alanda, hekime gözlemi önden, arkadan ve her iki yandan yapabilme olanağı sağlayacak, en azından hastanın ortadan rahat dönebileceği minimum 4 metrelik genişliğe sahip bir koridorda yürütmesi istenir. Gözlemlenen yürüyüş bozukluğu türüne göre koşullar zorlanabilir, dual tasklar gerçekleştirilerek yürüme ve bilişsel işlevler arasındaki ilişki irdelenebilir.

Günümüzde yürüyüşü nesnel bir biçimde farklı açılardan kayıtlayabilecek ve analiz edebilecek sistemler ve laboratuvarlar bulunmakla birlikte pek çok merkezde bu olanaklar bulunmamaktadır. Ancak en azından çeşitli ölçütlerin kullanımı ve video kaydı hastanın daha sonraki takiplerinde gidişatı belirlemek ve tedaviye/rehabilitasyona yanıtı belirlemede fayda sağlayabilir.

Yürüme bozuklukları ile ilgili olarak muayenede özellikle değerlendirilmesi önerilen özellikler	
Gözlenen / test	Değerlendirilen
Kollarını kavuşturarak sandalyeden ayağa kalkma	Genel postural kontrol Harekete başlamada inisiyatif Kalça ve diz ekstansörlerinin gücü
Ayakta durma kapasitesi Destek tabanına bakılması Ayaklar bitişik şekilde durabilme; Romberg testi Tandem ayakta durma (30 s.) Tek ayak üzerinde durma (5 s.)	Postural kontrol Denge Motor güç Vestibüler işlev Propriosepsiyon duygusu
Postural yanıt için uyarı Geri çekme ve öne itme testleri	Postural refleks
Fukuda testi	Vestibüler fonksiyon
Doğal yürüme Harekete başlama? Postür ve denge korunuyor mu? İtilme var mı? Kolların assosiyasyon hareketleri Adım genişliği? Adım uzunluğu? Adımların kararlılığı? Ritim? Hız? İstemsiz hareket?	Tüm komponentler Anormal yürüyüş paterninin tespiti

Yürüme bozuklukları ile ilgili olarak muayenede özellikle değerlendirilmesi önerilen özellikler	
Gözlenen / test	Değerlendirilen
Dönme	Tüm komponentler Ataksi ve donmayı açığa çıkarır Düşme riski hakkında bilgi verir.
Yürürken başka bir bilişsel işlevi ya da hareketi yapma	Günlük yaşamda düşme riski Kognisyon
Gereken olgularda yardımcı cihazla yürüme	Fonksiyonellik

Ölçekler; değerlendirmenin standardizasyonu, tanıya yönlendirme, tedavinin değerlendirilmesi ve araştırmalar açısından faydalı olmakla birlikte, zaman alması, yaygınlaşmaması, her birinin her hekim tarafından biliniyor ya da kullanılıyor olmaması ve hastalığa mı yoksa yürüme bozukluğuna mı yönelik hangi ölçeğin kullanılması gerektiği konusunda fikir birliği olmaması nedeni ile klinik pratikte pek kullanılmamaktadırlar.

Semikantitatif değerlendirmelerden biri olan "get up and go" (kalk ve yürü) testinde hastadan sandalyeden kalkıp 3 m yürümesi dönmesi ve geri gelmesi istenir. Normal bireyler testi 10 sn. altındaki değerler ile tamamlayabilirler. Test 30 sn'den uzun süre alıyorsa günlük yaşam aktiviteleri adına bağımlılıktan rahatlıkla bahsedilebilir. Performans,

1. Normal
2. Çok hafif anormallik
3. İlimli anormallik
4. Orta düzeyde anormallik
5. Belirgin anormallik biçiminde derecelendirilebilir.

Basit bir değerlendirme yöntemi olmakla birlikte araştırmalarda 3 puan ve üzerindeki hastaların yüksek düşme riskine sahip oldukları, daha kompleks fonksiyonel skala ve indekslerle (Barthel gibi) bu testin güçlü korelasyon gösterdiği saptanmıştır.

Sınıflandırma: Yürüme bozukluklarının çok sayıda sınıflandırması vardır. Sınıflandırmalardan her biri, lokalizasyonu, mekanizmayı, yürüyüş bozukluğu paternini ya da fenomenolojiyi ön planda tutabilmektedir, ancak tüm sınıflandırmalarda ortak ya da kesişen yönler bulunmaktadır.

Nutt ve Horak tarafından oluşturulmuş hiyerarşik sınıflandırmaya göre yürüme bozuklukları 3 ana grupta toplanır. Bu sınıflamada lokalizasyon ve mekanizma ön plana çıkmaktadır.

A. Alt düzey yürüme bozuklukları:

1. **Spinal lokomotor ve beyin sapı postural sinerjilerle ilgili**
 - a. Sinerji eksikliği
 - b. Sinerjilerin uzaysal organizasyonundaki bozukluklar
 - c. Yüksek lezyonlarla sinerjilerin disinhibisyonu
2. **Duyusal girdilerle ilgili**
 - a. Akut vestibüler olaylarla oluşan ataksiler
 - b. Duyusal ataksiler
 - c. Görsel nedenlerle olan bozukluklar
3. **Motor**
 - a. Distal kas güçsüzlüğü
 - b. Proksimal kas güçsüzlüğü

B. Orta Düzey yürüme bozuklukları:

1. Orientasyon ve algılama bozuklukları

- a. Duyusal bilgiyi uzaysal konumla bütünleştiren yapılarla ilgili
 - Merkezi vestibüler lezyonlar (beyin sapı, talamus)
 - Parietal lezyonlar
- b. Uzaysal bilgiyi inkarı
 - Talamik astazi
 - Putaminal astazi
 - Progresif supranükleer paralizi
 - Nondominant parietal lezyonlar

2. Lokomasyon ve postural kontrol için gerekli güçlerin modülasyonu

- a. Bazal ganglia lezyonları
- b. Serebellar lezyonlar
- c. Kortikospinal lezyonlar

C. Üst Düzey yürüme bozuklukları:

1. Yürüme ve denge ile ilgili spinal ve beyin sapı sinerjilerinin seçilmesi ve koordinasyonundaki bozukluklar

- a. İstemli hareketler ve postural reflekslerin koordinasyonundaki bozukluk (Frontal lezyonlar)
- b. Alt düzey postural ve yürüme sinerjilerinin inhibisyon ve ekzitasyonundaki bozukluklar
 - Deserebre postur
 - Frontal, subkortikal ve bazal ganglia lezyonlarındaki donmalar
- c. Postural sinerjilerin değişen durumlara uyumundaki bozukluk
 - İleri evre Parkinson Hastalığı
 - Deneyimleri kullanma yeteneğinin bozulduğu serebellar sendromlar
- d. Uygun olmayan postural sinerjiler

2. Kişinin değişen durum ve görevlere uyumunu etkileyen dikkat ve içgörü bozuklukları

- a. Dikkat bozukluğu
- b. Bozulmuş içgörü

Aynı otörler, yürüme bozukluğunu paternlere göre;

1. Ataksik yürüme (Bir yöne sapma ya da yön egemenliği olmaksızın sapmalar)
2. Stiff-rigid yürüme
3. Güçsüzlük ile yürüme bozukluğu
4. Donma ile birlikte yürüme bozukluğu
5. Adım aralığında değişikliklerle yürüme bozuklukları
6. Çekingin yürüme
7. Garip ("bizarre") paternlerle karakterize yürüme bozuklukları biçiminde sınıflandırmışlardır.

- Stepajik yürüme
- Çekingen yürüme
- Propulsif ya da retropulsif yürüme
- Ataksik yürüme
- Astazi
- Waddling yürüme
- Distonik yürüme
- Koreik yürüme
- Antaljik yürüme
- Vertijinöz yürüme
- Psikojenik yürüme

Patenerler aslında temel sorunun nasıl kompanze edildiği ve ortaya nasıl bir görüntünün çıktığı ile ilgilidir.

Fenomenolojik sınıflandırmalar ise; yürüme bozukluğuna neden olan fenomen ile birlikte klinik tutulumun niteliği hakkında bilgi verir; yürüyüş bozukluğunun niteliğini ortaya koyarak tanımlayıcı olduğu kadar, etyoloji ve anatomik lokalizasyonu da harmanlar. Bu sınıflandırmada; antaljik, paretik ve hipotonik, spastik, vestibüler, serebellar ataksik, duyuusal ataksik, diskinetik, hipokinetik rijid, aşırı dikkatli çekingen yürüme ve üst düzey yürüme bozukluğu gibi alt gruplar bulunmaktadır.

Yürüme tipi	Temel özellikler	Birlikte olabilen bulgular
Antaljik	Topallama, ekstremiteler üzerinde duruş süresi kısalmır	Ağrı, hareket kısıtlılığı
Paretik	Stepaj, düşük ayak, ördekvari yürüme	2. Motor n. bulguları
Spastik	Oraklama, ayak sürüme	Piramidal bulgular
Vestibüler	Bir tarafa sapma, bilateral ise aşırı salınım	
Serebellar ataksi	Geniş tabanlı, dengesiz, yönlenimi ve uzunluğu değişken, kararsız adımlama	Ekstremiteler ataksisi
Duyusal ataksik	Dengesiz, görsel, işitsel ipuçları önemli	Derin duyu bozukluğu
Diskinetik	İstemsiz hareketler	
Hipokinetik rijid	Kısa adımlar, ayak sürüme, donma, düşme	Parkinsonizm
Üst düzey	Denge bozukluğu, düşme, donma, başlama tereddütü, apraksi	Frontal bulgular, depresyon

Vestibüler bozukluklarda yürüme:

İster periferik ister santral olsun bir yöne itilme ve kayma vardır. Unilateral vestibüler patolojilerde sağa ya da sola itilme görülür. Bilateral vestibülopatilerde öne ve arkaya da salınma gözlenmektedir. Bu nedenle sarhoşvari yürüyüş olarak nitelendirilebilir. Hızlı yürüme istendiğinde daha başarılıdır. Karanlıkta ve pürüzlü yüzeylerde daha belirgin bozukluk vardır. Hafif geniş adımlarla dikkatli yürürler. Akut başlangıçlı ise hemen daima vertigo ve nistagmus görülür. Santral tutulumu örnek olarak medial tegmental pontin inme verilebilir. Dorsolateral pontin/ dorsal meduller patolojiler ataksi ve kontralateral başka bulgulara da yol açar. Kırmızı nükleus civarı lezyonlar, pedinkülopontin nükleus lezyonları izole dengesizlik ortaya çıkarabilir.

Serebellar kaynaklı ataksik yürüme:

Ataksik yürüme temel özelliktir. Serebellar vermiş tutulmuş her iki yöne, serebellar hemisferik tutulum ise bir yöne sapma yaratır. Ancak bu durum sadece denge bozukluğunu tanımlar. Ataksik yürüyüş sadece dengesizlik ögesi içermez. Adım yönlerinin karışması ve istikrarsız sapsmaları, adım genişliğinin ve uzunluğunun düzensizliği sözkonusudur. Tek başına gövde ve yürüme ataksisi özellikle rostral (anterior lob) tutulmasını tanımlar. Tipik örneği kronik alkolizmdir. Alt ekstremitelerde silik ataksi saptanabilir. Kaudal vermiş (flokülönödüler ve posterior lob) tutulumunda aksiyal dengesizlik ve sendeleyen yürüyüş ön plandadır. Örn: Medulloblastoma Sınırlı vermiş patolojileri ipsilateral / kontralateral/öne-arkaya itilme ya da retropulsiyon biçiminde izole denge problemi ortaya çıkarabilir. Hemisferik tutulum varsa ekstremiteler ataksisi ortaya çıkar. Saf hemisferik patolojiler de ataksik yürüyüş ortaya çıkarmadan bir yöne hafif kaymaya neden olabilirler. Panserebellar tutulumda tümünü görmek mümkündür.

Duyusal ataksilerde yürüme:

Görsel işitsel ipuçları önem kazanır ve propriosepsiyon duyusundaki kaybı telafi eder. Yürüme yüksek adımlı ve gürültü

olabilir. Gözler kapandığında ataksi belirginleşir.

Katı Yürüme:

Katı yürümede gövde ve bacaklarda katılık nedeni ile yürümede yumuşak acıklık kaybolmuştur. Ayakları sürüme (shuffling), bipedal basma sürecinde uzama, adımlama ritminde bozulma, adım aralığında daralma, adım uzunluğunda kısalma görülebilir. Bu özellikler simetrik/asimetrik olabilir. Kalça hiperaddüksiyonu ve/veya makaslama, salınım sırasında sirkumdüksiyon, salınım sırasında plantar fleksiyon, azalmış diz fleksiyonu görülebilir.

Bradikinezi varlığında; düşük yürüme hızı, kısa adımlar, kol hareketlerinin az eşlik edişi, kısa adımlama ve yürümeyi başlatmada zorluk görülür. Bu özellikler de simetrik ya da asimetrik olabilir.

Diskinezi varlığında; Yürürken kore, distoni, myoklonus gibi diskineziler eşlik eder ve yürüyüş aksamaya uğrar. Emniyeti arttırmaya veya ağrıyı azaltmaya yönelik telafi edici hareketler ya da duraksamalar görülebilir.

Paretik yürüyüş:

Simetrik/asimetrik olabilir. Düşük ayak ya da salınım fazında dizin fazlaca yukarı çekilmesi, yerden zayıf kaldırma, bir ya da iki ayağın yerde sürünmesi abartılı pelvik eğilme veya salınma, dizin hiper ekstansiyonu veya kitlenmesi, kısa adımlar söz konusu olabilir. Miyopatilerdeki yürüyüş sıkça 'ördekvari' olarak nitelenmektedir.

Hemiparezi varlığında; Kalça, diz ve bilek fleksiyonunda güçlük, paretik alt ekstremitenin ayağın yere sürütmesinin önüne geçebilmek için genellikle kalçadan dışa eğilimli olarak salınımı, bacağın ekstansiyondaki katı postürünü korurken bir yarım daire çizerek ayağın yere basışı tanımlayıcı özelliklerdir. Bu çabaya rağmen ayak yere zaman zaman sürter ve sıklıkla ayakbabilirin topuk kısmı ve dış yanları erken yıpranır. Gövde oraklama sırasında hafif-

çe ters yöne sallanırken, güçsüz kol düşük genlikle salınır ve omuzda addüksiyon, dirsekte ve bilekte fleksiyon postürü izlenebilir. Kolun sallanmasının azalması üst motor nöron tutulumunun en erken bulgusu olabilir.

Epizodik yürüme bozuklukları:

Hekimin gözlemlene şansı düşüktür. Düşme riski yüksektir. Patofizyolojisi en az bilinenler arasında yer alır. Sıklıkla ekstrapiramidal ya da frontal lob etkilenimi kaynaklıdır. Epizodik ataksiler (primer ya da sekonder), vestibüler kaynaklı bozukluklar, vasküler hastalıklara, demiyelinizan hastalıklara bağlı olarak da gelişebilir. Psikojenik kökenli olabilir, düşme korkusu ve güvensizlik nedeni ile de görülebilir.

Donmalar:

Genelde 30 sn. gibi kısa sürelerle görülür. Harekete başlayamama ya da sürdürmemeye (küçük adımlar-tremor-akinezi) biçiminde olabilir. Harekete başlama, dönme ve stressle tetiklenir. Ayak yere yapışmış hissi uyandırır. Engeli aktif olarak aşmaya çalışınca ayaklarda tremor gözlenebilir. Motor, duysal ve zihinsel manevralarla atlatılabilir. Habitüasyon olabilir. PD, PSP, vasküler parkinsonizm ve üst düzey yürüme bozukluklarında görülebilir. İzole donma fenomeni genellikle gelecek yıllarda gelişecek progresif supranükleer paralizisi ile ilintilendirilmektedir.

Çekingen Yürüme:

İleri yaşta sağlıklı bireylerde görülebilmektedir. Bu nedenle fizyolojik savunma mekanizması olarak tanımlayanlar vardır. Bazı otörlere göre ise özellikle iskemik gliotik lezyonların etkisi vardır. Sınırdan bir durum olarak kabul edilebilir. Hafif genişlemiş dayanma alanı, adım uzunluğunda kısılma, yavaşlama ve dönmelerin bloklaşması söz konusudur. Yürümeye başlamada tereddüt, ayakta yapışma sürüme ya da donmalar yoktur. Yürüme sanki kaygan bir yüzeyde yürüyen, dengesini kaybetmekten korkan bir kişinin yürümesini andırabilir. Klinik olarak, yaşlılarda, özellikle frontal atrofi görülen olgularda, ya da subkortikal beyaz cevherin diffüz tutuluşlarında ya da üst düzey diğer yürüme bozuklukları gelişmeden önce, bir öncül belirti olarak ortaya çıkmaktadır.

Üst düzey yürüme bozuklukları:

Başlıca sorun alanları aşağıdaki gibi sıralanabilir:

- Anormal duyu integrasyonu
- Otomatik beyin sapı ve spinal motor programların seçimi, kabulünde ve uygulanmasında aksaklıklar
- Destek yüzeyinin durumu, uzayda vücut pozisyonu algısı, çevre değişiklikleri ve kişinin niyetine göre değişmesi gereken postural ve lokomotor sinerjilerin seçimi ve eşgüdümünü sağlayan sensorimotor integrasyonda bozukluk
- Duyusal ve motor ihmali
- Dikkat, içgörü ve diğer bilişsel bozuklukların yürümeye etkisi

Üst düzey yürüme bozukluklarından daima korteks sorumlu değildir. Subkortikal bağlantıların lezyonları sonucu da yukarıdaki sorunlar doğabilir ve üst düzey yürüme bozukluğu ortaya çıkabilir. Değişik klinik tablolarla, farklı kombinasyonlarla, farklı yürüme bozukluğu paternleriyle karşımıza çıkabilir. Özellikle ataksi ve parkinsonien nitelikler iç içe bulunur. Sorunun ağırlığı geniş bir yelpazedir. Nedenleri de çok sayıdadır. Bu yüzden literatürde farklı adlarla anılan pek çok terimi içerir: Dikkatli yürüme, subkortikal dengesizlik, frontal ataksi, yürüme apraksisi, yürümeyi başlatma bozukluğu (gait ignition failure), frontal yürüme bozukluğu, psikojen yürüme bozukluğu... Kullandığımız bu farklı terimlerle ba-

zen sendromunun nedenine ve/veya lokalizasyonuna, bazen etyolojik faktöre, bazen klinik tabloya veya tablonun ağırlığına vurgu yapıyoruz. Dik baş postürü, kolların aşırı sallanması, dual taskların yerine getirilememesi, konuşması gerekirse yürümede duraksama ve düşme eğilimi sıkça gözlenir.

Üst düzey yürüme bozukluğunun önemli bir hasta grubu demans olgularıdır. Yürüme bozukluğu demans gelişiminde öngörücü bir belirteç olabilir. Bu olgular demans açısından takip edilmelidir. Bilişsel bozukluğu olan hastalarda yürüme alanındaki özelliklerinin ve sorunlarının farkındalığı önemlidir! Önlem alınması ve düşme riskini azaltılabilir. Montero ve ark. özellikle ikili görev sırasında hafif bilişsel bozukluklu olgularda yürüme hızında yavaşlama saptanmış, yürütücü işlevler ve çalışma belleğindeki gerileme ile ilişkilendirmişlerdir. İlimli bilişsel bozukluk gelişen olgularda anormal yürüme ve ikili görevde yürüyüş değişikliklerinin varlığında demansa dönüşüm riskinin daha yüksek olduğu saptanmıştır. Yürüme ve bilişsel işlevler resiprokal olarak etkileşirler. Birinin rehabilitasyonu ya da tedavisi diğerini olumlu yönde etkileyebilir. Alzheimer Hastalığında erken evrede aşırı dikkatli yürüyüş paterni görülebilir. İleri evreye kadar statik stabilite korunabilir. (Somatosensoriel kompanzasyon daha güçlüdür, görme yetisinden sonra bozulur.) Duyusal girdileri arttırmak ve bilgi akışını güçlendirerek postural kontrolü sağlamak için salınımlar artar. Ancak dinamik instabilite giderek kötüleşir. Daha ileri evrelerde rijidite, bradikinezi görülebilir. Rijidite paratonik tiptedir. Yürüme apraksik hale gelebilir. Bu iki özellik PH'nın çok ileri dönemine kadar atıptır. İleri dönemde üst düzey yürüme bozukluğunun diğer özellikleri belirginleşir. Ayak sürüme, başlama ve dönme sorunları ve donmalar eklenir. Demansın ağırlığı ile yürüme hızı arasında anlamlı bağlantı mevcuttur.

Psikojen yürüme bozuklukları:

Hareket bozuklukları kliniğine başvuran hastaların % 3-4 ünü oluşturmaktadır. Psikojen hareket bozuklukları içerisinde ilk sırada yer alır. Tanıda sadece psikiyatrik bir hastalık öyküsüne ya da yürüme bozukluğu etyolojisinin saptanmamasına göre değil, elde edilen bulgulara göre şekillendirilmelidir. Lempert ve ark. 7 temel patern tanımlamıştır:

- Tek taraflı bacak güçsüzlüğü ve bacağın arkada sanki bir yabancı cisim gibi sürüklenmesi
- Aşırı yavaşlık
- Doktora doğru veya geriye düşme
- Buz üzerinde yürüme
- Daha fazla enerji ve güç isteyen ekonomik olmayan duruşlar
- Ani diz bükülmesi (Hungtington Hastalığı ve nöroakantositozda da görülebileceği unutulmamalıdır!)
- Pseudoataksi, farklı yönlere sendeleme

KAYNAKLAR

1. Bir LS Yürüme bozuklukları-Klinik Görsel Değerlendirme. 45.Ulusal Nöroloji Kongresi; 2009 Nov 10-15; Antalya, Türkiye
2. Bir LS. Bilişsel Bozukluklar, Dejeneratif Demanslar ve Yürüme. Yürüme ve Denge Bozuklukları Çalışma Grubu Kursu; 2015.
3. Bir LS. Bilişsel Bozukluklar, Dejeneratif Demanslar ve Yürüme. Yürüme ve Denge Bozuklukları Çalışma Grubu Kursu; 2021.
4. TND Yürüme ve Denge Bozuklukları Çalışma Grubu. Sarıca Y, editor. Postür Denge ve Yürüme Bozuklukları. Ankara: Güneş Tıp Yayınevi; 2008
5. TND Yürüme ve Denge Bozuklukları Çalışma Grubu. Sarıca Y, Beyazova M, editors. Postür Denge ve Yürüme Bozuklukları. Ankara: Güneş Tıp Yayınevi; 2015



Ataksiler

Prof. Dr. Ayşegül Gündüz

Ataksi nedir?

- Koordinasyon ve/veya dengenin bozulduğu sendromdur (1,2).
- Heterojen bir grup hastalığı içerir.

Ataksi, genellikle

1. Serebellum veya bağlantıları ile ilgili ve/veya
2. Serebelluma duyuşal girdiler ile ilgili olarak ortaya çıkar.

Serebellar ataksilerde klinik belirti ve bulgular:

- Yürüme, uzuv hareketleri, konuşma veya yutma işlevlerini etkileyebilir.
 - Uzuv hareketleri ve yazma gibi ince motor işlevlerde bozulma klinik tablonun bir parçası olabilir (1). Bunun nedeni **koordinasyon bozukluğu**, tremor ve hipotonidir. Hastalar, hareketi doğru bir şekilde yapabilmek için daha yavaş hareket ederler. Bu bulgular, serebellar hemisfer (neosebellar) lezyonlara bağlı gelişir ve lezyonun ipsilateralindedir. Özellikle akut serebellar bozukluklar, hipotoniye neden olabilir.

Uzuv koordinasyon muayenesinde, üst ekstremitelerde hastadan parmak-burun testi ya da parmak-parmak testi yapması istenebilir. Parmak burun testinde hasta işaret parmağıyla kendi burnunun ucuna dokunur. Parmak-parmak testinde hasta işaret parmağının ucuyla hekimin işaret parmağının ucuna dokunur. Bu sırada, hekim kendi işaret parmağının derinliğini değiştirir. Hızlı alternan testlerde, hasta bir elini sabit tutarak diğer eliyle tekrarlayan pronasyon ve supinasyon hareketleri yapar. Alt ekstremitelerde diz topuk testi yapılır. Bu muayeneler esnasında dismetri, disdiadokokinezi, aksiyon tremoru ve intansiyonel tremor araştırılır. Aksiyon tremoru, göğüs hizasında her iki işaret parmağı birbirine karşı hareket ettirilerek de muayene edilebilir. Uzuv koordinasyonunda son muayene yöntemi, 'rebound'dur. Dirsek seviyesinde dirence karşı güçlü bir fleksiyon yapılır ve hastanın yüzüne vurmadan fleksiyon hareketini sonlandırıp sonlandırmayacağı test edilir.

- Hastalar, yürüme güçlüğü veya dengesizlik yaşayabilir. Başlangıçta dönme gibi eylemler sırasında güvensizlik hissi şeklinde olabilir. Dengesizlik aşikâr hale gelmeden önce bisiklete binme, kayak yapma gibi öğrenilmiş eylemlerde beceriksizlik ortaya çıkabilir (3). **Yürüyüş ataksisi** genellikle vestibuloserebellar lezyonlara veya spinoserebellar lezyonlara (vermis) bağlı olur.
- Serebellumdaki orta hat lezyonları (vermis), **gövde ataksisi** ve beraberinde baş ve gövdede tremor ya da titubasyon adı verilen osilatuar hareketlere neden olabilir.

Yürüyüş ve denge muayenesinde, başlangıçta ayaklar yan yana getirilebilir ama vücutta yanlara doğru salınımlar olur. Hastalık ağırlaştıkça ayaklar zeminde yan yana getirilemez. Yürüyüş esnasında ayak aralıkları açık olur, sendelemeler görülür. Tandem yürüyüş yapılamaz. Gövde ataksisi ağır olduğunda otururken destek gerekir.

- Yutma kaslarının uyumlu kasılmaması **disfajiye** neden olur.
- Ses hacmi, ses perdesi veya dil hareketlerini kontrol edememe nedeniyle **dizartri** oluşur.

Konuşma muayenesinde, spontan konuşma ve standart cümleleri tekrar ederken hasta dinlenir. Konuşma yavaştır, peltektir, gereksiz duraklamalar vardır, olması gereken duraklamalar yoktur. İkinci bir serebellar dizartri tipi, 'scanning' dizartri (robotik dizartri) adını alır. Ses perdesinin ve nefesin kontrolü uygun değildir.

- Göze ait çeşitli belirti ve bulgular ortaya çıkabilir. Örneğin, osilasyonlara bağlı bulanık görme olabilir.

Okulomotor muayenede, fiksasyon bozukluğu, izleme ve sakkadik göz hareketlerinde bozukluklar görülebilir (Tablo 1). **Kare dalga sıçramalar**, serebellar hastalıklarda görülür, ancak özgül değildir. Bakış ile tetiklenen nistagmus, serebellar hastalıklarda genellikle görülür. 'Downbeat (aşağı vuran)' nistagmusta hızlı faz aşağıya doğrudur, aşağıya veya yanlara bakışta belirgin hale gelir. Arnold-Chiari malformasyonunda görülmesi tipiktir. 'Upbeat (yukarı vuran)' nistagmus anterior vermis lezyonlarında görülür. Serebellar lezyonlarda, vestibulo-oküler refleks supresyonu kaybolur (2). Tablo 2'de nistagmus klinik özellikleri ve başlıca tipleri sunulmuştur.

- Serebellar kognitif etkilenmede yürütücü işlevlerde bozulma, davranış değişiklikleri ve görsel-uzamsal bozukluklar görülebilir (2).

Tablo 1. Serebellar etkilenmeye bağlı okulomotor bulgular

Bakış ile uyarılan nistagmus	Multipl sistem atrofi
Okulomotor apraksi	Ataksi telenjektazi, ataksi telenjektazi benzeri hastalık, okulomotor apraksi ataksi
Supranükleer bakış parezisi	Progresif supranükleer felç, Niemann Pick tip C, anti Iglon 5 antikoru, Prion hastalığı, Whipple hastalığı
Kare dalga sıçramalar	Progresif supranükleer felç, Multipl sistem atrofi

Duyusal ataksilerde klinik bulgular:

Bu hastalarda periferik sinirlere ait diğer bulgular olur. Hastalar, ayağını yere bastığında ayağının altında pamuk varmış gibi hissettiğini belirtebilirler, merdiven çıkarken basamaklara dikkatlice bakmaları gerekir ve yürürken adımlarını yukarıdan atmaya çalışırlar. Periferik kökenli afferent girdi kaybına bağlı ataksilerde en belirleyici özellik görsel girdilere bağlılıktır. Göz hareket bozuklukları ve konuşma bozuklukları gözlenmez. Nörolojik muayenede propriosepsiyon kaybı görülür.

1. Bazı etiyolojilerde, her iki ataksi tipi birlikte gözlenir.

Diğer nörolojik ve sistemik bulgular

Ataksi ile başvuran hastada, öykü ve muayenede dikkat edilmesi gereken bulgular ataksinin tipinin (serebellar ya da duyuşal) yanı sıra nörolojik ve sistemik muayenede eşlik eden başka bulgu olup olmadığıdır.

Ataksi, serebellum bağlantılarından kaynaklandığında etkilene beyin sapında ise bu bulgulara kranial sinir bozuklukları ve uzun traktus bulguları eşlik edebilir.

Serebellum dışı diğer nörolojik muayene bulguları içinde kognitif yıkım, görme kaybı, nöbet, piramidal bulgular, bradikinezi, rijidite, otonom bulgular gibi bulgular özel olarak irdelenmelidir. Bu bulguların varlığı etioloji açısından ipucu sağlayabilir (Tablo 3).

Tablo 2. Nistagmus: klinik özellikleri ve başlıca tipleri

Nistagmus nedir?	
Ritmik, bifazik, istemsiz oküler osilasyon Bir fazı veya iki fazı da yavaş olabilir Yavaş fazı: başlatıcı; hızlı fazı: düzeltici Tipleri: (A) pandüler vs sıçrayıcı; (B) horizontal vs vertikal Nedenleri: vestibüler organ, vestibüler sinir, beyinsapı, serebellum veya izleme hareketlerinin serebrumdaki merkezlerinin lezyonlarında	
Nistagmus değerlendirilirken şunlara dikkat edilir:	
Primer pozisyonda var mı? Bakış ile mi tetikleniyor? Binoküler ve konjuge mi? Latent komponent var mı? (Bir göz kapatılınca şiddeti artıyor mu) Torsiyon hareketi var mı? Yönü spontan olarak değişiyor mu? (periordik alternan vs rebound) '0' noktası var mı? Baş hareketinden etkileniyor mu? (spasmus nutans) Optokinetik stimülasyonun etkisi nedir? Başka ritmik hareket var mı?	
Başlıca nistagmus tipleri	Nedenleri
'downbeat' nistagmus	Servikomedüller bileşke (flokulus)
Periyodik alternan nistagmus	Servikomedüller bileşke
'upbeat' nistagmus	Pontomezensefalik bileşke Pontomedüller bileşke
Pendüler nistagmus	Derin serebellar nistagmus
Rebound nistagmus	Serebellum
Brun nistagmus	Merkezi vestibüler sistem
Sıçrayıcı torsiyonel nistagmus	Merkezi vestibüler sistem
Pendüler torsiyonel nistagmus	Medulla

Sistemik bulgulardan retina etkilenimi, hepatomegali, splenomegali, kardiyak aritmi veya kardiyomiyopati varlığı ayırıcı tanıda yol gösterici olabileceğinden özel olarak araştırılmalıdır (Tablo 4) (4).

Ataksisi olan hastanın değerlendirilmesi

Ataksinin altında yatan etiyojiler oldukça çeşitli olabilir. Başlangıç yaşı ve hastalığın seyri, tanı sürecine rehberlik edebilir ve altta yatan etiyojinin belirlenmesine yardımcı olabilir (5,6). Hasta değerlendirilirken şu özelliklere dikkat edilmelidir (1):

1. Öykü ve muayene ile ataksi tipi (serebellar ve/veya duyuşal)
2. Diğer nörolojik bulgular ve sistemik bulgular
3. Başlangıç yaşı

4. Hastalığın seyri
5. Aile öyküsü

Tablo 3. Çeşitli etiyojilere bağlı ataksilerde serebellum dışı nörolojik bulgular

Diğer nörolojik bulgular	Hastalık
Papilödem	Posteriyör fossa tümörleri
Optik atrofi, retinopati	FRDA, AVED, Mitokondriyal, SCA 7
INO	MS, SCA 1, SCA 2, SCA3 SCA7
Bakış parezisi, yavaş sakkadlar	SCA 2, SCA 3 SCA7
Okulomotor apraksi	AT, AOA 1 ve 2
Pitoz, oftalmopleji	İnme, MS, Mitokondriyal
Dil atrofi, yüzde fasikülasyonlar	SCA 1, SCA 2, SCA 3
Spastisite, ÜMN bulguları	MS, inme, yapısal lezyon, 1, SCA 3, SCA 7
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 duyu kaybı	FRDA, B12 eksikliği
Kognitif kayıp	Alkol, B12 eksikliği, HIV, CJH, DRPLA
Miyoklonus	Lafora hastalığı, ULH, DRPLA, SCA 16, Mitokondriyal
Mental retardasyon	Serebrotendinöz ksantomatozis

FRDA, Friedreich ataksisi; AVED, edinsel vitamin E eksikliği; SCA, spino-serebellar ataksi; INO, internükleer oftalmopleji; MS, multipl skleroz; AT, ataksi telenjektazi; AOA, ataksi okulomotor apraksi; ÜMN, üst motor nöron; MSA, multisistem atrofi; DRPLA, dentatorubropallidoluysian atrofi; HIV, insan immun yetmezlik virüsü; CJH, Creutzfeldt Jakob hastalığı; ULH, Unverricht Lundborg hastalığı

Tablo 4. Çeşitli etiyojilere bağlı ataksilerde sistemik bulgular

Sistemik bulgu	Hastalık
Kısa boy, işitme kaybı, servikal lipom	Mitokondriyal
Telenjektazi, hematolojik maliniteler ve sık enfeksiyonlar	AT
Konjenital katarakt	Marinesco-Sjögren sendromu
Jüvenil Karakt, tendon ksantomları	Serebrotendinöz ksantomatozis
Kayser-Fleischer halkası	Wilson hastalığı
Kardiyomiyopati, iskelet deformiteleri, kifoskolyoz	FRDA, AVED
Diabet	FRDA, anti-GAD antikor ilişkili ataksi
Organomegali	NP-C, Gaucher

1. Başlangıç yaşı:

Ataksiler başlangıç yaşlarına göre, infantil, çocukluk çağı, genç erişkin ve erişkin çağ başlangıçlı şeklinde ayrılabilir.

İnfantil başlangıç, intrauterin olaylarda ya da konjenital hastalıklarda görülebilir. Çocukluk çağına daha çok enfeksiyöz ya da herediter nedenler söz konusuysa, ilerleyen yaşlarda daha çok edinsel nedenler, 50 yaşından sonra ise dejeneratif nedenler ön plana çıkar (7).

2. Temporal profil

Akut ataksi, saatler veya 1-2 gün içinde yerleşen semptomatoloji şeklinde tanımlanabilir. Ryan ve Engle'a göre akut ataksi, 72 saatten daha kısa süre içerisinde gelişen semptomatolojik süreci kapsar (3). Akut ataksi genellikle daha önceden sağlam ve sağlıklı bireylerde gelişir. **Akut serebellar ataksi**, genellikle yapısal semptomlar (ateş dahil), meningismus, nöbetler, mental durumda değişiklik veya serebrum ile ilişkili nörolojik anormallikler olmaksızın akut başlayan serebellar bulgulardır (8).

Bir kısmında öncelik eden sistemik bulgular veya kronik tıbbi bir problem (epileptik nöbetler gibi) olabilir.

Akut serebellar ataksilerin en sık nedeni,

- çocukluk çağına enfeksiyöz, para enfeksiyöz ve postenfeksiyöz hastalıklar,
- erişkin çağda
 - genç erişkin dönemde, demiyelinizan hastalıklar,
 - ileri yaşlardaki nedeni, vasküler lezyonlardır.

Ayrıca kafa travması, entoksikasyonlar, bazı immün hastalıklar, vestibüler hastalıklar ve fonksiyonel ataksiler akut şekilde ortaya çıkabilir.

Çocukluk çağına akut serebellar ataksiler erişkin döneme oranla siktir ve immün kökenli ataksiler (akut postenfeksiyöz serebellar ataksi/ serebellit, akut dissemine ensefalomyelit, opsoklonus-miyoklonus sendromu) ön plandadır. Multipl skleroz, Miller-Fisher sendromu, entoksikasyonlar, yer kaplayıcı lezyonlar (beyin tümörü, serebellar abse), travma ve enfeksiyöz hastalıklar akut ataksilerden sorumlu olabilir (9). Bazı metabolik kökenli ataksilerin ilk atağı (akçaağaç şurubu hastalığı, piruvat dehidrogenaz eksikliği, üre siklus bozuklukları, glukoz transporter Tip 1 eksikliği) ya da epizodik ataksiler akut olarak ortaya çıkabilir.

Başlangıç ve yerleşimi haftalar-aylar içinde olduğunda subakut, yıllar içinde olduğunda kronik ataksi olarak sınıflandırılır.

Özellikle çocukluk çağı söz konusu olduğunda intermitan alt başlığını da eklemek gerekir.

Edinsel nedenler çoğunlukla akut veya subakut olarak ortaya çıkar.

Genetik veya dejeneratif hastalıklarda ataksinin gelişimi ise genellikle kroniktir, ancak bazen intermitan olabilir.

Serebelluma lokalize demiyelinizan hastalık (multipl skleroz ya da diğerleri), inme ya da primer veya metastatik tümörler akut ya da subakut ataksi ile ilişkili olabilir. Demyelinizan hastalıklar ya da inme, sekel bulgular ile geç dönemde de poliklinik başvurularına neden olabilir.

Subakut ataksiler arasında edinsel nedenler ön plandadır.

Kronik yerleşen ataksi etiyolojileri arasında, herediter olmayan dejeneratif, herediter ve fonksiyonel nedenler olabileceği gibi edinsel nedenlerin de önemli bir yeri olabileceği akılda tutulmalıdır.

3. Aile öyküsü

Herediter 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 otozomal dominant 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 olması, De Novo mutasyon
- Otozomal resesif ataksilerde: az kardeş sayısı.
- Mitokondriyal ataksiler de sporadik ortaya çıkabilir.

Erken başlangıçlı, kronik ve ilerleyici ataksiler genellikle kalıtsal nedenlere bağlıdır (7,10).

Sporadik geç başlangıçlı serebellar ataksinin en yaygın nedeninin daha önce multisistem atrofi (MSA) olduğu bildirilmiştir (4).

Genel olarak, 50 yaşın altında ve özellikle kronik seyir gösteren ataksilerin altında, genetik neden olabileceği akla gelir. Genetikteki hızlı ilerlemeye rağmen, özellikle sporadik ve erişkin başlangıçlı ataksilerde, altta yatan genetik faktör her zaman tanımlanamamaktadır (4,7).

Etiyolojilerine göre ataksiler

Etiyolojilerine göre ataksiler, edinsel, herediter olmayan dejeneratif, herediter ve fonksiyonel şeklinde başlıca dört gruba ayrılabilir (11).

Edinsel ataksilerin klinik yerleşimi akut, subakut ya da kronik olabilir (Tablo 5). Edinsel ataksi nedenleri:

1. vasküler: inme, arteryo-venöz malformasyon
2. enfeksiyöz: akut serebellit ya da postenfeksiyöz ensefalomyelit
3. toksik: alkol, ilaçlar
4. travma
5. metabolik: hipotiroidi
6. nutrisyonel: vitamin eksiklikleri
7. immün: multipl skleroz, anti-glutamik asit dekarboksilaz (anti-GAD) antikoru, gluten ataksisi, paraneoplastik hastalıklar
8. neoplastik hastalıklar
9. konjenital: serebral palsi, chiari malformasyonu

Erişkin çağ, sporadik, kronik:

Sporadik geç başlangıçlı serebellar ataksinin en yaygın nedeni: herediter olmayan dejeneratif

- multisistem atrofi (MSA)
- Dejeneratif nedenler dışında özellikle subakut başlangıç varsa edinsel olabilir
- Genetik neden olabilir
 - Başlangıç genellikle 50 yaşın altında

Tablo 5. Etiyoloji ve temporal seyirlerine göre ataksiler				
Klinik seyir	İnfanıl	Çocukluk	Ergenlik	Erişkinlik
Akut	Bazı metabolik hastalıklar	Postenfeksiyöz Akut serebellit Toksik	Toksik İnme İmmun	İnme Toksik
Subakut	Vitamin eksiklikleri		İmmun	Paraneoplastik İmmün Toksik Diğer edinsel nedenler
Kronik	Genetik	Genetik	Genetik	MSA SAOA SCA Diğer genetik nedenler (SPG7, FXTAS, vd)
İntermitan	EA 1,2			EA 3,4

MSA, multisistem atrofi; SAOA, sporadik erişkin başlangıçlı ataksi; sca spino serebellar ataksi, FXTAS, frajil X sendromu; EA, epizodik ataksi

Hereditör olmayan dejeneratif nedenler:

- Bu grupta en önde gelen neden multisistem atrofi (MSA)'dir.
- Sadece multisistem atrofi değil Lewy cisimcikli demans ve kortikobazal dejenerasyon gibi diğer Parkinson artı sendromlarında da ataksi görülebilir.
- İdiopatik Parkinson hastalığında ise yürüme bozukluğu olmakla birlikte bunun nedeni ataksi değildir. Ancak sadece MSA'da ana tanı kriterleri içinde serebellar ataksi yer alır. Duyusal ataksi ise MSA'da beklenen bir bulgu değildir.

Multisistem atrofi:

- Klinik olarak çeşitli kombinasyonlarda otonom yetmezlik, parkinsonizm ve serebellar sendrom ve patolojik olarak striatonigral ve olivopontoserebellar sistemlerde glial sitoplazmik inklüzyonlar ve nöron kaybı ile seyreden ilerleyici bir nörodejeneratif hastalıktır (12).
- Bu hastalığın, kesin tanısı patolojik bulgulara dayanır: alfa-sinükleinin immün reaksiyon veren gliyal sitoplazmik inklüzyonlarının görülmesiyle konur.
- Bu nedenle, tanı kriterleri geliştirilmiştir. Geçmişte klinik ve araştırma amaçları için üç tanı kriter seti geliştirilmiştir. Bu kriterler, otonom işlev bozukluğu, parkinsonizm, ataksi ve kortikospinal yolağa ait bulguları içerir. MSA tanı kriterleri 2022 yılında güncellenmiştir ve Tablo 6 ve 7'da sunulmaktadır (13):

Tablo 6. 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 ($\geq 20/10$ mmHg kan basıncı düşüşü) ve en az biri 1. L-dopa-yanıtı zayıf parkinsonizm 2. Serebellar sendrom (yürüme ataksisi, ekstremitte 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 ($\geq 20/10$ mmHg kan basıncı düşüşü) 2. Parkinsonizm 3. Serebellar sendrom (yürüme ataksisi, ekstremitte 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

Tablo 7. Multisistem atrofi 2022 tanı kriterlerinde destekleyici ve dışlama kriterleri

Destekleyici klinik özellikler	
Destekleyici motor özellikler	Destekleyici non-motor özellikler
<p>Motor başlangıcından itibaren 3 yıl içinde hızlı ilerleme</p> <p>Motor başlangıcından itibaren 3 yıl içinde orta ile şiddetli postural instabilite</p> <p>Ekstremitelerde diskinezi yokluğunda levodopa tarafından indüklenen veya alevlenen kranioservikal distoni</p> <p>Motor bulguların başlangıcından itibaren 3 yıl içinde ciddi konuşma bozukluğu</p> <p>Motor bulguların başlangıcından sonraki 3 yıl içinde şiddetli disfaji</p> <p>Patolojik gülme veya ağlama</p> <p>Açıklanamayan Babinski işareti</p> <p>Siçrayıcı miyoklonik postural veya kinetik tremor</p> <p>Duruş bozuklukları</p>	<p>Stridor</p> <p>İnspiratuvar iç çekişler</p> <p>Soğuk renksiz eller ve ayaklar</p> <p>Eretil disfonksiyon (klinik olarak olası MSA için 60 yaşın altında)</p>
Klinik olarak kesin MSA'nın MRG belirteçleri	
<p>MSA-P için</p> <ul style="list-style-type: none"> • Atrofi: Putamen (ve demire duyarlı kesitlerde sinyal azalması) Orta serebellar pedinkül pons beyincik • "haç" işareti • difüzyon artışı: putamen Orta serebellar pedinkül 	<p>MSA-C için</p> <ul style="list-style-type: none"> • Atrofi: Putamen (ve demire duyarlı kesitlerde sinyal azalması) İnfratentoryal yapılar (pons ve orta serebellar pedinkül) • "haç" işareti • difüzyon artışı: putamen
Dışlama kriterleri	
<p>Dopaminerjik ilaçlardan önemli ve kalıcı yarar</p> <p>Koku alma testinde açıklanamayan anosmi</p> <p>Dikkat ve uyanıklıkta belirgin varyasyon ve görsel-işitsel yeteneklerde erken bozulma ile birlikte değişken bilişsel durum</p> <p>Hastalığın başlangıcından sonraki 3 yıl içinde ilaçların neden olmadığı tekrarlayan görsel halüsinasyonlar</p> <p>Hastalığın başlangıcından itibaren 3 yıl içinde DSM-V'ye göre demans</p> <p>Supranükleer felç veya vertikal sakkadların yavaşlaması</p> <p>Alternatif bir tanıyı düşündürülen beyin MRG bulguları (örneğin, PSF, multipl skleroz, vasküler parkinsonizm, semptomatik serebellar hastalık vb.)</p> <p>Otonom yetmezlik, ataksi veya parkinsonizm nedeni olabilecek ve hastanın semptomlarıyla makul bir şekilde bağlantılı bilinen alternatif bir durumun (genetik veya semptomatik ataksi ve parkinsonizm dahil MSA benzeri) belgelenmesi</p>	
MRG, manyetik rezonans görüntüleme; PSF, progresif supranükleer felç	

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.

MSA-C ile karışabilecek diğer hastalıklar:

- İdiyopatik erişkin başlangıçlı serebellar ataksi olarak da bilinen, etiyojisi bilinmeyen sporadik erişkin başlangıçlı ataksi (SAOA), erişkinlerde ilerleyici ataksiler arasında en yaygın olanıdır. Muhtemelen genetik, inflamatuvar, immünolojik ve metabolik faktörleri içeren çeşitli etiyojilere sahip heterojen bir hastalık grubudur. Hastada otonomik disfonksiyon olmaksızın sadece serebellar semptomlar olduğunda erken evrede MSA-C SAOA'dan ayırt edilemez. Hafif parkinsonizmin varlığı MSA-C tanısına yardımcı olur, ancak parkinsonizmin olmaması MSA-C tanısını dışlamaz. Bunun aksi durumda, SAOA'lı bir hastada, başka nedenlere bağlı olarak otonomik semptomlar geliştiğinde MSA tanısı konabilir (14).
- SPG7 mutasyonu olan olgularda da MSA-C'ye benzer bulguları gözlenebileceği akılda tutulmalıdır.
- FXTAS başlangıç yaşı, tremor ve ataksi olması nedeniyle karışabilir.
- Spinocerebellar ataksi (SCA) 2, 3, 6, 17 ve dentatorubro-pallidolusyan atrofi, erişkin yaşta başlar ve parkinsonizm gözlenebilir.

- Serebrotendinöz ksantomatoz, X-bağlı adrenolökodistrofi (ABCD1 mutasyonu), C9orf72 mutasyonu benzer bazı özellikler gösterebilir. Erişkin başlangıçlı ataksilerde az sayıda olguda ATM, SPG7, CACNA1A, TRPC3/ SCA41, ADC-K3, POLG, SNX14, CACNA1A, OPA1, GBA genlerinde mutasyon saptanmıştır (15).
- Alkolizm ve fenitoin kullanımı gibi kronik intoksikasyonların karıştığı bildirilmiştir.
- Başlangıcın ve seyrin subakut olduğu olgularda paraneoplastik serebellar dejenerasyon, çölyak hastalığı, hashimoto ensefalopatisi, sistemik lupus eritematozis, anti-GAD ensefalopatisi gibi immün nedenler, prion hastalığı ve HIV gibi enfeksiyon hastalıkları akla gelmelidir.

Genetik kökenli ataksi nedenleri: Herediter ataksiler, kalıtım paternlerine göre sınıflanmaktadır: otozomal resesif, otozomal dominant, mitokondriyal, X'e bağlı.

Genetik kökenli ataksiler, serebellar ya da medulla spinalis veya periferik duyuşal etkilenmeye ya da bunların kombinasyonuna bağlı olabilir.

Aile öyküsü olması, genetik kökeni destekler, ancak aile öyküsü varlığı zorunlu değildir.

Bazı istisnaları olmakla birlikte genellikle kronik, progresif bir seyir gözlenir.

Friedreich ataksisi ve spinoserebellar ataksi (SCA) alt tipleri, sporadik erişkin çağda ortaya çıkan ataksilerin %15'inden azını oluşturmaktadır. Türkiye'deki en büyük kayıta, Friedreich ataksisi Türkiye'de en sık görülen resesif ataksidir ve bunu Charlevoix-Saguenay'in otozomal resesif spastik ataksisi izlemektedir (16). Otozomal dominant serebellar ataksilerin prevalansının yaklaşık 1-5:100.000 olduğu tahmin edilmektedir (17,18). Bölgesel farklılıklar olmakla birlikte otozomal dominant ataksilerden SCA3 dünya çapında en yaygın olanıdır, bunu SCA1, 2, 6 ve 7 takip eder. Ülkemizde yapılan geniş çaplı bir çalışmada SCA tip 2 ve SCA 1'in en yaygın otozomal dominant ataksiler oldukları tespit edilmiştir (16).

1. Otozomal dominant ataksiler: Bu grubun önemli bir kısmını spinoserebellar ataksiler (SCA) ve epizodik ataksiler oluşturur (19). Spastik ataksilerden ise sadece bir tanesi otozomal dominant olarak kalıtılır. Daha önce de bahsedildiği gibi SCA olgularının dağılımı coğrafi özelliklere göre değişim göstermektedir.

Spinocerebellar ataksiler (SCA): Erişkin çağda genetik kökenli olmalarına karşın genellikle aile öyküsü olmadan sporadik olarak ve genellikle 30'lu ve 40'lı yaşlarda ortaya çıkarlar. CAG trinükleotid tekrarlarının meydana geldiği otozomal dominant ataksilerde antisipasyon, ailenin sonraki nesillerinde hastalığın daha erken başlaması ve şiddetinin artması, gözlemlenebilir. Bu nedenle, ergenlik döneminden başlayarak 6. dekata kadar yaşamın her dönemde başlayabilirler.

Tablo 8. Bazı önemli spinocerebellar ataksi (SCA) ve dentatorubropallidoluysian atrofide alttipleri ve klinik bulguları

Hastalık	Gen	Diğer klinik bulgular
SCA 1	ATXN1	Piramidal bulgular Periferik nöropati
SCA 2	ATXN2	Yavaş sakkadik göz hareketleri Periferik nöropati Hipoaktif DTR'ler Demans
SCA 3	ATXN3	Piramidal ve ekstrapiramidal bulgular Kapak retraksiyonu, nistagmus ve sakkad hızı azalma Amyotrofi, fasikülasyonlar, duyu kaybı
SCA 6	CACNA1A	Bazen epizodik ataksi Çok yavaş ilerleme
SCA 7	ATXN7	Görme kaybı ve retinopati
SCA 10	ATXN10	Nadir nöbetler
SCA 17	TBP	Mental kötüleşme Ara sıra kore, distoni, miyoklonus, epilepsi
DRPLA	ATN1	Kore , nöbetler, demans , miyoklonus
DTR, derin tendon refleksleri		

Şimdiye kadar, 40'tan fazla genetik olarak farklı SCA alt tipi tanımlanmıştır. SCA'lar, hastalığın tanımlandığı kronolojik sıralardan bir sayı ile isimlendirilir.

- SCA9 herhangi bir klinik tablo ile ilişkili değildir veya SCA-19 ve SCA22 ya da SC15 ve SCA16 aynı geni paylaşmaktadır (20).
- Serebellar ataksinin yanı sıra, demans, kortikal miyoklonus, nöbetler ve koreatetoz eşlik edebilecek diğer bulgulardır. Kranial görüntüleme, serebellar ve beyin sapı atrofi ve bazal ganglionlarda değişiklikler izlenebilir. Bazı önemli alt tipler ve klinik bulguları Tablo 8'de verilmiştir.

- SCA'lar başlıca iki temel genetik nedene bağlı olarak ortaya çıkar: i. dinamik tekrar genişleme mutasyonu ve ii. standart nokta mutasyonları. Tanımlanan 48 SCA alt tipinden yedisine (SCA 1, 2, 3, 6, 7, 12 ve 17) ve DRPLA'ya, kodlanmış proteinlerde anormal derecede uzun glutamin kalıntıları zincirleri ile sonuçlanan anormal CAG tekrarları neden olur. Bunlara poliglutamin SCA'lar denir ve dünya çapında en sık görülenlerdir (20). Poliglutamin SCA'larında başlangıç yaşı, diğer tekrar hastalıklarında olduğu gibi CAG tekrar uzunluğu ile ters orantılıdır.
- ATN1 (DRPLA) ve ATXN7 (SCA7)'deki CAG tekrarları özellikle kararsızdır (21).

Epizodik ataksiler:

- Epizodik ataksilerin karakteristik bulgusu, genellikle dakikalar ile saatler arasında süren nistagmus veya dizatri ile dengesizlik dönemleridir (22).
- Bazı alt tiplerde miyokimi, vertigo veya işitme kaybı meydana gelebilir.
- Hastalık ilerledikçe ataksi kalıcı hale gelebilir ve hatta serebellar atrofi ile sonuçlanabilir.
- Epizodik ataksi tipleri ve klinik bulguları Tablo 9'da verilmiştir.

Tablo 9. Epizodik ataksilerin alttipleri ve klinik bulguları

Hastalık	Gen	Klinik bulgular
EA1	KCNA1	Çocukluk başlangıçlı Yürüyüş ataksisi, miyokimi Saniyeler ile dakikalar süren ataklar; irkilme veya egzersiz ile ilişkili Vertigo yok
EA2	CACNA1A	Çocukluk başlangıçlı Yürüyüş ataksisi, nistagmus Dakikalar veya saatler süren ataklar; duruş değişikliği ile ilişkili Başdönmesi Daha sonra kalıcı ataksi
EA3	1q42	Erişkin başlangıçlı Baş dönmesi Kulak çınlaması
EA4	-	Erişkin başlangıçlı
EA5	CACNB4	Çocukluk- ergenlik başlangıçlı
EA6	SLC1A3	Nöbetler Migren Çocukluk başlangıçlı
EA7	19q13	Başdönmesi Güçsüzlük ? nöbetler Çocukluk- ergenlik başlangıçlı
EA ve yenidoğanda epilepsi	SCN2A	Yenidoğan epilepsisi Daha sonra başlayan epizodik ataksi Otizm, hipotoni, distoni
CAPOS sendromu	ATP1A3	Serebellar (Cerebellar) ataksi A refleksi P es kavus O ptik atrofi S ensorinöral işitme kaybı Ayrıca alternan hemipleji

2. Otozomal resesif ataksiler:

Friedreich ataksisi:

- Otozomal resesif ataksiler arasında ülkemizde de en sık görülen ataksi tipidir.
- Tipik başlangıç, adolesan dönemindedir (5-25 yaşları arasında).
- Nörolojik bulgular: derin tendon reflekslerinde kayıp, serebellar tipte dizartri, serebellar ve duyuşal tipte ataksi, okülomotor bulgular, piramidal bulgular, alt ekstremite-lerde belirgin duyuşal aksonal nöropati.
- Polinöropati, dorsal kök ganglionlarının dejenerasyonu ile ilişkilidir (duyuşal nöronopati). Diğer klasik nedenleri arasında kanser, Sjögren sendromu, vitamin eksikliği, kemoterapi, mitokondriyal bozukluklar ve Friedreich ataksisi bulunur (23).
- Sistemik bulgular: diabetes mellitus, kardiyomiyopati, iskelet deformiteleri (19).
- En sık ve tipik radyolojik bulgusu servikal medulla spinaliste atrofidir.
- Serebellar atrofi görülmez.
- Sporadik olarak da ortaya çıksa serebellar atrofi olmadan serebellar ve duyuşal tipte ataksi ve serebellar dizartri gözlenen hastalar genetik incelemeye yönlendirilmelidir.
- Erişkin başlangıçlı Friedreich ataksisi, erken başlangıçlıya göre, daha yavaş progresiftir ve iskelet sistemi deformiteleri ya da kardiyak tutulum daha hafiftir.

Charlevoix-Saguenay'ın otozomal resesif spastik ataksisi (Autosomal recessive spastic ataxia of Charlevoix-Saguenay, ARSACS):

- Tipik bulgular, progresif serebellar ataksi, periferik nöropati ve spastisitedir.
- Başlangıç genellikle erken çocuklukta, hastalığın ergenlik veya erken yetişkinlik yıllarında başladığı hastalar her geçen gün daha çok sayıda tanımlanmaktadır.
- Ülkemizde otozomal resesif ataksiler arasında ikinci sırada bildirilmiştir (16).
- Tipik olarak ataksiyi alt ekstremite spastisitesi ve daha sonra periferik nöropati takip eder - ancak ilk belirti olarak periferik nöropati bildirilmiştir.
- Okülomotor bozukluklar, dizartri ve üst ekstremite ataksisi diğer bulgulara göre daha yavaş ilerleyerek gelişir.
- Beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) superior vermis ve serebellar hemisferlerde atrofi ve ponsta lineer hipointensiteler ve talamus çevresinde hiperintens hal-kalar görülür (24).

Genetik kökenli metabolik hastalıklar: Genellikle çocukluk çağının hastalıkları olmakla birlikte ergenlik ya da erken erişkin dönemde doktora başvurabilirler. Özellikle tedavi edilebilirlikleri nedeniyle *Nieman Pick tip C ve serebrotendinöz ksantomatöz* akıldaki tutulmalıdır.

Nieman Pick tip C hastaları, en sık psikiyatrik semptomlar (%38), kognitif etkilenme (%23) ve ataksi (%20) ile hekim karşısına gelir.

- Ataksi, serebellar tiptedir.
- Ayrıca distoni, parkinsonizm, kore ve miyoklonus izole veya kombinasyonlar şeklinde hareket bozuklukları görülebilir.
- Birden fazla hareket bozukluğunun, supranükleer bakış parezisi gibi okülomotor bulguların, psikiyatrik belirtiler ve hepato-splenomegali ile birlikte görülmesi **Niemann Pick Tip C** hastalığı için klinik şüpheyi arttırmaktadır (25).

- Özellikle dikey planda supranükleer bakış parezisi, en karakteristik anormalliktir. Önce aşağı sakkadlar etkilenir (tek taraflı olarak kontrol edilir), ardından yukarı sakkadlar (iki taraflı olarak kontrol edilir) etkilenir. Supranükleer bakış parezisi, hastalığın erken dönemlerinde ortaya çıktığı için NPC tanısı için yüksek önem taşır (26).

Serebrotendinöz ksantomatöz çoğunlukla çocukluk dönemi içinde ortaya çıkmakla beraber tanı konulma aşamasındaki gecikmeler nedeniyle bu hastalığın, ergenlikte ya da genç erişkin döneminde karşımıza gelen kronik seyirli ataksi olgularında akıldaki tutulması gerekir.

- Bu olgularda, dentat nükleus etkilenmesine bağlı serebellar ataksi ve daha nadiren arka kordon etkilenmesine bağlı duyuşal ataksi ortaya çıkar.
- Jüvenil katarakt, özellikle patella ve aşil tendonları çevresindeki ksantomlar, kronik diyare, erken gelişen osteoporoz varlığında mutlaka akla gelmelidir (27,28).
- Plazma kolestanol düzeyi yüksek, kenodeoksikolik asit düzeyi düşüktür.

CANVAS (Cerebellar ataxia, neuropathy and vestibular areflexia syndrome):

- Geç başlangıçlı ataksinin yaygın bir nedenidir. Orta yaşlarda başlar.
- Nöropati, ataksi ve vestibüler bulgular ile ortaya çıkar ve hastalarda ilerleyici dengesizlik, osilopsi, duyuşal bulgular ve kuru öksürük bildirilmiştir.
- Muayenede duyuşal nöropati veya nöronopati ile iki taraflı bozulmuş vestibülo-oküler refleksi saptanır.
- Biallelik AAGGG genişlemelerine bağlı RFC1 hastalığının, muhtemelen resesif ataksinin en yaygın nedeni olduğu düşünülmektedir (29).

Spastik parapleji 7 mutasyonu (SPG7):

- Bu gen, 16. kromozomun uzun (q) kolunda bulunur.
- SPG 7 geninin protein ürünü Paraplegin, mitokondriyal multimerik mAAA metaloproteaz kompleksinin bir parçasını oluşturarak mitokondriyal fonksiyonun korunmasında rol oynar.
- Klasik olarak otozomal resesif kalıtsal spastik paraparezi-den sorumludur ve tüm herediter spastik paraparezilerin %1,5-7'sini oluşturur.
- Spastisite ve serebellar ataksi birlikte ise genellikle otozomal resesif kalıtım söz konusudur. Aralarından en sık SPG 7 mutasyonu görülür.
- Bu tabloda vestibüler yetmezlik olabilir, bazen MSA'yı taklit edebilir. SPG 7 Avrupa'da sık bildirilmesine (30) karşın ülkemizde daha az bildirilmiştir (16).

Vitamin E eksikliğine bağlı ataksi (Ataxia with vitamin E deficiency, AVED):

- Fenotipi, iskelet deformiteleri ve okülomotor bulguların olmaması ve bazı olgularda retinitis pigmentosa görülmesi dışında Friedreich ataksisine benzerdir.
- Klasik fenotip ve normal lipoprotein profili varlığında ve malabsorpsiyon olmadığında vitamin E seviyesinin çok düşük olması (<2,5µg/ml) tanı koydurucudur.
- Vitamin E eksikliğinin birden fazla genetik nedeni vardır (31). TTPA'daki patojenik varyantlar ve moleküler genetik testlerde biallelik TTPA patojenik varyantlarının tanımlanması AVED tanısını doğrular.
- Vitamin E replasmanı ile tedavi edilebilir.

Abetalipoproteinemi:

- Fenotip olarak Friedreich ataksisine ve vitamin E eksikliğine bağlı ataksiye benzerdir.
- Ek olarak betalipoproteinler düşüktür ve akantosit görülür.
- Retinal etkilenme, görme kaybı, kas güçsüzlüğü, miyopati düşündürülen kreatin kinaz yüksekliği ve elektromyografi bulguları, laktat/piruvat oranlarındaki değişim mitokondriyal hastalıkları akla getirir.

Primer koenzim Q10 eksikliği:

- Koenzim Q10, mitokondriyal elektron taşıma zincirindeki iki hareketli elektron taşıyıcısından biridir.
- Eksikliği yenidoğan döneminde ortaya çıktığında karakteristik bulguları ensefalopati ve hipotonidir.
- Geç dönemde serebellar ataksi, parkinsonizm, otonom yetmezlik, distoni, nöbetler ve entelektüel yetmezlik nedeni olabilir ve hatta multisistem atrofiyi taklit edebilir. Ek olarak retinopati, işitme kaybı, kardiyomiyopati olabilir.
- CoQ10 biyosentetik yolda yer alan 13 genin 8'indeki (PDSS1, PDSS2, COQ2, COQ4, COQ6, ADCK3 veya COQ8A, COQ9) patojenik varyantlar, genellikle otozomal resesif bir kalıtım modeline sahip olan birincil CoQ10 eksikliğine benzer bir tablo oluştururlar.

Refsum hastalığı:

- Peroksizomal hastalıktır. Ataksi, nöropati, retinitis pigmentosa ve iktiyozis gibi cilt belirtileri görülebilir.
- Serum fitanik asit seviyelerinin artış gösterdiği bu hastalıkta diyetle fitanik asit kısıtlaması atakside düzelme sağlayabilir.

Okülomotor apraksi olan ataksiler

- okülomotor bulgular ve ataksiye, nöropati ve distoni eşlik eder.
- Hipoalbuminemi, alfa-fetoprotein ya da kreatin kinaz yüksekliği saptanır.
- Erken çocukluk döneminde başlayan ataksi ve okulomotor apraksinin olduğu hastalıklar, okülomotor apraksi olan ataksi, ataksi telenjiyektazi ve ataksi telenjiyektazi benzeri hastalıktır.

Bebeklik döneminde ortaya çıkan ataksiler

1. *İnfanıl başlangıçlı spinoserebellar ataksi (IOSCA),*
2. *Marinesco-Sjögren sendromu*
3. *Ataksi-telenjiyektazi*

Ataksi-telenjiyektazi:

- 1-2 yaş civarında başlar.
- Serebellar tipte yürüyüş ve ekstremiteler ataksisi ve dizartri tipiktir.
- Nörolojik muayenede, okülomotor apraksi, hipoaktif derin tendon refleksleri, atrofi, hipotoni, periferik nöropati, distoni, koreatetoz görülebilir. Oküler bölge ve ciltteki telenjiyektaziler tanı koydurucudur.
- *Malinitelere yatkınlık olduğu için radyasyon içeren görüntüleme modalitelerinden kaçınılmalıdır.*
- Serum alfa-fetoprotein düzeyleri yüksek olur, immunoglobülin düzeyleri de düşük olduğu için enfeksiyonlar kolay gelişir (32).

Marinesco-Sjögren sendromu

- serebellar atrofi, dizartri, nistagmus, erken başlangıçlı veya konjenital katarakt, miyopati, kas zayıflığı ve hipotoni ile birlikte serebellar ataksi görülür.
- Psikomotor gecikme, hipergonadotropik hipogonadizm, kısa boy ve çeşitli iskelet anormallikleri içerebilir.
- Erken bebeklik döneminde genellikle hipotoni olur; yaşamın ilk on yılında distal ve proksimal kas zayıflığı fark edilir.
- Daha sonra gövde ataksisi, disdiadokokinezi, nistagmus ve dizartrinin serebellar bulguları belirginleşir (33).

Konjenital ataksiler

1. *Yapısal bozukluklara bağlı otozomal resesif ataksiler*
2. *Metabolik kökenli konjenital ataksiler*

Serebellar hipoplazi ile seyreden otozomal resesif hastalıklar:

- 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.

Joubert sendromu

- Yapısal bozukluklara bağlı ortaya çıkan konjenital ataksiler için en tipik örnektir.
- Bu sendromda, hipotoni, mental retardasyon, okülomotor apraksi ve sistemik bulgular vardır.
- Kraniyal görüntülemelerde, vermis ve serebellar pedüncüllerin hipoplazisi nedeniyle tipik 'molar diş görünümü' saptanır.

Metabolik kökenli konjenital ataksiler

1. *konjenital glikolizasyon bozuklukları,*
2. *glukoz transporter 1 eksikliği,*
3. *peroksizomal bozukluklar ve*
4. *hidroksiglutarik asidüri*

Spastik ataksiler, biri hariç otozomal resesif olarak kalıtlıdır.

1. Mitokondriyal ataksiler:

- Primer mitokondriyal hastalıklar insanlarda en sık görülen metabolik bozukluklardır ve prevalansı yaklaşık 4300 vaka'da 1'dir.
- Çocuklukta başlayan bir kohortta, mitokondriyal hastalıklarda ataksinin başlangıçta en yaygın hareket bozukluğu olduğunu bildirmiştir (bireylerin %49'u) (34).
- Ataksiye en sık eşlik eden hareket bozukluğu parkinsonizmdir (35).
- Bununla birlikte, mitokondriyal hastalıkların klasik nörolojik ve nörolojik olmayan belirti ve semptomları ile birlikte ortaya çıkması dışında (Tablo 10), mitokondriyal ataksiyi tanımlamayan spesifik bir özellik yoktur.
- Mitokondriyal hastalıklarda, serebellar ataksi sıklıkla ilerleyicidir, yürüyüş ve alt ekstremiteleri etkileyecek şekilde başlar, kollara yayılır; bazı durumlarda, inme benzeri kademeli bir ilerleme ortaya çıkabilir.

- İntermitan ataksi, piruvat dehidrojenaz kompleksinin E1 bileşeninin genetik bir kusuru olarak tanımlanmıştır.
- Duyusal ataksi, daha az yaygın bir özelliktir ve *POLG1 ile ilişkili nöropati* veya *nöropati, ataksi ve retinitis pigmentosa sendromu (NARP)* gibi spesifik sendromları düşündürülebilir.
- POLG mutasyonu gibi bazı mitokondriyal hastalıklar da palatal miyoklonus-ataksi nedeni olabilir.
- Mitokondriyal DNA'daki (mtDNA) veya nükleer DNA'daki (nDNA) maternal ve Mendelyen kalıtım kalıplarını gösteren mutasyonlardan kaynaklanabilirler.
- *MERRF*, *NARP* (nöropati, ataksi ve retinitis pigmentosa) ve *Kearns- Sayre sendromu* gibi mitokondriyal DNA (mtDNA) mutasyonu ile ilişkilidir (19).

Merkezi sinir sistemi	Epilepsi, ataksi, miyoklonus, inme, inme benzeri epizotlar, kortikal körlük, migren benzeri başağrıları, ensefalopati, parkinsonizm, distoni, demans
Periferik sinir sistemi	Duyusal motor polinöropati, miyopati, egzersiz intoleransı
Göz	Progresif eksternal oftalmopleji, retinitis pigmentosa, katarakt
Kulak	İşitme kaybı
Kan	Sideroblastik anemi
Endokrin	Diabetes mellitus, kısa boy, hipoparatiroidi, infertilite
Kalp	Kardiyomyopati, kardiyak ileti bozuklukları
Karaciğer	Karaciğer yetmezliği
Böbrek	Böbrek yetmezliği, Fanconi sendromu, renal tübüler asidoz
Metabolizma	Laktik asidoz

X'e bağlı herediter hastalıklar:

- X'e bağlı pek çok sendrom vardır.

Frajil X sendromu:

- Erişkin çağda, özellikle 50 yaş üzerindeki erkeklerde ortaya çıkan nadir bir ataksi nedeni, Frajil X sendromudur.
- Tipik olarak tremor da eşlik eder. Ailede erken yaşta menopoza giren kadınlar ve mental retarded bireylerin bulunması da önemli, ayırt ettirici özelliklerdir (36).
- Daha nadir olarak kadınlarda da ortaya çıkabileceği akıldan tutulmalıdır.
- Her ne kadar kraniyal MRG'de T2-FLAIR kesitlerde orta serebellar pedünküllerin hiperintensitesinin görülmesinin tipik olduğu belirtilse de bu bulgunun olmayabileceği ya da bazen serebellar MSA olgularında da görülebileceği hatırlanmalıdır.

Diğer herediter hastalıklar:

- **Lökodistrofler:** Lökodistroflerde çocukluk ya da ergenlik döneminde ataksi ile birlikte kognitif etkilenim, alt ekstremitte spastisitesi, yutma güçlüğü, hareket bozuklukları, optik atrofi, nöbetler ortaya çıkabilir.
- Manyetik rezonans görüntülemeye simetrik, birleşme meyilli gösteren T2 hiperintens lezyonlar gösterildiğinde lökoensefalopati şüphesi ortaya çıkar.

- Metakromatik lökodistrofide demiyelinizan tipte polinöropati olur.
- Adrenolökodistrofide X'e bağlı kalıtsal geçiş ve özellikle daha ileri yaşlarda ortaya çıktığında medulla spinalis ya da periferik sinir tutulumu olur.
- Alexander hastalığında baş çevresinde büyüme ve otozomal dominant kalıtım karakteristiktir, ancak olguların çoğu yeni mutasyon ile ortaya çıkar. Erişkin başlangıçlı serebellar ataksi varlığında, otozomal dominant tipte aile öyküsü ve palatal miyoklonus veya spastisite eşlik etmesi Alexander hastalığını akla getirebilir.

Edinsel ataksiler.

Vasküler olaylara bağlı ataksiler.

Posterior sirkülasyon bölgesi,

1. intrakraniyal vertebral arterler tarafından beslenen medulla oblongata ve serebellumun posteriyor inferior serebellar arter ('posterior inferior cerebellar artery', PICA) tarafından beslenen bölgesi,
 2. baziler arterin superiyor serebellar arter (superior cerebellar artery, SCA) dallarına kadar beslenen bölgesi - yani, pons ve anterior inferior serebellar arter (anterior inferior cerebellar artery, AICA) tarafından beslenen serebellum bölgeleri ve
 3. rostral baziler arter ve onun SCA dalı, posterior serebral arter ('posterior cerebral artery', PCA) ve penetran arter dalları - yani mezensefalonda, talamus, SCA tarafından beslenen serebellum ve PCA tarafından beslenen bölgeleri içerir.
- Lateral medüller enfarktlerde, vestibuloserebelluma ait belirti ve bulgular olur. Serebellar dizartri olmaz. Bu bölgeyi PICA beslediği için daha çok PICA lezyonları ile ilişkilidir.
 - PICA, ayrıca nodulus, uvula, pyramis, tuber, semilunar lobülün, grasil lobülü ve tonsil dahil vermisin alt kısmını besler. PICA enfarktlerinde serebellum etkilenmesine bağlı, bulantı, kusma, vertigo ve lateropulsiyon görülür. Vermis etkilendiği için optokinetik nistagmus kaybolur.
 - Medial medüller enfarktlerde, serebellar ataksi olmaz.
 - Pons tabanındaki küçük enfarktler, ipsilateral, kontralateral ya da bilateral (özellikle alt ekstremitede) ataksi; dizartri nedeni olabilir.
 - AICA etkilenmesine bağlı serebellar enfarkt olan hastalarda en sık görülen semptomlar vertigo, kusma, baş ağrısı, yürümede dengesizlik ve dizartridir. Eğer pons da etkilenirse, VII ve VIII sinirlerinin etkilenmesi klinik tabloya eklenir. Ayrıca yüzde duyu bulgular veya ağrı ve sıcaklık kaybı, nistagmus, ipsilateral ekstremitte dismetrisi ve işitme kaybı olabilir.
 - Mezensefalonda üst serebellar pedünkülün etkilenmesine bağlı gövde ataksisi ya da kontralateral ataksi olabilir. Bu bulguya, okulomotor bulgular, Holmes tremoru ya da kontralateral hemiparezi eşlik edebilir.
 - Lateral talamik enfarkt veya hemorajilerde de ataksi olabilir. Genellikle ventrolateral nükleus etkilenmesi ile ilişkilidir. Ventrolateral çekirdek, serebellar, spinotalamik ve vestibüler afferentleri alır ve somatotopik olarak presantral girustaki 4. alana uzanır (37). Kontralateral duyu kaybı ve hafif güçsüzlük eşlik edebilir.

Enfeksiyöz ve para-enfeksiyöz nedenler: Olguların %70'inde öncesinde hastalık öyküsü vardır, ancak %19'unda kesin bir prodrom yoktur ve %3'ünde aşı sonrası akut serebellar ataksi gelişir (38).

- Akut serebellar ataksi, genellikle yürüyüş bozukluğu ile ortaya çıkar, bazen hızlı bir şekilde hasta yürüyemez hale gelir.
- Ekstremiteler gövdeden daha az etkilenir (2).
- Ataksi, hastalığın akut döneminde ortaya çıkarsa, sendrom genellikle enfeksiyöz olarak adlandırılır (akut serebellit).
- Enfeksiyöz semptomların başlangıcından ataksinin ortaya çıkmasına kadar haftalar süren gecikme varsa, para-enfeksiyöz veya post-enfeksiyöz terimi uygulanır.
- Ataksi, aşılardan sonra günler içinde ortaya çıktığında, etiyoloji aşı sonrası olarak tanımlanır (39).
- Post-enfeksiyöz atakside, başka nörolojik bulgu ve nörogörüntüleme patolojik bulgu olmaması tipiktir.
- Akut serebellit çocuklarda fokal veya yaygın serebellar tutulum görülürken, yetişkin hastalar fokal serebellar etkilenme ve (difüzyon ağırlıklı görüntüleme ve ADC haritalarında sitotoksik ödem veya vazojenik ödem düşündürülen bulgular izlenebilir) (40). Bu nedenle, akut hidrocefali olabilir. İlerleyen dönemlerde serebellar atrofi gelişebilir.
- Akut serebellit, rotavirüs, suçiçeği ve Coxsackie B virüs enfeksiyonları ile ilişkili olabilir. Coronavirüs-19 ile ilişkili bildirilmiştir (41). Daha nadiren HIV enfeksiyonu ile ilişkili olabilir. Ama HIV enfeksiyonu seyrinde olduğunda genellikle fırsatçı enfeksiyon ile ilişkili bulunur. Akut postenfeksiyöz serebellar ataksi, viral ya da ateşli hastalıklardan 10-15 gün sonra, özellikle de suçiçeği, kabakulak, Coxsackie B ve Epstein-Barr virus enfeksiyonlarından sonra gelişir.
- HIV ve sifiliz enfeksiyonları ayrıca duyuşal kök ganglionunu etkileyerek periferik ataksi nedeni olabilir.
- Genellikle sporadik olarak ortaya çıkabilen, bazen de herediter görülen nadir bir ataksi nedeni, prion hastalığıdır (42). Klinik olarak hızlı veya yavaş progresyonun olduğu ataksi, demans, görme problemleri ve miyoklonus varlığı tipiktir.
- Whipple hastalığının %5'inde de ataksi görüldüğü bildirilmiştir.

İmmün kökenli ataksiler:

- Subakut ataksi nedenleri arasında olan immün hastalıklar arasında anti-glutamik asit dekarboksilaz (GAD) antikorlarıyla ilişkili ataksi, glüten ile ilişkili ataksi, opsoklonus-miyoklonus-ataksi sendromu, Haşimoto ensefalopatisi ile ilişkili ataksi, Sjögren sendromu ve sistemik lupus eritematozus ilişkili ataksi sayılabilir. Haşimoto ensefalopatisi sırasında ataksi nadir olarak ortaya çıkar.
- İmmün aracılı patolojilerde, Purkinje hücreleri kilit rol oynar. Purkinje hücreleri serebellumun en önemli efferent elementidir, her biri yaklaşık 160 000'e kadar sinaps yapar (43). Purkinje hücrelerindeki antijenlerine karşı gelişen antikorlar, Purkinje hücrelerinin kaybı ve ataksi gelişimi ile sonuçlanır (44).

Anti-glutamik asit dekarboksilaz (GAD) antikorlarıyla ilişkili ataksi:

- Glutamik asit dekarboksilaz (GAD), inhibitör nörotransmitter gama-aminobütirik asidin (GABA) sentezinde hız sınırlayıcı enzimdir.
- GAD, hem merkezi hem de periferik sinir sisteminde (enterik sinir sistemi dahil) ve ayrıca pankreas beta hücrelerinde bulunur (45).
- Anti-GAD antikorları, ataksinin yanısıra genellikle Stiff-person sendromu ve diabetes mellitus ile ilişkilidir.

Gluten ataksisi:

- Enteropati olmadan ataksi ortaya çıkabilir, progresif saf serebellar ataksi nedeni olabilir.
- En sık gövde ataksisi izlenir, göz bulguları, alt ekstremitelerde ataksi ve periferik duyuşal-motor polinöropati eşlik edebilir.
- Kraniyal MRG'de, olguların %60'ında serebellar atrofi görülür (44).
- Ataksi olgularının %10'undan azında enteropati bulguları görülür.
- Ancak üçte birinde barsak biyopsisinde enteropati bulguları saptanır.
- Antigliadin antikorlar, endomisyal antikorlar ve hücre transglutaminazına karşı antikorlar (özellikle immunglobulin A tipinde) tanısız değer taşır.
- Tanıyı güçleştiren gluten duyarlılığının toplumda yaygın olması, yaklaşık toplumun %10'unda görülmesidir.
- Ayrıca anti-GAD antikorları olguların yarısında görülür.
- Her iki hastalık da immün aracılı olup diğer otoimmün hastalıklarla ilişkilidir, her ikisi de insi başlangıçlı ilerleyici yürüyüş ataksisi ile karakterizedir ve her ikisinin de başlangıç yaşı benzerdir. Dolayısıyla bir görüşe göre gluten ataksisi ve anti-GAD ile ilişkili ataksinin aynı hastalık olmasının çok muhtemel olduğu söylenmektedir (44).
- Tedavide glutensiz diyet ile beslenme uygulanır.
- Ancak 1 yıl diyet tedavisine rağmen düzelme olmayan olgularda ya da ataksinin hızlı progresyon gösterdiği olgularda immunsupresan veya intravenöz immunoglobulinlerin tedaviye eklenmesi düşünülebilir (44).

Haşimoto ensefalopatisinin ataksik varyantı:

- Nöbet ve ensefalopati ile ortaya çıkan tipik formundan farklı olarak seyir, spinoserebellar dejenerasyonu taklit edecek derecede progresif ve insi olabilir.
- Olguların yarısında diğer nörolojik bulgular eşlik edebilir.

Opsoklonus-miyoklonus sendromu

- Bebeklik ya da çocukluk çağında ortaya çıkabildiği gibi çok daha nadir olarak erişkin dönemde görülür.
- Akut serebellar ataksi ile karışabilir 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 kansinomudur.

Multipl skleroz:

- 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.

Paraneoplastik ataksiler:

Paraneoplastik serebellar dejenerasyon (PSD):

- En yıkıcı ve kolayca tanınan paraneoplastik sendromdur - kanserin uzak bir nörolojik komplikasyonu olup, neoplazmın, metastazlarının veya tedavisinin doğrudan etkilerine bağlanamaz.
- Paraneoplastik serebellar ataksiler daha çok subakut seyirli olmakla birlikte subakut-kronik olarak gözlenebilir.

- Genellikle küçük hücreli akciğer kanseri, meme kanseri, over kanseri ve lenfoma ile ilişkilidir.
- Serebellar Purkinje hücrelerine bağlanan serum antikorlarının varlığı, önce Hodgkin hastalığı olan iki hastada (46) ve daha sonra PSD ve over karsinomu olan hastalarda (47) gösterilmiştir.
- Serebellar ataksi, genellikle haftalar veya aylar içinde progresse olur.
- Genellikle yürürken dengesizlik ile başlar, daha nadiren vertigo gibi başlayabilir.
- Aslında tüm kanser hastalarının %0,2'sinde görülür, ancak 50 yaş üstündeki ataksilerin %50'sini oluşturur.
- Kilo kaybı varlığı kuvvetli şüphe oluşturmaktadır.
- Jinekolojik maligniteler ve meme kanseri ile yakın ilişkili olduğundan kadınlarda daha sıktır.
- İlk rutin laboratuvar ve görüntüleme testleri genellikle normaldir. Bazı durumlarda, eritrosit sedimentasyon hızının hafif yükselmesi, C-reaktif protein veya antinükleer antikor, kanserle ilgili devam eden inflamasyon ve otoimmünitenin spesifik olmayan bir göstergesi olabilir.
- Beyin omurilik sıvısının analizi tamamen normal olabilir. Vakaların %75'inde hafif lenfositik pleositozla karşılaşılar (tipik olarak 20 hücreden az, ancak bazen 100 çekirdekli hücre/mL'den fazla) (48,49). Toplam beyin omurilik sıvısında (BOS) proteinini çoğunlukla yüksek, ancak genellikle 100 mg/dL'den azdır. Bazı durumlarda, artan BOS IgG indeksi ve sentez hızı, intratekal antikor üretimini düşündürür. Birçok durumda (özellikle küçük hücreli akciğer karsinomunda) artan sayıda BOS oligoklonal bantları görülmektedir (50). Genel olarak, BOS bulguları hastalığın inflamatuvar/otoimmün yapısını doğrular ve dejeneratif serebellar bozukluklardan ayırmaya yardımcı olur.
- Hastalık seyrinin başlarında, görüntüleme bulguları genellikle normaldir. Çok sonra (semptomların gelişmesinden aylar sonra), kraniyal MRG'de yaygın serebellar atrofi saptanabilir (48). Hızlı progresyon nedeniyle kraniyal MRG'de hızlı yerleşen serebellar atrofi sıklıkla saptanır.
- Paraneoplastik ataksi nedenine yolabilecek yol açabilecek malinite ve ilişkili antikorlar Tablo 11'de sunulmuştur.

Paraneoplastik afferent ataksiler:

- Subakut-kronik seyirlidir.
- Bronkojenik karsinom, küçük hücreli akciğer kanseri, meme kanseri, over kanseri, sarkomlar ve Hodgkin lenfoma altta yatan neoplastik süreçlerdir.
- Sıklıkla anti-Hu onkonöral antikorlar ile ilişkilidir ve arka kök ganglionunun etkilenmesine bağlı ortaya çıkar. Benzer etkilenmeyi yapan diğer hastalıklar, Sjögren sendromu, kronik otoimmün hepatit ve nedeni bilinmeyen monoklonal gamopati tablolarıdır.

Paraneoplastik sendromlarda tedavi, öncelikle altta yatan tümörün tedavisidir. Onkolojik tedaviden sonra şikayetlerin devam etmesi durumunda immunomodulator ya da immunsupresif tedaviler düşünülebilir (51). Anti-Tr veya ANNA-2 antikorları ile ilişkili PSD dışında prognoz iyi değildir.

Nutrisyonel ataksiler:

- Genel olarak subakut-kronik seyirlidir.
- Ataksi, ilk bulgu olabilir ve serebellar dejenerasyon, miyelopati ya da nöropatiye ikincil ortaya çıkar. Burada etmenler, alkol kullanımı, vitamin B12, bakır, riboflavin, nikotinik asit veya vitamin E eksikliği, piridoksin entoksikasyonu ve nitroz oksit entoksikasyonudur.

- Alkolik serebellar dejenerasyonda veya beslenme bozukluğunda, ataksi, serebellar hastalığın birincil belirtisidir.
- Temel olarak, yürüme ataksisi ön plandadır. Hasta dik durduğunda ayakları geniş aralıklı ve bacakları rijit bir şekilde tutar. Yavaş yürür. Klinik bulgular ağırlaştıkça alt ekstremitelerde koordinasyon bozukluğu ortaya çıkar.
- Hafif bir dizatri ortaya çıkabilir, ancak hipotoni, kinetik tremor ya da oküler dismetri nadirdir (52).
- Akut-subakut kötüleşme olduğunda tedavi gerektiren bir tablodur.
- Böyle bir durumda, Wernicke ensefalopatisi ile birlikte olabilir. Wernicke ensefalopatisinin nedeni, serebellar/beyinsapı etkilenimi yaparak ataksi nedeni olan tiamin vitamininin eksikliğidir. Klasik triadı, trunkal ataksi, okulomotor bozukluklar ve konfüzyondan oluşur. Alkolik olmayanlarda da beslenme bozukluklarına bağlı görülebilir. Wernicke hastalığında akut dönemde T2 ağırlıklı MRG kesitlerinde periakvaduktal bölge ve medial talamusta tipik simetrik sinyal artışı olduğunda, herhangi bir serebellar patolojik bulgu izlenmez (53). Fakat kronik dönemde, vermiste atrofi gelişebilir. Başka bir deyişle, kronik dönemde serebellumda orta hat yapılarında atrofi, Wernicke hastalığının sekeli olabilir. Bu bulguların varlığında, 3 gün, günde 100 mg tiamin uygulaması standart bir tedavidir. Bu dozun güvenli ve etkili bir tedavi olduğu kanıtlanmıştır (52). Bazen süre uzatılabilir.
- Bakır eksikliği ve B12 eksikliği arka kordon etkilenimi ve birlikte kalın lifleri etkileyen polinöropatiye yol açarak afferent ataksi nedeni olabilir.

Tablo 11. 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	Over 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, lenfoma
Anti-Hu (ANNA-1)	Ensefalomyelit, PSD, duysal nöronopati	Küçük hücreli akciğer ve diğer kanserler
Anti-Ri (ANNA-2)	PSD, beyinsapı ensefaliti, paraneoplastik opsoklonus-miyoklonus	Meme, over, rahim, küçük hücreli akciğer
Anti-CV2/CRMP5	Ensefalomyelit, PSD, kore, nöropati, uveitis	Küçük hücreli akciğer, uterin sarkom, maling periferik timoma
Anti-Ma protein	Limbik, hipotalamik, beyin sapı ensefaliti, (nadiren PSD)	Testis, akciğer, parotis, meme, kolon ve diğer
Anti-amfiziz	'Stiffperson' sendromu, ensefalomyelit, PSD	Meme ve küçük hücreli akciğer

Metabolik ataksiler:

- 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.
- Erişkinde görülme sıklığı nedeniyle en sık metabolik etiyojik faktör diabetes mellitustur. Genellikle, nöropatiye dolayısıyla duyu ataksiye, daha dolaylı olarak serebellar vasküler lezyona yol açarsa serebellar ataksiye neden olur.
- Hipotiroidiye bağlı serebellar bozukluk gelişebilir. Çoğunlukla vermiş tutulumu ve serebellar hemisferlerin etkilenmediğini düşündürülen bulgular görülür. Gövde ataksisi ön plandadır. Hipotiroidili hastaların dörtte üçünde anti-tiroid antikorları saptanabilir ve tiroid replasman tedavisi ataksinin tam veya kısmi remisyonunu sağlar (54).

Toksik ataksiler:

- Serebellar Purkinje hücreleri toksinlere oldukça duyarlıdır. Çocukluk çaığında, akut ataksi sebeplerinin %30'unu entoksikasyonlar oluşturur.
- Küçük çocuklarda yanlışlıkla alınan maddeler, adolesanlarda intihar girişimleri veya parasüidal girişimler ve madde bağımlılığı bu yüksek rakamın önde gelen nedenleridir.
- Benzodiyazepinler sık kullanılan maddeler olduğundan kan ve idrar analizleri ve elektroensefalografide hızlı aktivite görülmesi yardımcı inceleme yöntemleridir.
- Erişkin ve özellikle batı toplumlarında toksik maruziyetin en sık nedeni alkoldür. Vermiş daha ağırlıklı etkilendiği için gövde ataksisi ön plandadır. Tıbbi amaçla kullanılan ilaçlar, illegal yollarla kullanılan maddeler, çevresel toksinler de serebellar ataksi sebebi olabilir.
- Afferent ataksi nedeni olan toksik maddeler, polinöropatiye neden olan kemoterapi ilaçlarıdır (sisplatin, karboplatin, oksaliplatin, doksorubisin). Tüm etmenler, Tablo 12'te sunulmuştur.

Tablo 12. Serebellar ya da duyu ataksi nedeni olan toksik ajanlar

Tıbbi kullanımdaki ilaçlar	Serebellar ataksi	Duyusal ataksi
Antikonvülzanlar	Fenitoin, karbamazepin, fenobarbital, vigabatrin, gabapentin, lamotrijin	-
Antineoplastik	5-fluorourasil, sitozin arabinozid, metotreksat, sisplatin, oksaliplatin, paklitaksel, kapesitabin	sisplatin, karboplatin, oksaliplatin, doksorubisin
Diğer	Lityum, amiodaron, siklosporin, izoniazid	Siklosporin
İllegal maddeler	Kokain, eroin, metadon	-
Çevresel toksinler	Civa, kurşun, mangan, alüminyum, talyum, tolüen	Tolüen

Diğer edinsel nedenler:

- Subakut yerleşimli edinsel ataksi nedenleri, arka çukur tümörleri (primer), hidrosefali, vasküler malformasyonlar, subakut sklerozan panensefalit ve serebellar abse olabilir. Travma sonrası serebellar kontüzyon, serebellar hema-

tom, subaraknoid kanama, yaygın aksonal hasar ve subdural/epidural hematoma görülebilir.

- Sıklıkla travmalarla ilişkili olabilecek, ama kronik olarak ortaya çıkan nadir ataksi nedenlerinden biri de *süperfisyal siderozistis*. Bu tablo, subaraknoid mesafeye tekrarlayan, kronik, yavaş hemoraji ve subpial bölgeye hemosiderin birikimi ile karakterizedir (55). Klinik klasik triadı; serebellar ataksi, sensorinöral işitme kaybı ve miyelopatidir. Demans, diğer kraniyal sinir tutulumları ve diğer beyin sapı bulguları olabilir. Manyetik rezonans görüntülemesinde birikimin olduğu bölgelerde hemosiderin T2 ağırlıklı kesitlerde hipointens olarak görülebilir, SWI gibi demire duyarlı MRG kesitleri bu birikimi göstermekte özellikle duyarlıdır. En yaygın etiyojik dural hastalıklar, sıklıkla dural yırtıklardır. Kraniyospinal hipovoleminin önceden veya daha az sıklıkla devam eden semptomları mevcut olabilir. Dura yırtıklarının yaygın etiyojileri arasında disk hastalığı ve travmalar yer alır. Dura yırtığı etrafındaki frajil kan damarlarından kaynaklanan kronik kanamanın olası altta yatan mekanizma olabileceği tahmin edilmektedir. Kanama kaynağının cerrahi olarak düzeltilmesi mantıklı bir terapötik stratejidir. Başarılı dural yırtık onarımından sonra beyin görüntüleme bulguları düzelmesine ya da azalmasına rağmen, klinik sonuçlar değişkendir. Deferipronun kullanımına ilişkin mevcut veriler, hastalarda rutin kullanımını önermek için yetersizdir (55).

Fonksiyonel ataksi:

- Genellikle yaralanmaksızın olan düşmeler,
- Değişken ve hastanın dikkati başka yöne çekilirse kaybolan semptomlar varlığında fonksiyonel (psikojen) ataksi (yürüyüş bozukluğu) akla gelmelidir.
- Yürüme bozukluğu tek başına ortaya çıkabilir, ancak daha sık olarak diğer hareket bozukluklarıyla birlikte görülür.
- Hastalar, ayakta durmak için maksimum yardıma ihtiyaç duyar.
- Hastalar genellikle yürürken, organik yürüme bozukluklarında görüldenden daha fazla efor sarf etmek zorunda kalırlar.
- Hırıltı, nefes tutma, inleme ve yüz ekşitme ile karakterize edilen "hırıltı ve şişkinlik işareti" ("huffing and puffing sign") olabilir (56).
- Bu yürüyüşün belirtileri aşırı yavaşlık, dizlerde aralıklı bükülme, düşmeden sallanma ve duvarlara mknatis gibi çekimdir.
- Hastalar, "ipte yürüme" olarak adlandırılan, kollarını uzatarak yürümek gibi dramatik telafi edici önlemler alabilirler (57).
- Genellikle dışlama tanısı olmaması gerektiği vurgulanmaktadır.
- Serebellar atakside görülebilen nistagmus, dizartri gibi diğer bulguları yoktur.
- Genel nörolojik muayenede spastisite veya nöropati belirtileri görülmez.
- Bir yakının kaybı ya da çok stresli bir olayla ilişkili olarak ortaya çıkabilir.
- Özellikle yaşlı kadınlarda tipik olarak düşmelerden sonra görülen "düşme korkusu" ve buna bağlı tedirgin yürüyüş, fonksiyonel yürüyüş bozukluğu olarak kabul edilmez.
- Fonksiyonel yürüyüş bozukluğunu, karmaşık yürüyüş paterni olan organik hastalıklardan ayırt etmek önemlidir. Örneğin, distonik yürüyüş, işleve özel olabilir; sadece ileri, geri veya koşma gibi belirli durumlarda ortaya çıkabilir.

- Huntington hastalığı ve spinoserebellar ataksi gibi organik hastalıkları olan hastalar ve levodopa ile indüklenen veya paroksizmal diskinezi olan hastalar, koreik, distonik ve ataksik özelliklerin bir arada olduğu karmaşık, tuhaf (bizar) bir yürüme bozukluğuna sahip olabilir ve bu bozukluklar fonksiyonel olarak yanlış teşhis edilebilir (57).

Tablo 13 ve 14'da tüm etiolojiler başlangıç yaşlarına göre kısaca özetlenmiştir.

Tablo 13. Erişkin çağda ataksi nedenleri

	Akut/ subakut ataksiler	Kronik ataksiler
Hereditör	• Epizodik ataksiler	OR OD X'e Bağlı Geçiş Gösteren Ataksiler Mitokondriyal hastalıklara bağlı ataksiler
Hereditör olmayan dejeneratif		<ul style="list-style-type: none"> • Multisistem atrofi serebellar tip • Sporadik erişkin başlangıçlı ataksi
Edinsel	<ul style="list-style-type: none"> • Alkolik • Diğer toksinlere bağlı • Enfeksiyöz • Vasküler hastalıklar • Primer veya metastatik tümörler • Multipl skleroz • Fonksiyonel 	<ul style="list-style-type: none"> • Alkolik • Diğer toksinlere bağlı • Enfeksiyöz (Prion hastalığı) • Vitamin eksiklikleri • Primer veya metastatik tümörler • Multipl skleroz • Konjenital deformiteler • Fonksiyonel

Tablo 14. Çocukluk çağında akut/subakut ve kronik yerleşimli ataksi nedenleri

	Akut/ subakut ataksiler	Kronik ataksiler
Hereditör	<ul style="list-style-type: none"> • Epizodik ataksiler (intermitan) • Bazı metabolik hastalıklar 	OR OD X'e Bağlı Geçiş Gösteren Ataksiler Mitokondriyal hastalıklara bağlı ataksiler
Edinsel	<ul style="list-style-type: none"> • Enfeksiyöz • Entoksikasyonlar • Yer kaplayan lezyonlar • Travma • Edinsel/metabolik vitamin eksikliği • Metabolik hastalıklar 	<ul style="list-style-type: none"> • Yer kaplayan lezyonlar • Hidrosefali • Vitamin eksiklikleri • Primer veya metastatik tümörler • Metabolik hastalıklar • Konjenital anomaliler

KLİNİK VE LABORATUVAR İNCELEMELERDEKİ İPUÇLARI

- Enfeksiyon (döküntü, ateş, aşı, hasta aile bireyi) varlığı, **postenfeksiyöz atakside** ya da **akut serebellitte**;
- İlaçlar, alkol ya da pestisid kullanımı, **toksik serebellar atakside**;
- Öksürükle artan suboksipital baş ağrısı ve kranial MRG'de serebellar tonsillerin sarkması, **Chiari malformasyonunda**;
- Konjenital ataksiye eşlik eden hipotoni, okülomotor apraksi, mental retardasyon, kranial MRG'de "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, sağırılık, optik atrofi, **Marinesco-Sjögren sendromunda**;

- Erken çocukluk döneminde başlayan ataksi, ve dizartri, diabet, polinöropati, 10 yıl içinde tekerlekli sandalyeye bağımlılık, okülökütenöz telanjiektaziler malignite riski, immün yetmezlik, alfa fetoprotein yüksekliği, **Ataksi-telanjiektazi sendromunda**;
- Juvenil katarakt, tendonlarda ksantom varlığı, engellenemeyen kronik diyare, serebellar ve duyuşal ataksi, kranial MRG'de dentat nukleus ve spinal MRG'de arka kordonda T2-FLAIR hiperintensite, **serebrotendinöz ksantomatoziste**;
- Ergenlikte başlayan ataksi, derin tendon refleksi kaybı, piramid bulgular, alt ekstremitelerde belirgin duyuşal aksiyon nöropati, kardiyomyopati, iskelet deformiteleri, diabetes mellitus, servikal spinal kordda atrofi, duyuşal ağırlıklı polinöropati, **Friedreich ataksisinde**;
- 10 yaş altı başlangıç, Friedreich ataksisi benzeri klinik, **vitamin E eksikliğine bağlı Ataksi sendromunda**;
- Ataksi, işitme kaybı ve miyelopati birlikteliği, travma öyküsü ve kranial MRG'de hemosiderin birikimi, **süperfis-**

yel sideroziste;

- Palatal miyoklonus ve ataksi, geç başlangıçlı **Alexander hastalığında**; **POLG1 ya da SCA 20 mutasyonunda**
- 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**;
- Kuru öksürük ve vestibulopati, **CANVAS'ta**;
- Okulomotor apraksi, **ataksi telenjektazi, ataksi telenjektazi benzeri sendrom** ya da **okulomotor apraksi-ataksi sendromlarında**;
- Spastisite, **SPG7'de**;
- Miyoklonus ve ataksi; **mitokondriyal hastalıklar, Unverricht-Lundborg hastalığı, nöronal seroid lipofusinoz, SCA7'de**;
- Optik atrofi ya da retinopati ve ataksi, **SCA 7, Friedreich ataksisi, Refsum hastalığı, SCA7, mitokondriyal hastalık, vitamin E eksikliğine bağlı atakside**;
- Epilepsi ve ataksi, **SCA 7, SCA 10, dentatorubropallidoluysian atrofi ve antiepileptiklere bağlı atakside**;
- Erişkinde akut/subakut başlangıç ve hızlı seyir olduğunda **paraneoplastik sendromda** görülür (paraneoplastik antikor paneli olguların yarısında negatif olabildiğinden sadece antikor paneliyle yetinilmemelidir).

Ayrırcı tanıda yardımcı olabilecek görüntüleme bulguları

- **Serebellum veya arka fossada lezyon**
 - Kitle lezyonu: tümör, abse
 - Demiyelinizan lezyon: multipl skleroz, akut dissemine ensefalomyelit
 - Vasküler lezyon: iskemi, hemoraji, vasküler malformasyon
 - Yaygın ödem: akut serebellit
- **Orta serebellar pedünkülde sinyal değişikliği**. Frajil X sendromu, multisistem atrofi
- **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 nukleus ve/veya arka kordonda intensite değişikliği**. Serebrotendinöz ksantomatoz
- **Serebral/serebellar beyaz cevher değişiklikleri**. Löko-distrofler, multipl skleroz
- **Hemosiderin birikimi**. Süperfişyel siderozis
- **'Molar diş' görünümü**. Joubert sendromu

Tedavi:

- 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 kardiyomyopati üzerine etkili olabileceği ama ataksiye yararlı olmadığı gösterilmiştir.

- E vitamini eksikliğine bağlı 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 erken dönemde verilirse gelişmesi engellenebilir. İzole vitamin E eksikliğinde emilme sorunu olmadığı için tedavide oral 600-2400 mg/gün E vitamini progresyonu yavaşlatıp serebellar bulguları azaltabilir. Glukoz taşıyıcı tip 1 eksikliğinde ketojenik diyet ataksiyi, Nieman Pick tip C'de, miglustat hastalık progresyonunu engellemektedir.
- Epizodik ataksiler tip 1, 2 ve 4 için asetazolamid, antikonvülzanlar; tip 2 için 4-aminopiridin denenmektedir.

Sekonder nedenler söz konusu olduğunda altta yatan hastalığı tedavisi gereklidir.

- Çocukluk çağına ortaya çıkan akut poststreptokokal ataksi vakaları tedavisiz iyileşebildikleri için immunsupresyon tedavi gerekmez, yakın takibe alınır.
- Akut serebellit potansiyel açılan yaşamı tehdit edicidir. Özgül antimikrobiyal ajanlar, metil prednizolon (maksimum 1g/gün 2 saatte veya 30mg/kg/gün) ve gerekirse dekompresyon cerrahisi tedavi seçenekleridir.
- Çölyak hastalığına bağlı atakside glutenden fakir beslenme önerilir. Paraneoplastik atakside neden olan tümörün tedavisi ile ataksi gerileyebilir. Ayrıca intravenöz immunglobulin gibi immunmodulatuvar tedavilerin yarar sağladığı bildirilmiştir.
- Opsoklonus-miyoklonus sendromunda da immunmodulatuvar tedaviler ve varsa neoplastik hastalığın tedavisi, tedavi seçenekleridir.
- Anti-GAD antikor ilişkili atakside immunmodulatuvar tedavilerin yeri vardır. Haşimoto ensefalopatisinin serebellar etkileniminde yüksek doz metilprednizolon ve takiben oral steroid kullanılmasının en yaygın kullanılan tedavi yöntemi olduğu bilinmektedir.
- Akut dissemine ensefalomyelit tedavisinde de steroid kullanılabilir. Prognozun genellikle iyi ve hastalığın monofazik olmasına karşın olguların bir kısmında ataklar tekrar edebilir.
- Süperfişyel sideroziste hemorajinin kaynağı belirlenebilir (olguların yaklaşık yarısında) progresyon engellenebilir, deferipronun (30 mg/kg/gün) etkisi, henüz incelenme aşamasındadır.

KAYNAKLAR

1. Ashizawa T, Xia G. Ataxia. Continuum (Minneapolis) 2016;22:1208-1226.
2. Ryan MM, Engle EC. Acute ataxia in childhood. J Child Neurol 2003;18:309-316.
3. Subramony SH. Approach to ataxic diseases. Handb Clin Neurol 2012;103:127-134.
4. Gebus O, Montaut S, Monga B, et al. Deciphering the causes of sporadic late-onset cerebellar ataxias: a prospective study with implications for diagnostic work. J Neurol 2017;264:1118-1126.
5. Klockgether T. Sporadic ataxia with adult onset: classification and diagnostic criteria. Lancet Neurol 2010;9:94-104.
6. Mariotti C, Fancellu R, Di Donato S. An overview of the patient with ataxia. J Neurol 2005;252:511-518.
7. Gunduz A, Aktan Süzgün M, Tütüncü M, Apaydın H, Kızıltan G. Ataxia in a Movement Disorders Outpatient Clinic: a Single-Center Experience in Turkey. Cerebellum. 2022
8. Blumkin L, Pranzatelli MR. Acquired ataxias, infectious and para-infectious. Handb Clin Neurol. 2012;103:137-146.

9. Caffarelli M, Kimia AA, Torres AR. Acute Ataxia in Children: A Review of the Differential Diagnosis and Evaluation in the Emergency Department. *Pediatr Neurol* 2016;65:14-30.
10. Parodi L, Coarelli G, Stevanin G, Brice A, Durr A. Hereditary ataxias and paraparesias: clinical and genetic update. *Curr Opin Neurol*. 2018;31:462-4671.
11. Lieto M, Roca A, Santorelli FM, et al. Degenerative and acquired sporadic adult onset ataxia. *Neurol Sci* 2019;40:1335-1342.
12. Fanciulli A, Wenning GK. Multiple-system atrophy. *N Engl J Med* 2015;372:249-263
13. Wenning GK, Stankovic I, Vignatelli L, et al. The Movement Disorder Society Criteria for the Diagnosis of Multiple System Atrophy. *Mov Disord* 2022;37:1131-1148.
14. Kim HJ, Stamelou M, Jeon B. Multiple system atrophy-mimicking conditions: Diagnostic challenges. *Parkinsonism Relat Disord* 2016;22 Suppl 1:S12-5.
15. Giordano I, Harmuth F, Jacobi H, et al. Clinical and genetic characteristics of sporadic adult-onset degenerative ataxia. *Neurology* 2017;89:1043-1049.
16. Vural A, Şimşir G, Tekgül Ş, et al. The Complex Genetic Landscape of Hereditary Ataxias in Turkey and Implications in Clinical Practice. *Mov Disord*. 2021;36:1676-1688.
17. van de Warrenburg BP, Sinke RJ, Verschuuren-Bemelmans CC, et al. Spinocerebellar ataxias in the Netherlands: prevalence and age at onset variance analysis. *Neurology*. 2002;58:702-708.
18. Ruano L, Melo C, Silva MC, Coutinho P. The global epidemiology of hereditary ataxia and spastic paraplegia: a systematic review of prevalence studies. *Neuroepidemiology* 2014;42:174-183.
19. Bird TD. Hereditary Ataxia Overview. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al., eds. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 2019. p1993-2022.
20. Scott SSO, Pedrosa JL, Barsottini OGP, França-Junior MC, Braga-Neto P. Natural history and epidemiology of the spinocerebellar ataxias: Insights from the first description to nowadays. *J Neurol Sci* 2020;417:117082.
21. La Spada AR, Clark AW. Inherited neurodegenerative disorders caused by CAG/polyglutamine tract expansions: symposium introduction. *Brain Pathol*. 1997;7:877-880.
22. Jen JC, Graves TD, Hess EJ, Hanna MG, Griggs RC, Baloh RW; CINCH investigators. Primary episodic ataxias: diagnosis, pathogenesis and treatment. *Brain* 2007;130:2484-2493.
23. Fargeot G, Echaniz-Laguna A. Sensory neuronopathies: new genes, new antibodies and new concepts. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2021 Epub ahead of print.
24. Vermeer S, van de Warrenburg BP, Kamsteeg EJ, Brais B, Synofzik M. ARSACS. 2003 Dec 9 [updated 2020 Jan 2]. In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2022.
25. Parihar J, Dash D, Aggarwal B, et al. Spectrum of Movement Disorders of Late-Onset Niemann-Pick Disease Type C. *Can J Neurol Sci* 2021;16:1-5.
26. Kassavetis P, Kaski D, Anderson T, Hallett M. Eye Movement Disorders in Movement Disorders. *Mov Disord Clin Pract* 2022;9:284-295.
27. Yunisova G, Tufekcioglu Z, Dogu O, Bilgic B, Kalegasi H, Akca Kalem S, et al. Patients with Lately Diagnosed Cerebrotendinous Xanthomatosis. *Neurodegener Dis* 2019;19:218-224.
28. Lee CW, Lee JJ, Lee YF, Wang PW, Pan TL, Chang WN, Tsai MH. Clinical and molecular genetic features of cerebrotendinous xanthomatosis in Taiwan: Report of a novel CYP27A1 mutation and literature review. *J Clin Lipidol* 2019;13:954-959.
29. Cortese A, Curro' R, Vegezzi E, Yau WY, Houlden H, Reilly MM. Cerebellar ataxia, neuropathy and vestibular areflexia syndrome (CANVAS): genetic and clinical aspects. *Pract Neurol* 2022;22:14-18.
30. Mancini C, Giorgio E, Rubegni A, et al. Prevalence and phenotype of the c.1529C>T SPG7 variant in adult-onset cerebellar ataxia in Italy. *Eur J Neurol* 2019;26:80-86.
31. Perlman S. Hereditary Ataxia Overview. 1998 Oct 28 [Updated 2022 Jun 16]. In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, et al., editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2022.
32. Tiet MY, Horvath R, Hensiek AE. Ataxia telangiectasia: what the neurologist needs to know. *Pract Neurol* 2020;20:404-414.
33. Anttonen AK. Marinesco-Sjögren Syndrome. 2006 Nov 29 [updated 2019 Jan 10]. In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2022.
34. Ticci C, Orsucci D, Ardissonne A, Bello L, Bertini E, Bonato I, et al. Movement Disorders in Children with a Mitochondrial Disease: A Cross-Sectional Survey from the Nationwide Italian Collaborative Network of Mitochondrial Diseases. *J Clin Med* 2021;10:2063.
35. Montano V, Orsucci D, Carelli V, La Morgia C, Valentino ML, Lamperti C, et al. Adult-onset mitochondrial movement disorders: A national picture from the Italian Network. *J Neurol* 2021;269:1413-1421.
36. Liufu T, Zheng Y, Yu J, et al. The polyG diseases: a new disease entity. *Acta Neuropathol Commun* 2022;10:79.
37. Caplan LR. Ataxia in patients with brain infarcts and hemorrhages. *Handb Clin Neurol* 2012;103:147-160.
38. Connolly AM, Dodson WE, Prensley AL, Rust RS. Course and outcome of acute cerebellar ataxia. *Ann Neurol* 1994;35:673-679.
39. Blumkin L, Pranzatelli MR. Acquired ataxias, infectious and para-infectious. *Handb Clin Neurol* 2012;103:137-146.
40. Calandrelli R, Marco P, Tran HE, Colosimo C, Pilato F. A Novel Radiological Score System to Assess the Clinical Severity in Patients with Acute Cerebellitis. *Cerebellum*. 2022 Feb 9
41. Fadakar N, Ghaemmaghami S, Masoompour SM, et al. A First Case of Acute Cerebellitis Associated with Coronavirus Disease (COVID-19): a Case Report and Literature Review. *Cerebellum* 2020;19:911-914.
42. Takada LT, Kim MO, Metcalf S, Gala II, Geschwind MD. Prion disease. *Handb Clin Neurol*. 2018;148:441-464.
43. Sultan F, Mock M, Their P. Functional architecture of the cerebellar system. In: T Klockgether, ed. *Handbook of Ataxia Disorders*. Marcel Dekker: New York; 2000. pp. 1-52.
44. Hadjivassiliou M. Immune-mediated acquired ataxias. *Handb Clin Neurol*. 2012;103:189-199.
45. Kerr DI, Ong J. GABAB receptors. *Pharmacol Ther* 1995;67:187-246.
46. Trotter JL, Hendin BA, Osterland CK. Cerebellar degeneration with Hodgkin disease. An immunological study. *Arch Neurol* 1976;33:660-661.
47. Greenlee JE, Brashear HR. Antibodies to cerebellar Purkinje cells in patients with paraneoplastic cerebellar degeneration and ovarian carcinoma. *Ann Neurol* 1983;14:609-613.
48. Peterson K, Rosenblum MK, Kotanides H, Posner JB. Paraneoplastic cerebellar degeneration. I. A clinical analysis of 55 anti-Yo antibody-positive patients. *Neurology*. 1992;42:1931-1937.
49. Vernino S, O'Neill BP, Marks RS, O'Fallon JR, Kimmel DW. Immunomodulatory treatment trial for paraneoplastic neurological disorders. *Neuro Oncol* 2004;6:55-62
50. Candler PM, Hart PE, Barnett M, Weil R, Rees JH. A follow up study of patients with paraneoplastic neurological disease in the United Kingdom. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1411-1415.
51. Vernino S. Paraneoplastic cerebellar degeneration. *Handb Clin Neurol* 2012;103:215-223.
52. Laurenro R. Nutritional cerebellar degeneration, with comments on its relationship to Wernicke disease and alcoholism. *Handb Clin Neurol* 2012;103:175-187.
53. Park SH, Kim M, Na DL, Jeon BS. Magnetic resonance reflects the pathological evolution of Wernicke encephalopathy. *J Neuroimaging* 2001;11:406-411.
54. Ercoli T, Defazio G, Muroli A. Cerebellar Syndrome Associated with Thyroid Disorders. *Cerebellum* 2019;18:932-940.
55. Kumar N. Superficial Siderosis: A Clinical Review. *Ann Neurol* 2021;89:1068-1079.
56. Laub HN, Dwivedi AK, Revilla FJ, Duker AP, Pecina-Jacob C, Espay AJ. Diagnostic performance of the "Huffing and Puffing" sign in psychogenic (functional) movement disorders. *Mov Disord Clin Pract* 2015;2:29-32.
57. Thenganatt MA, Jankovic J. Psychogenic (Functional) Movement Disorders. *Continuum (Minneapolis)* 2019;25:1121-1140.

Nöbet Semiyolojisi

Prof. Dr. Semai Bek

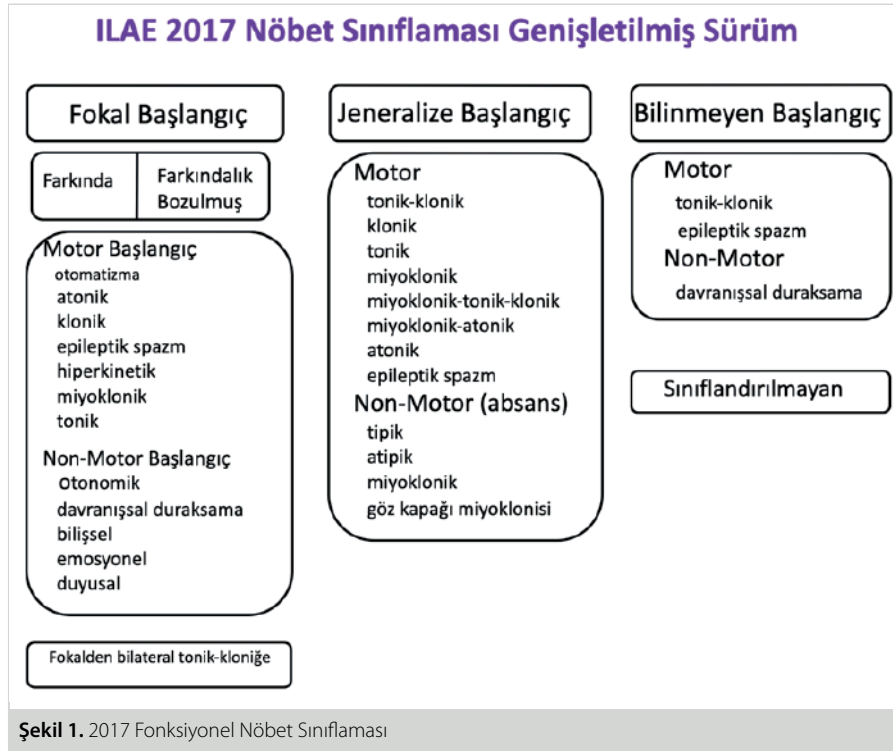
Semiyoloji kelimesi tanım olarak gösterge bilimi demektir. Klinik nörolojinin belki de en önemli eğitim basamaklarından birisini oluşturan semiyoloji, hasta tarafından bildirilen belirti ve hekim tarafından muayene sırasında ortaya konan bulgular kümesinin bir arada değerlendirilmesidir. Epileptik nöbet ise beyinde anormal artmış veya senkron nöronal aktivite sonucu geçici olarak ortaya çıkan bulgu ve/veya belirtilerdir (1). Dolayısıyla nöbet semiyolojisi başlığı altında incelenmesi gereken konu hastanın epileptik nöbet sırasında dış gözlemci tarafından gözlenen bulgular kümesini oluşturan motor belirtilerle hastanın genellikle kendisi tarafından ifade edilen belirtiler kümesinin birleşimidir.

Nöbet semiyolojisinin belirlenmesi, bayılma yakınması ile başvuran bir hastanın değerlendirilmesinde ilk basamağı oluşturmaktadır. Öncelikli görevimiz hastanın yaşadığı paroksizmal olayı iyi dinleyerek ve hatta mümkünse kamera görüntülerini izleyerek, bunun bir nöbet olup olmadığını anlaşılmasıdır. Nöbetin tanımında nöronal aktiviteden bahsetmiştik. Bu nöronal aktivite kortikal nöroanatomi içerisinde hangi alanda yer alıyorsa sonuçta göreceğimiz klinik bulgu veya hastanın bildireceği belirti de o alanın özelliklerini taşımaktadır. Dolayısıyla nöbet semiyolojisinin belirlenmesinin temel amacı öncelikle yaşanan paroksizmal olayın bir nöbet olup olmadığını anlaşılmasına olan katkıdır. Eğer hastanın

yaşadığı paroksizmal olay bir epileptik nöbet olarak düşünülüyorsa, bir sonraki basamak nöbetin sınıflandırılmasıdır. Nöbetin sınıflandırılması hastanın tedavi planının çizilmesini sağlayacaktır. Hastanın geçirdiği nöbet tipine göre medikal tedavi belirlenecek ve hatta ilaca dirençli epilepsi süreci içerisinde odak lokalizasyonu yapılabildiği takdirde rezektif cerrahi tedavi seçeneği gündeme gelecektir.

Dolayısıyla temel olarak bakıldığında hastanın paroksizmal olayının nöbet olup olmadığının belirlenmesi, nöbet olduğu takdirde bu nöbetin sınıflandırılması ve devamında nöbet tipine göre medikal tedavinin belirlenmesi basamakları için doğru bir nöbet semiyolojisi tanımlamak çok önemlidir.

Epilepsi nöbet tiplerinin fonksiyonel sınıflamasını bilmek ve hastanın nöbet sırasında yaşadığını anlattığı belirtileri ve bizlerin nöbet sırasında muayeneyle bulduğumuz bulguları bu sınıflama çerçevesinde toparlayarak değerlendirmek semiyolojinin anlaşılması açısından gereklidir. Bu sınıflamada öncelikle motor ve non-motor belirti ve bulguların semiyoloji olarak tanımlarını bilmek gerekmektedir (Şekil 1) (2).



Bu sunumda 2017 fonksiyonel nöbet sınıflaması zemininde ıktal semiyolojinin tanımlayıcı terminolojisi esas alınarak tanımlar üzerinde durulmuştur (3).

1. Motor Semiyolojik Tanımlar:

A) Miyoklonik kasılma: Değişken dağılımda (aksiyal, proksimal veya distal ekstremite) kas veya kas gruplarının istemsiz, ani, kısa süreli (milisaniyeler sürer, genellikle <250-300 msn) kasılması.

B) Tonik kasılma: Saniyelerden dakikalara kadar süren uzun süreli kas kasılması.

C) Klonik kasılma: Ritmik olarak devam eden, aynı kas grubunu içeren, yaklaşık 2-3 kez/sn sıklığında ve uzamış miyoklonus.

Ç) Atoni: Baş, gövde, çene veya ekstremitelerin, başında aşırı bir miyokloni veya tonik kasılma olmaksızın ortaya çıkan 1-2 sn süreli ani kas tonusu kaybı veya azalması

D) Epileptik spazm: Tonik nöbet kadar uzun olmayan ancak miyokloniden daha uzun süre devam eden, daha ziyade proksimal ve trunkal kaslarda görülen ani fleksiyon, ekstansiyon veya ekstansiyon-fleksiyon karışımı.

E) Otomatizma: Kısmen koordine, repetitif motor aktivite. İstemli bir harekete benzer ve pre-iktal motor hareketin uygunsuz devamı gibi olabilir. Örnek; agresyon, göz kırpması, baş sallama, manüel, oral - fasial, pedal çevirme, pelvik kaldırma, perseverasyon, konuşma, seksüel, üst çıkarma, vokalizasyon/konuşma, yürüme.

F) Hiperkinetik: Daha ziyade proksimal ve aksiyal kasların düzensiz sıralı balistik hareketleridir. Ör: pedal çevirme, pelvik atma, çevirme, sallama hareketleri.

2. Non-Motor Semiyolojik Tanımlar:

A) Duyusal: Dış dünyadan uyumsuz bir uyarana karşılığında olan algısal deneyim. Örnek; işitsel, tadımsal, sıcak - soğuk hissi, koku, somatosensoriel, vestibüler, görsel.

B) Otonomik: Otonomik sinir sistemi ilişkili duyumsama (kardiyovasküler, gastrointestinal, sudomotor, vazomotor, termoregülatuar). Örnek; asistol, bradikardi, ereksiyon, flaşing, gastrointestinal, hiper/hipoventilasyon, mide bulantısı/kusma, solukluk, palpasyon, piloereksiyon, solunumsal değişiklikler, taşikardi.

C) Davranışsal duraksama: Devam eden bir aktivitenin ampüt ve/veya hızında azalma veya duraksama.

Ç) Bilişsel: Lisan veya diğer bilişsel işlevlerde bozulma veya deza vu, halüsinasyon veya algı bozukluğu benzeri pozitif özellikler. Bunlar arasında akalkuli, afazi, dikkat bozukluğu, deza vu veya jamais vu, disosiasyon, disfazi, hallüsinasyon, illüzyon, bellek bozukluğu, ihmal, zorlu düşünce, yanıtılıkta bozulma sayılabilir.

D) Emosyonel: Anksiyete, korku, mutluluk vs hissedilmesi. Örnek; ajitasyon, öfke, anksiyete, ağlama (dakristik), korku, gülme (jelastik), paranoya, keyif.

E) Absans: Ağırlığı değişmekle beraber uyanıklık düzeyinde ani başlayan ve ani sonlanan değişiklik. Nöbet sırasında genellikle bellek fonksiyonu bozulmuştur.

3. Fonksiyonel nöbet sınıflamasında yer almayan ancak kılavuz yayınında motor nöbeti tanımlamak için kullanılabilecek ifadeler olarak belirtilen tanımlar (4): dizartri, distonik, eskrimci pozisyonu, inkoordinasyon, Jacksonian, paralizisi, parezi, versif. Ayrıca semiyolojik motor özelliğın lateralizasyonunu tanımlamak için de sağ, sol veya bilateral tanımlamasını kullanılmaktadır.

Semiyolojik özelliklerin belirlenmesinin yaşanan paroksizmal olayın nöbet olup olmadığının anlaşılması, tedavi, seçiminin yapılmasında önemli olduğunu belirtmiştik. Randomize kontrollü çalışma sonuçlarıyla nöbet tiplerine göre tercih edilmesi önerilen moleküller farklıdır (5). Örneğın miyoklonik nöbetlerde karbamazepin seçilmemesi gerektiğı gibi. Nöbet semiyolojisi, özellikle tedaviye dirençli epilepsi hastalarında odağın belirlenmesinde de büyük önem taşır. Klinik, elektrografik ve radyolojik korelasyonun gösterilebildiğı tedaviye dirençli hastalar rezektif cerrahi adaydırlar. Fonksiyonel olarak lokalizan semiyolojik özelliklerini de ana başlıklar altında inceleyebiliriz.

1. Frontal Lob Kaynaklı Nöbetlerde Dikkat Edilecek Semiyolojik Özellikler: Frontal lob en geniş yeri kaplaması nede-

niyle farklı bazı nöbet özelliklerine sahiptir. Fokal nöbeti olan hastaların yaklaşık %25' ini oluştururlar. Motor özellikler belirgindir ve bunları asimetric tonik nöbetlerden hiperkinetik nöbetlere kadar değişken bir spektrumda görebiliriz. Tipik nöbetler kısa süreli, vokalizasyon, bizar davranışlar, idrar inkontinansı, baş göz deviasyonu iledir. Sıklıkla nokturnal ve kümeler halinde dir. EEG' de iktal patern göremeyebiliriz veya hareket artefaktı ile belirgin kirlenmiş durumdadır. Farkındalık korunmuyorsa absans ile karışabilir. Parasomniler ile karışabilir (nöbet < 2 dk, stereotipik, farkındalık korunmuş, kümelenme). EEG' nin normal olması ve yoğun kas artefaktı nedeniyle Psikojenik Non-Epileptik Nöbetlerle karışabilir. Genel özellikler açısından primer sensorimotor korteks kaynaklı nöbetlerde elementer motor bulgular, suplemer sensorimotor korteks kaynaklı nöbetlerde asimetric tonik postür, orbito-frontal korteks kaynaklı nöbetlerde kokusal halüsinasyonlar, fronto-polar korteks kaynaklı nöbetlerde ipsilateral deviasyon, dorso-lateral prefrontal korteks kaynaklı nöbetlerde kontralateral deviasyon ve singular korteks kaynaklı nöbetlerde ise emosyonel belirtilerin olması en tipik özellikleridir. Parasomniler ile karışma ihtimali olan en önemli tipi ise uyku ilişkili hipermotor epilepsilerdir (6).

2. Temporal Lob Kaynaklı Nöbetlerde Dikkat Edilecek Semiyolojik Özellikler: Temporal lob kaynaklı nöbetler fokal başlangıçlı epilepsileri belirgin bir çoğunluğunu oluşturur. Temelde semiyoloji olarak frontal ob kaynaklı nöbetlerden ayrımının yapılması önemlidir (7). Frontal lob kaynaklı nöbetlere göre nöbet sıklığı daha azdır, nöbetlerin başlangıcı yavaş olur, uykuda nöbet daha nadirdir, yavaş pik noktasına ulaşır, otomatizm sık ve uzun sürelidir, davranışsal duraksama başlangıçta siktir, kompleks motor hareketler daha geç, nadir ve daha az ön plandadır, hipermotor semiyoloji daha nadirdir, bipedal otomatizma nadirdir, somatosensoriel belirtiler nadirdir, vokalizasyon konuşma şeklindedir, nöbetler daha uzun sürelidir, lokalden bilateral tonik nöbete değişim daha nadirdir, post-iktal konfüzyon daha belirgin ve uzun sürelidir, post-iktal afazi dominant hemisfer nöbetlerinde siktir.

Ayrıca temporal lob kaynaklı nöbetler değer tüm nöbet tiplerine göre lokalizan ve lateralizan özelliğı daha iyi belirlenmiş ve nispeten net olan nöbetlerdir. Ana hatlarıyla semiyolojik özellikler ile lobe ayrım, lateralizasyon ve lokalizasyon özellikleri aşağıda belirtilmiştir.

A) Otomatizma: Unilateral ekstremitte otomatizması ipsilateral odak, oral otomatizma temporal lob kaynak, unilateral göz kırpması ipsilateral odak, post-iktal öksürük temporal lob kaynak, post-iktal burun silme ipsilateral temporal lob kaynak, iktal tükürme veya su içme sağ temporal lob kaynak, ısıklık çalma temporal kaynak göstergesidir.

B) Otonomik: İktal mide bulantısı sağ temporal lob kaynak, iktal idrara sıkışma sağ temporal lob kaynak, piloereksiyon sol temporal lob kaynak göstergesidir.

C) Motor: Erken dönem forse olmayan baş dönmesi ipsilateral odak, geç dönme kontralateral odak, göz deviasyonu kontralateral odak, fokal klonik kasılma kontralateral periorlandik odak, asimetric klonik sonlanma ipsilateral odak, eskrimci pozisyonu kontralateral suplemer motor alan, 4 işaretli kontralateral tempoda lob kaynak, tonik ekstremitte kontralateral odak, distonik ekstremitte kontralateral odak, unilateral iptal paresisi kontralateral odak, post-iktal Todd paralizisi kontralateral odak göstergesidir.

Ç) Konuşma: İktal konuşmada duraksama temporal lob kaynak (sıklıkla dominant), iktal konuşma tekrarlaması temporal lob kaynak (sıklıkla non-dominant), post-iktal afazi temporal lob kaynak (sıklıkla dominant) göstergesidir.

1. Parietal Lob Kaynaklı Nöbetlerde Dikkat Edilecek Semiyolojik Özellikler: Primer duyu korteksi kaynaklı nöbetlerde nöbet başlangıcı, sıklıkla ama her zaman değil, kontralateral uyuşuma - karıncalanma hissi ile beraberdir. İğnelenme, gıdıklanma, elektrik çarpar hissi olarak da tanımlayanlar vardır. Duyusal homonkulusta ilerlercesine bu duyumsamanın yayıldığı görülebilir (Jacksonian march) ve buna genellikle de motor nöbet de eşlik eder. Daha nadiren ise ağrı ve ısı duyusuna ait nöbetler gözlenebilir. Non dominant parietal korteks kaynaklı nöbetlerde sabit bir ekstremitede hareket algısı (dalgalanma) ve değişken postür (bükülme) gibi vücut imajında bozulma veya genişleme (macrosomatognosia), küçülme (microsomatognosia), yok olma (asomatognosia), uzama (hyperschematica) ve kısalma (hyposchematica) gibi somatik illüzyonlar olabilir. Distaller ve dil sıklıkla etkilenir. Silvian fissürün üst kısmından kaynaklanan nöbetlerde fokal bilişsel nöbet sonrası ekstremiteyi hareket ettirememiş şekilde iktal paralizi ve bazen de takibinde klonik jerker görülebilir. Parieto-okspital bileşke kaynaklı nöbetlerde fokal bilişsel nöbet + makropsi / mikropsi olabilir. Yine bu bölge kaynaklı nöbetlerde kontralateral versiyon ve epileptik nistagmus (hızlı faz kontralaterale) izlenebilir. Tipik olarak hızlı komponenti kontralaterale ve düzeltici yavaş komponenti ipsilateral tarafa olur. Göz hareketleri sırasında sıklıkla farkındalık korunur. Baş ve gözde versiyon eşlik edebilir. Göz kapağında flutter veya zorlu göz kapanması da izlenebilir. Non-dominant hemisfer parasantral lobül kaynaklı nöbetlerde genital bölgeyi etkileyen seksüel duyumlar ve bunları takiben cinsel içerikli hareketler olabilir. Dominant hemisfer parieto-okspital korteks kaynaklı nöbetlerde okuma, yazma ve hesaplama bozukluğu görülür.
2. Okspital Lob Kaynaklı Nöbetlerde Dikkat Edilecek Semiyolojik Özellikler: Fokal epilepsiler arasında yalnızca %3'ü oluştururlar. Yayılım nedeniyle multilober semiyoloji oldukça siktir. Ağırlıklı olarak görsel semptomatoloji vardır. Fokal duyuşsal görsel subjektif deneyimler hastalar tarafından tam anlatılamayabilir. Okulomotor özellikler arasında zorlu göz kapanması, göz kapağında flutter, göz deviasyonu ve nistagmus şeklinde olabilir. Primer görme alanında daha sık elementer görsel semptomatoloji görülürken diğer komşu alanlarda daha karmaşık hale gelir. Primer görme alanı kaynaklı nöbetlerde fokal duyuşsal

görsel nöbetleri görüyoruz. Pozitif görsel olay dediğimiz çok renkli daire veya parlamalar tipiktir. Görme alanında kayıp veya tam görme kaybı şeklinde negatif olay da görülebilir. Her iki gözde görme kaybı siyah kararma /beyaz parlama (black-out veya white-out) şeklinde olabilir. Kompleks görüntüler bu alan kaynaklı nöbetlerde görülmez. Görsel olayının yaşandığı görme alanı ile hemisferal ilişki kontralateraldir. Nöbet sırasında hasta o tarafa bakma eğilimlidir. Genellikle iki dakikadan kısa sürmesi nedeniyle migren aurasından ayrılabilir (migren auraları 5-15 dk gibi daha uzun sürelidir). Ekstra-striat korteks kaynaklı nöbetlerde kompleks görsel halüsinasyonlar (insan, hayvan, görüntüler) olur. Fokal bilişsel nöbet olarak da tanımlanabilirler. Kalkarin fissür inferioru kaynaklı nöbetler temporale yayılır ve farkındalığın bozulduğu fokal nöbet yapar. Kalkarin fissür superiorundan kaynaklanan nöbetler ise parietal lob, frontopolar operkulum veya frontal loba yayılım gösterebilir. Hızlı frontal yayılımda fokal atonik nöbet gözlenebilir.

3. Operkulum Kaynaklı Nöbetlerde Dikkat Edilecek Semiyolojik Özellikler: Karakteristik olarak yüzde (ağız ve dil) klonik hareketler (tek taraflı olabilir), laringeal semptom, artikülasyon güçlüğü, yutma - çiğneme hareketi ve hipersalivasyon görülebilir. Otonomik etkilenim (epigastrik, urogenital, gastrointestinal, kardiovasküler veya respiratuar) ve emosyonel (korku) siktir.

KAYNAKLAR

1. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014; 55(4): 475-482.
2. Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017; 58(4): 522-530.
3. Blume WT, Lüders HO, Mizrahi E, Tassinari C, van Emde Boas W, Engel J. Glossary of descriptive terminology for ictal semiology: report of the ILAE task force on classification and terminology. *Epilepsia* 2001; 42(9) :1212-1208.
4. Fisher RS, Cross JH, D'Souza C, French JA, Haut SR, Higurashi N et al. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia* 2017; 58(4): 531-542.
5. Abou-Khalil BW. Update on Antiseizure Medications 2022. *Continuum (Minneapolis)* 2022; 28(2): 500-535.
6. Gibbs SA, Proserpio P, Francione S, Mai R, Cardinale F, Sartori I et al. Clinical features of sleep-related hypermotor epilepsy in relation to the seizure-onset zone: A review of 135 surgically treated cases. *Epilepsia* 2019; 60(4): 707-717.
7. Blair RDG. Temporal lobe epilepsy semiology. *Epilepsy Res Treat* 2012; 2012: 751510.

Epilepsi Sendromları

Prof. Dr. Yasemin Biçer Gömceli

Epileptik nöbet: Nöronların anormal, aşırı ve/veya senkron aktivitesine bağlı geçici olarak görülen belirti ve bulgudur.

Epilepsi: Tekrarlayan nöbetlerle karakterize kronik bir hastalıktır.

Sendrom: Bir arada görülen belirti ve bulgular kümesidir ve bir hastalığın aksine bilinen tek bir etyolojisi ya da patolojisi yoktur.

Epileptik sendrom: Tipik bir nöbet başlangıç yaşına, spesifik nöbet tiplerine /EEG özelliklerine sahip sendromdur. Çoğu kez birlikte alındığında spesifik epilepsi sendromu tanısına izin veren aşağıda tanımlanan bazı özelliklere sahiptir:

- Başlangıç/remisyon yaşı
- Nöbet sıklığı ve tipleri
- Zamanlaması
- Presipitan faktörler
- Nörolojik muayene bulguları
- Eşlik eden nörolojik veya sistemik tablolar
- Aile öyküsü
- EEG/görüntüleme/metabolik/genetik bulguları

Epilepside sendromik tanı; en uygun tedavi seçeneğine karar vermek, prognozu-genetik geçişi öngörmek, var olan nöbetlerin yanı sıra eşlik edebilecek diğer nöbet tipleri ve komorbid durumları (öğrenme güçlüğü, psikiyatrik bozukluk, otizm spektrum, SUDEP) öngörmek, erken tanımak, tedavi etmek, potansiyel tetikleyicileri öngörmek ve ortak dili sağlamak açısından önemlidir.

Epilepsi sendromlarının en detaylı yer aldığı sınıflama International League Against Epilepsy (ILAE) 1989 sınıflamasıdır (Tablo.1) (1).

ILAE tarafından önerilen operasyonel özellikleri olan 2017 sınıflamasında sendromik sınıflamanın önemi vurgulanmıştır (Şekil. 1) (2).



Şekil 1. ILAE 2017 sınıflaması
(Kaynak 2'den Türkçeleştirilerek alınmıştır)

En temel yaklaşımda öncelikle fokal ve jeneralize epilepsi nöbetlerini ayırt etmeye çalışmak gereklidir. Bu nedenle başlangıç yaşı, özgeçmiş ve soygeçmiş öyküsü, nörolojik muayene bulguları, nöbetlerin meydana geliş saati, nöbet semiyolojisine dair detaylar ve EEG ve görüntüleme bulgularını içeren bir çok ipucu bir-

likte değerlendirilmelidir. Bazen her iki nöbet tipi bir arada olabilir veya tüm bu değerlendirmelere rağmen sınıflama yapmak mümkün olmayabilir. Ayrıca bazen zamanla hastanın yeni semptomları/nöbet tipleri ortaya çıkabilir ve yeni bilgi edindikçe sendromik tanı değişebilir.

Tablo 1. ILAE 1989 Sınıflaması

I- Fokal (parsiyel) epilepsiler ve sendromlar

- A- İdyopatik (Başlangıç yaşına göre)
- Sentrotemporal dikenle birlikte olan benign çocukluk çağı epilepsisi
 - Oksipital paroksizm ile birlikte olan çocukluk çağı epilepsisi
 - Primer okuma epilepsisi
- B- Semptomatik
- Temporal lob epilepsisi
 - Frontal lob epilepsisi
 - Pariyetal lob epilepsisi
 - Oksipital lob epilepsisi
 - Çocukluğun kronik progresif epilepsia parsialis kontünyası
- C- Kriptojenik

II- Jeneralize epilepsiler ve sendromlar

- A. İdyopatik (Yaşa bağımlı başlangıçlı)
- Benign neonatal famiyal konvülsyonlar
 - Benign neonatal konvülsyonlar
 - İnfantlarda benign miyoklonik epilepsi
 - Çocukluk çağı absans epilepsisi
 - Juvenil absans epilepsisi
 - Juvenil miyoklonik epilepsi
 - Uyanırken gelen grand mal nöbetli epilepsi
- B. İdyopatik, semptomatik veya ikisi birlikte (görülme yaşına göre)
- West's sendromu (infantil spazm)
 - Lennox Gastaut sendromu
 - Miyoklonik-astatik nöbetle birlikte olan epilepsi
 - Miyoklonik absanslarla birlikte olan epilepsi
- C. Semptomatik
- Nonspesifik neden (Erken miyoklonik ensefalopati)
 - Spesifik sendromlar

III- Fokal yada jeneralize olduğu belirlenemeyen epilepsi ve sendromlar

- A. Hem jeneralize hem fokal nöbetler ile birlikte
- Neonatal nöbetler
 - İnfantta ciddi miyoklonik epilepsi
 - Yavaş dalga uykusu sırasında devamlı diken-dalgalı epilepsi
 - Akkiz epileptik afazi (Landau-Kleffner Sendromu)
- B. Belirli fokal veya jeneralize konvülsiyon özelliği olmayanlar

IV- Özel sendromlar

- Belirli durumlarla ilgili nöbetler
- Febril konvülsiyonlar
 - Sadece akut metabolik veya toksik durumlarda görülen nöbetler
 - İzole nöbet veya izole status epileptikus

Epilepsiler ve Epileptik Sendromlar Sınıflaması, ILAE, 1989

Jeneralize epilepsiler ve sendromlar için ortak özellikler;

- Çocukluk-ergenlik çağı başlangıç yaşı
- Gece uykuda, özellikle sabaha karşı, veya uyanmayı hemen takip eden periyod
- Görece simetrik nöbetler (aurasız, öngörülme, ekstremitelerde benzer etkilenme)
- Kısa dalma, sıçrama, düşme nöbetleri

- Uykusuzluk/alkol ile tetiklenme
- EEG: jeneralize özellikler, fotik duyarlılık

Fokal epilepsiler için ortak özellikler;

- Kafa travması, hipoksik doğum öyküsü, febril konvulsiyon (FK), geçirilmiş operasyon, yapısal lezyon öyküsü
- Fokal nörolojik defisit varlığı
- Aura varlığı
- Nöbet sırasında fokal motor aktivite
- Otomatizmalar
- EEG'de fokal özellikler

Epilepsi sendromları pratikte yaşla ilişkili, kognitif tutulumları ile ilişkili (epileptik ensefalopatiler) ve nöbet tipleri ile ilişkili olarak farklı alt gruplarda değerlendirilebilir.

Yenidoğan ve infantil Dönem

- Kendini sınırlayan (benign) ailesel yenidoğan epilepsisi
- Kendini sınırlayan (benign) yenidoğan konvülsiyonları
- Erken myoklonik ensefalopati
- Erken infantil epileptik ensefalopati (Ohtahara sendromu)
- Kendini sınırlayan (benign) ailesel ve ailesel olmayan infantil epilepsi
- Infantil miyoklonik epilepsi
- Dravet sendromu

Çocukluk Dönemi

- Febril nöbet artı (FN+) sendromları
- Erken başlangıçlı çocukluk çağı oksipital lob epilepsisi Panayiotopoulos sendromu
- Geç başlangıçlı çocukluk çağı oksipital lob epilepsisi (Gastaut tipi)
- Miyoklonik absanslı epilepsi
- Santrotemporal dikenli çocukluk çağı epilepsisi (Rolandik epilepsi)
- Miyoklonik-atonik nöbetli epilepsi (Dooze sendromu)
- Lennox-Gastaut sendromu
- Landau-Kleffner sendromu

Bu sendromların büyük kısmı çocukluk çağı epilepsileri başlığı altında anlatılacaktır. Aşağıda yer alan sendromlar bu sunumda detaylandırılacaktır.

İdiyopatik Jeneralize Epilepsiler (IJE)

- Tipik absans nöbetleri ile ilişkili jeneralize epilepsiler
 - Çocukluk çağının absans epilepsisi
 - Juvenil absans epilepsisi
 - Miyoklonik absanslı epilepsi
 - Juvenil miyoklonik epilepsi
 - Absanslı gözkapığı miyoklonisi
 - Absanslı peroral miyokloniler
 - Fantom absanslı idiyopatik jeneralize epilepsi
 - Erken çocukluk çağının absanslı IJE'si
- JTK nöbetle birlikte jeneralize genetik epilepsi

İdiyopatik Fokal Epilepsiler

- Rolandik Epilepsi
- Çocukluk çağı oksipital epilepsileri (Panayiotopoulos ve Gastaut)
- Otozomal Dominant Nokturnal Frontal Lob Epilepsisi
- Ailesel Temporal Lob Epilepsisi
- Değişken odaklı ailesel epilepsi

Progresif Myoklonik Epilepsiler

TİPİK ABSANS NÖBETLERİ İLE İLİŞKİLİ JENERALİZE EPİLEPSİLER

Bu başlık altında nöbet tipleri, tetikleyicileri, EEG ve görüntüleme bulguları benzeyen bir grup sendrom yer alır. Bir diğer ortak özellik nörolojik muayene bulguları normal olmasıdır. Genetik oldukları bilinmekle birlikte kalıtım şekli ve sorumlu genlerin çoğu bilinmemekte, poligenik olarak kabul edilmektedirler (3).

Klinik bulguları; ışık uyararı, uykusuzluk, alkol, mental aktivasyon gibi tetikleyicilere duyarlı tipik absans nöbetleri yanısıra eşlik edebilen miyoklonik ve jeneralize tonik klonik (JTK) nöbetlerdir. Erişkinlerde daha ziyade sadece bilinç bozukluğu (basit absans) olarak izlenirken; çocuklarda bilinç bozukluğuna eşlik eden iktal motor bulgular (komplike absans) daha sıktır (4).

Tipik EEG bulguları; normal zemin aktivitesi, iki taraflı, senkron, simetrik, 3-4 Hz (>2.5 Hz) diken/çoklu diken dalga deşarjlar; hiperventilasyon (HPV) ve İntermittant fotik stimülasyon (IFS) duyarlılığı, uyku deprivasyonu/uyku ile artış olarak özetlenebilir.

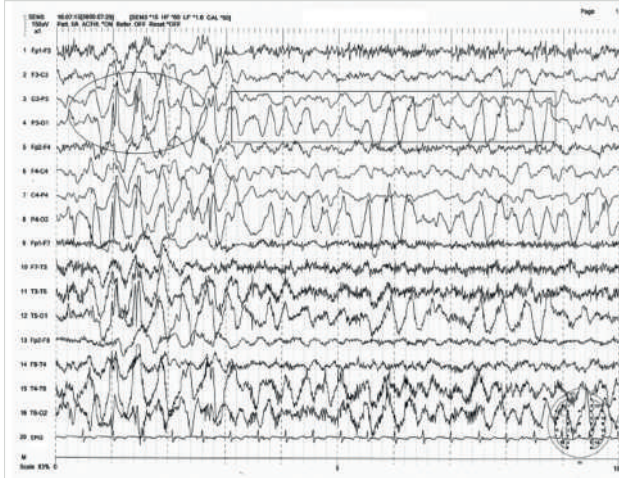
Tedavi yaklaşımlarında valproik asit (VA), levetirasetam (LEV), topiramat (TPM), lamotrijin (LTG) ve etosuksimid (ETM) gibi geniş spektrumlu nöbet önleyici ilaçlar (NÖİ) tercih edilir. Karbamezepin (CBZ), fenitoin (PHT), vigabatrin(VGB) gibi GABA antagonistleri absansları tetikleyip durumlara neden olabileceği için tedavide uzak durulması gereken ilaçlardır(3).

Temel olarak başlangıç yaşı, klinik seyir, tedaviye yanıt ve prognozları yönlerinden farklılıklar gösteren bir grup epilepsi sendromu bu başlık altında yer alır, prototipleri çocukluk çağının absans epilepsisidir.

Çocukluk Çağının Absans Epilepsisi (ÇAE)

Nöbetlerin başlangıcı 4-10 yaşlar arası (en sık 5-7y), kız çocuklarında daha sık olma eğilimindedir. Özgeçmişlerinde Febril Konvülsiyon (FK) olabilir. Klinikte absans nöbetler yanısıra adolesan dönemde tek/seyrek jeneralize tonik klonik (JTK) nöbetler izlenir. Absans nöbetler çok sık tekrarlar (10-100/gün), hastaların yarısında gözlerde kırpma, kaş, göz kapağında ritmik klonik hareketler izlenir. Olguların 2/3'ünde nöbetler sırasında otomatizmalar izlenir, pupil dilatasyonu, renk değişikliği eşlik edebilir. Nöbetler 4-20 sn (sıklıkla 10 sn) sürelidir, absans status epileptikus (ASE) nadirdir(4).

Nörolojik muayene ve görüntüleme bulguları sıklıkla normaldir. Tipik EEG bulguları; iki taraflı, senkron, simetrik, 3 Hz diken-dalgalar deşarjlar iken, hastaların yaklaşık yarısında oksipital intermitten ritmik delta dalgaları (OIRDA) izlenir. HPV ile tetiklenme tipiktir, IFS ile duyarlılık %44 olarak bildirilmiştir. İktal bulgular 3 Hz başlayan, nöbetin sonuna doğru 2-2,5 Hz frekansa düşen diken-dalgalar deşarjlarıdır. Arada frekans dalgalanmaları ve kesintiler beklenmez.



Şekil 2. Jeneralize 3 Hz diken dalgalar ve OIRDA örneği

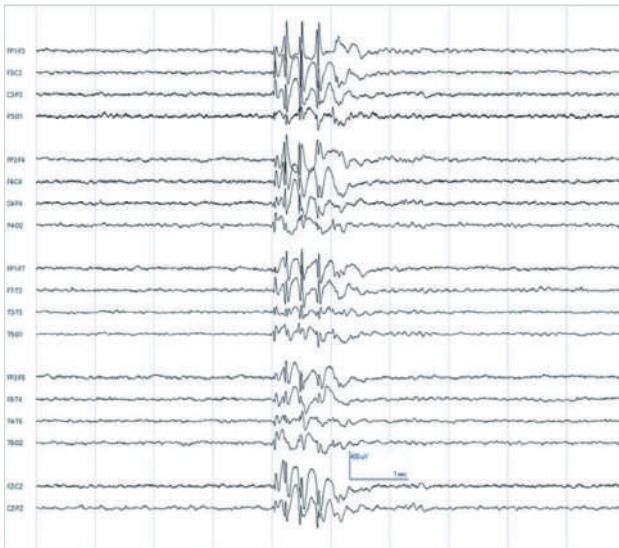
Dikkat eksikliği, öğrenme güçlüğü, davranış problemleri olguların üçte birinde izlenebilir. 12 y öncesi %90'dan fazla hastada remisyon beklenir ancak erişkin-yaşlılıkta da nöbetler devam edebilir(5).

Juvenil Absans Epilepsi (JAE)

Nöbetlerin başlangıcı 8-20 y (en sık 9-13y), kız ve erkek çocukları eşit etkilenir. Klinikte her zaman ön planda olan absans nöbetler yanısıra seyrek myokloniler, %80 olguda JTK nöbetler izlenir. Absans nöbetler ÇAE olgularına göre daha az sıklıkta (1-10/gün), daha hafif ancak daha uzun süreli olma eğilimindedir. ASE olguların beşte birinde izlenir. Jeneralize Tonik Klonik nöbetler genellikle seyrek ancak sık ve dirençli olabilir(6).

Tipik EEG bulguları; jeneralize, senkron, simetrik, 3 Hz diken-dalga ve çoklu diken dalga deşarjlarıdır. Fokal anormallikler, asimetrik diken/çoklu diken-dalga deşarjlar izlenebilir. HPV ve IFS duyarlılığı izlenir (Şekil 3).

İktal EEG'de 3-4 Hz jeneralize diken, çoklu diken dalga ve yavaş dalga deşarjları, sonuna doğru frekans azalır, fragmentasyon izlenir.



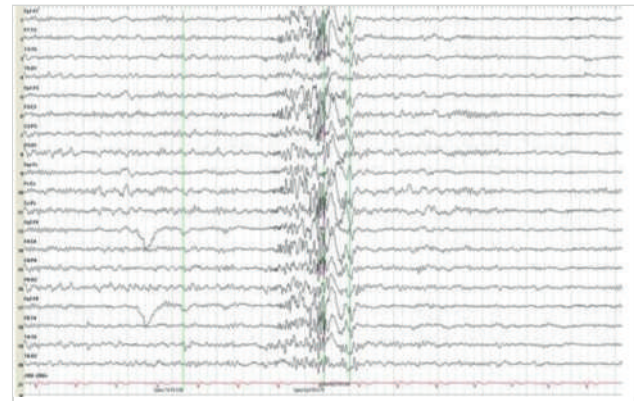
Şekil 3. Jeneralize, senkron, simetrik, 3-4 Hz diken-dalga ve çoklu diken dalga deşarjlar

Prognozda; genellikle yaşla absanslar seyrelir, sadece olguların beşte birinde sık ve dirençli absanslar ve JTK nöbetler devam eder. Çoğu olguda nöbet kontrolü kolay sağlanır ancak ilaç kesimi ile nöksler sıkır, genellikle ömür boyu ilaç kullanımı gereklidir (6).

Juvenile Myoklonik Epilepsi (JME)

Kız ve erkek çocuklarının eşit etkilendiği bu sendromda nöbetler 8-25 (en sık 12-16) yaşlarında başlar. Aile öyküsü sıkır (%71), ailede farklı IJE tipleri olabilir. Klinikte myokloniler her zaman ön plandadır ve özellikle sabah uandıktan sonraki ilk yarım saatte izlenirler. Genellikle omuzlarda, kollarda, nadiren bacaklar, baş, paraspinal ve abdominal bölgede, değişik amplitüdlere, istemsiz, ani, kısa, senkron ve kabaca simetrik, nadiren asimetrik olarak ortaya çıkarlar. Olguların üçte birinde belirsiz, kısa süreli, seyrek, basit, tipik absans nöbetleri, hemen tamamında (%80-95) JTK nöbetler eklenir(7). Yorgunluk, ışık uyarısı, uykusuzluk, alkol, mental aktivasyon ve menstruasyon dönemlerinde tetiklenebilir.

Nörolojik Muayene, görüntüleme bulgularında anormallik beklenmez. EEG'de yapısı, süresi, sıklığı değişken 3-6 Hz frekansında jeneralize, düzensiz diken/çokludiken-dalga deşarjlar tipiktir (Şekil 4). Fragmentasyon ve fotik duyarlılık sıkır. EEG'de fokal özellikler (%15-55) nadir olmayarak izlenir(3).



Şekil 4. Jeneralize, senkron, simetrik, 4-5 Hz diken-dalga ve çoklu diken dalga deşarjlar

İktal EEG'de myoklonik atımdan 20-50 msn önce jeneralize diken, multiple diken dalga ve yavaş dalgalar, düzenli ve ritmik deşarjlar, araya giren yavaş dalgalar, farklı frekansta ve/veya morfolojideki kompleksler izlenebilir.

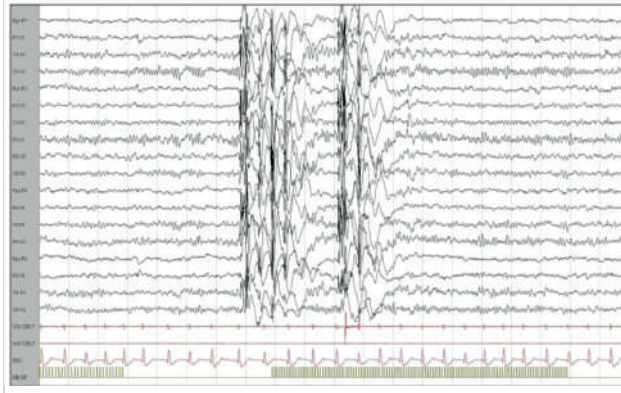
Genellikle düşük doz monoterapi ile kolayca nöbet kontrolü sağlanır ancak ilaç kesilmesi ile nöbetler tekrarlar. Olguların çoğu ömür boyu ilaç kullanır. Olguların %10-15'i dirençli olup politerapi gerektirir(7).

Absanslı Gözkapağı Myoklonisi (Jeavons sendromu)

Kızlarda daha sık ve daha şiddetli seyir gösteren bu sendrom için başlangıç yaşı 7,3 yaş olarak bildirilmiştir(8). Klinikte günde yüzlerce kez tekrarlayan tipik absans nöbetlere göz kapağı myoklonileri (3-5 sn sıçrayıcı, hızlı, ritmik) mutlaka eşlik eder, nadiren ekstremite myoklonisi olabilir. Myokloniler absanssız izole olabilir. Nöbetlerde gözlerde yukarı kayma, başta geriye çekilme sıkır ve hafif bir bilinç bozukluğu eşlik eder.

Tüm hastalar ışığa ve göz kapamaya duyarlıdır; güneş ışığı gibi parlak kesintisiz ışıkta göz kapatılması nöbetleri tetikler. Jeneralize Tonik Klonik nöbetler hemen her hastada seyrek olarak izlenir.

Nörolojik muayene ve görüntüleme bulguları normaldir. Elektroensefalografide kısa süreli (genellikle 2-3sn), jeneralize, 3-6 Hz diken/çoklu diken-dalga deşarjlar tipiktir (Şekil 5). Göz kapama duyarlılığı çok belirgindir. Hastaların çoğunda deşarjlar HPV ile tetiklenir.



Şekil 5. Myoklonilere eşlik eden yüksek amplitüdü jeneralize simetrik 3 Hz diken, çoklu diken dalgalar

Nöbetlerin ilaçlar ile kontrolü sağlanabilse de göz kapağı myoklonileri erişkin yaşlarda da devam eder.

Absanslı Peroral Myokloni

Perioral yüz ve çiğneme kaslarında, çenede ritmik miyoklonilerin eşlik ettiği tipik absans nöbetleri ile seyreden bu sendrom için başlangıç yaşı 2-13 (en sık 10) yaş iken, kız çocuklarında daha sık olarak bildirilmiştir. Absans nöbetler gün içinde çok sık veya seyrek olarak tekrarlayabilir, genellikle kısa sürelidir ancak ASE sık (%57) gelişir. Kümeler halinde gelen absans nöbetleri/ ASE izleyerek hemen her hastada seyrek JTK nöbetler ortaya çıkar. (3)

Elektroensefalografide 1 sn'den kısa süreli, jeneralize, 3-6 Hz diken/çoklu diken ve 4-7 Hz yavaş dalga deşarjlarıyanısıra asimetri veya taraf değiştiren fokal izole diken, diken-dalgalar izlenir. IFS duyarlılığı yoktur. İktal EEG'de 3-4 Hz jeneralize diken, düzensiz multiple diken dalga deşarjları ortaya çıkar.

Hem absanslar ve JTK nöbetler tedaviye dirençli olabilir, genellikle iyileşme olmaksızın erişkin yaşlarda da devam eder(9).

Fantom Absanslı İdyopatik Jeneralize Epilepsi

Çevresi tarafından farkedilemeyecek kadar hafif (fantom) absans nöbetlerle karakterize bir sendromdur. Absanslar erken yaşlarda başlamış olsa bile farkedilmedikleri için genellikle ilk görünür klinik bulgular erişkin yaşta hemen her hastada gelişen seyrek JTK nöbetlerdir(9). Her iki cinsiyette benzer sıklıkta bildirilmiştir. Erişkin yaşta hastaların yarısında ve ileri yaşlara kadar sürebilen ASE atakları izlenir.

Elektroensefalografide 3-4 Hz jeneralize diken, çoklu diken ve yavaş dalga deşarjları izlenir ve HPV duyarlılığı belirgindir. Aralıklı fotik uyarana (IFS) duyarlılık beklenmez. İktal EEG'de tipik olarak 5 sn'den kısa 3-4 Hz jeneralize diken, çoklu diken ve yavaş dalga deşarjları izlenir.

Hayat boyu sürebilir ama absanslar günlük yaşamı etkilemez.

Jeneralize Tonik Klonik Nöbetle Birlikte Jeneralize Genetik Epilepsi (Uyanmanın grandmal epilepsisi)

Geniş bir başlangıç yaş aralığı (5-40 : en sık 11-13 y) olan bu sendrom erkeklerde daha sık görülme eğilimindedir(10). Genellik-

le seyrek, uyanmayı takiben 2 saat içinde JTK nöbetler ile karakterizedir. Ancak bu çok net bir kural değildir, uykuda veya gün içinde de olabilir. Nöbetlerin sıklığı yaşla artabilir. Uyku deprivasyonu, yorgunluk ve alkol ile nöbetler tetiklenir.

Nörolojik muayene ve görüntüleme bulguları normaldir. EEG'de ; jeneralize, senkron 4-5 Hz diken, çoklu diken dalga deşarjlar izlenir. Bazen bulgular tek taraflı, asenkron ve olguların üçte birinde fokal bulgular izlenir(10). Aralıklı Fotik uyarana duyarlılığı olabilir (%9-17). İktal EEG'de frontal bölgelerde belirgin hızlı ritmik diken/çoklu diken yavaş dalga deşarjları izlenir.

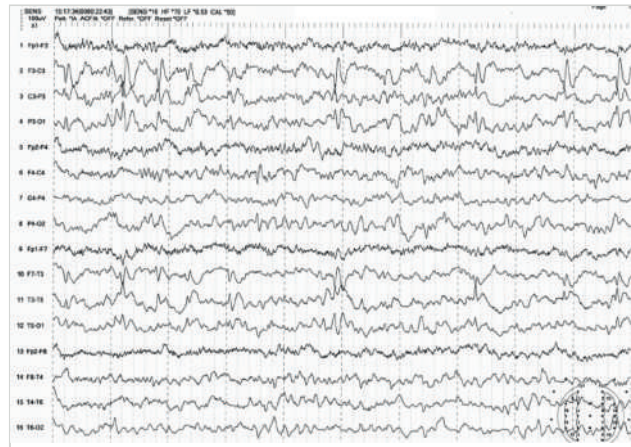
Hastalık hayat boyu sürer, ilaç kesimi sonrası nüks sıklığı (11).

İdiopatik Fokal epilepsiler

Çocukluk çağının sentrotemporal dikenli epilepsisi (Rolandik Epilepsi)

Erkek cinsiyeti daha sık tutan bu sendromda başlangıç yaşı 3-14 (en sık 7-10) olarak bildirilmiştir (12). Klinikte seyrek hemifasiyal sensorimotor nöbetler izlenir. Olguların %20'sinde tek nöbet, %70 olguda 2-10 nöbet izlenirken, %10-20 olguda ise daha sık veya dirençli nöbetler olur. Tipik olarak unilateral dil, dudak, damak, diş eti, yanak, ağız kenarı farengo-larengeal bölgede duysal semptomlar ile başlar, klonik kasılmalar, hipersalivasyon (gargara sesi, konuşmanın durması) ile devam eder. Nöbetler bir dakikadan kısadır, kola yayılım sık, bacaklara yayılım ise nadirdir. Nöbetlerin çoğu uykuda, özellikle uyumayı takip eden erken dönem veya sabah uyanmaya yakın ortaya çıkar.

Nörolojik muayene ve görüntüleme bulguları normaldir. EEG'de; unilateral/bilateral asenkron olabilen sentrotemporal bölgede diken dalga dizileri izlenir (Şekil 6). Bağımsız frontal, parietal, oksipital dikenler veya jeneralize diken dalga deşarjlar olabilir ancak, IFS, HPV, göz kapama duyarlılığı yoktur. Olguların üçte birinde sadece uykuda anormallikler saptanır, bu nedenle şüphe duyulan ve rutin EEG'si normal olan olgularda mutlaka uyku EEG yapılmalıdır.



Şekil 6. Sol sentrotemporal diken ve kesin dalgalar

Nöbetler tedavi verilse de verilmesede genellikle 16 yaş öncesi kaybolur. Sadece %2 hastada erişkinlikte seyrek nöbetler olur (13). Seyrek ve sadece uykuda, hafif nöbetler geçiren ve nöbetlerin başlangıç yaşı remisyon yaşına yakın olan hastalarda tedavi verilmeyebilir (13).

Aktif epilepsinin seyri sırasında, dil ve yürütücü işlevler, davranışsal ve nöropsikolojik defisitler gelişebilse de nöbetler remisyon girince bu semptom ve bulgular düzelir (14).

Çocukluk Çağı Erken Başlangıçlı Oksipital Epilepsisi (Panayitopoulos Sendromu)

Öncesinde tamamen sağlıklı 1-14 yaş arası (en sık 3-6 y) çocuklarda ortaya çıkan otonom nöbetlerle seyredir. Bulantı, öğürme, kusma en sık olmakla birlikte, morarma, kızarma/soluklaşma, myozis/midriazis, idrar/gayta inkontinansı kardiyo-respiratuar semptomlar gibi otonom bulgular ön plandadır(15). Az sayıda hastada nöbetler pür otonom semptomlar ile seyrederken çoğunlukla takiben şuur bozukluğu, görsel hallüsinasyonlar, konuşmanın durması, hipotoni, hemikonvulsiyon, jeneralize nöbet gibi farklı nöbet tipleri gelişir. Nöbet süresi tipik olarak uzundur (%44 30 dk dan uzun), sıklıkla uykuda olma eğilimindedir. Uyku ve yolculuk nöbetleri tetikleyebilir.

Nörolojik muayene ve görüntüleme bulguları normaldir. EEG'de; zemin aktivitesi normal iken oksipital bölgede diken dalgalar nadiren de kısa süreli jeneralize diken dalga deşarjlar izlenir. Beşte bir olguda oksipital odak olmaksızın ekstraoksipital bağımsız dikenler ortaya çıkar. Fotik ve HPV duyarlılığı yoktur ancak fixasyon off duyarlılığı izlenir.

Prognozu iyi seyirlidir. Olguların yarısı altıdan az, %25 olgu ise tek nöbet geçirir. Nöbetler genellikle 11-13 yaşında durur(16).

Çocukluk Çağı Geç Başlangıçlı Oksipital Epilepsisi (Gastaut Sendromu)

Tipik olarak görsel nöbetler ile seyreden bu sendrom, her iki cinsiyette eşit görülür ve nöbet başlangıç yaşı 15ay -19 yaş, (en sık 8-9 y) olarak bildirilmiştir. Basit görsel hallüsinasyonlar olguların 2/3'ünde; çok sayıda yuvarlak/renkli nokta, halka, geometrik şekiller mikropsi-makropsi şeklinde olur. İktal körlük veya insan yüzleri veya figürler görme gibi kompleks görsel hallüsinasyonlar da izlenebilir. Bunları takibeden okulo-klinik hareketler, zorlu baş-göz deviasyonu, hemiklonik, fokalden jeneralizeye ilerleyen nöbetler olur. Hastaların çoğunda iktal veya postiktal dönemde hafif-orta şiddetli veya çok şiddetli olup migreni taklit edebilen baş ağrıları olur (17). Süre genellikle 3 dakikadan kısa nadiren 20 dakikaya kadar uzayabilir. Nöbetler TV, ışık uyaranları ile tetiklenebilir.

Nörolojik muayene ve görüntüleme bulguları normaldir. EEG'de; unilateral veya bilateral oksipital ve posterior temporal bölgede diken dalgalar, kısa süreli jeneralize diken dalga deşarjlar izlenir ve göz kapama duyarlılığı vardır (Şekil 7). EEG bulguları uykuda belirginleşir, bazan sadece uykuda izlenir.



Şekil 7. Sağ oksipital dikenler, her iki parasagittal bölgede düzensiz keskin ve diken dalgalar

Prognoz; %50-60 olguda nöbet başlangıcından itibaren 2-4 yılda remisyon olurken, diğerlerinde seyrek görsel nöbetler, fokal-

den jeneralizeye ilerleyen nöbetler sürer(18). Olguların büyük çoğunluğu CBZ yanıtlıdır.

Otozomal Dominant Nokturnal Frontal lob epilepsisi (FLE)

Otozomal dominant (OD) geçişli, inkomplet penetranslı, niktinik asetilkolin reseptörlerin (nAChR) farklı subunit genlerinde mutasyon ile ilişkilendirilen bir sendromdur. Başlangıç yaşı 2 ay-56 yaş, (en sık 7-12 y) iken, olguların % 85'inde 20 yaşına kadar nöbetler başlamış olur. Lezyonlu Frontal Lob Epilepsilerinden klinik olarak ayrılabilir.

Klinikte, somatosensoriyal, duysal, psikişik, otonom auraları hiperkinetik, tonik, distonik, motor özellikli nöbetler izler (19). Nöbetler kümeler halinde, kısa nokturnal olma eğilimindedir. Nöbet sıklığı ve şiddeti aile içinde bireyler arasında değişkenlik gösterir. Alkol, stres, yorgunluk, çocuklarda ise özellikle ses ve hareket ile tetiklenir.

Nörolojik muayene ve görüntüleme bulguları normaldir. İnteriktal EEG sıklıkla normal, uykuda frontal epileptiform anormallikler izlenebilir. İktal EEG'lerin yarısında lokalizasyon ve /lateralizasyon bulgusu olmaz.

Aile içinde bireyler arasında dahi prognoz farklıdır. Bazı ailelerde yürütücü işlev-bellek bozukluğu, psikiyatrik bozukluklar bildirilmiştir. Olguların çoğu karbamazepine iyi yanıtlı olup, %70 olgu düşük dozla kontrol edilebilir, %30 tedaviye dirençlidir.

Ailesel Temporal Lob Epilepsileri (TLE)

Mezial ve Lateral ailesel temporal lob epilepsilerinin ortak özellikleri;

- OD, tam olmayan penetrans; OR, X'e bağlı R geçişler bildirilmiştir.
- Ailede en az 2 kişide TLE bulguları vardır
- Ailede fokal veya jeneralize başka tipte epilepsi sendromu yoktur
- Klinik olarak ailesel olmayanlardan ayırt edilemezler

Ailesel Meziyal Temporal Lob Epilepsisi

Hafif, seyrek, fokal farkındalığın korunduğu nöbetler ile seyredir. Somatosensory, duysal, korku, panik gibi psikişik, otonom, görsel-işitsel (ışık/ses distorsiyonları) her tip hallüsinasyonlar şeklinde iktal bulgular olabilir. Olguların çoğunda seyrek fokalden jeneralizeye ilerleyen nöbetler vardır. Nöbetler 10 (en sık 25) yaş üzeri başlar ve kadınlarda bir miktar daha sıktır. (20)

Görüntülemelerde hipokampal atrofi olabilir, nörolojik muayene normaldir. İnteriktal EEG

hastaların yarısında normaldir, kalan yarısında uyku ile artış gösteren temporal, dağınık yavaş

dalgalar, keskin dalgalar izlenir.

Çoğunlukla CBZ'e iyi yanıtlı olsa da tedaviye dirençli olabilir, hatta hipokampal atrofi

belirgin ise cerrahi uygulanabilir.

Ailesel Lateral Temporal Lob Epilepsisi (İşitsel Belirtili OD Fokal Epilepsi)

Başlangıç adolesan ya da erken erişkin yaşlarda olan bu sendrom her iki cinsiyeti de eşit sıklıkta etkiler ve yüksek penetrans ile OD kalıtım gösterir. (20)

Klinikte seyrek, sadece işitsel hallüsinasyonlarla giden hafif şiddette fokal farkındalığın korunduğu nöbetler ve seyrek ve

nocturnal fokalden jeneralizeye ilerleyen nöbetler izlenir. Daha nadiren görsel, koku, vertijinöz, sefalik duyular iktal afazi olabilir.

Nörolojik muayene ve görüntüleme bulguları normaldir. EEG: Sıklıkla normaldir, posterior temporal keskin dalgalar izlenebilir. Nöbet kontrolü kolay, prognoz iyidir (20).

Değişken odaklı ailesel epilepsi

Farklı aile bireylerinde farklı lokalizasyonlarla ilişkili nöbetler ile seyreden OD geçişli bir sendromdur. Ortalama 13 (9 ay-43) yaşında başlar, Nöbet semiyolojisi aile bireyleri arasında farklı olmakla birlikte sıklıkla nokturnaldır ve her birey için sabittir. Fokalden jeneralizeye ilerleyen nöbetler olguların %86'sında izlenir.

Nörolojik muayene ve görüntüleme bulguları normaldir. EEG aile bireyleri arasında farklı lokalizasyonlarda epileptiform anormallikler gösterir. Asemptomatik aile bireylerinde de EEG'de odak olabilir.

İyi prognozlu bir tablodur, NÖİ yanıtı çok iyidir, nöbetler yaşla kaybolma eğilimi gösterir.

Progresif Myoklonik Epilepsiler (PME)

Semptomların gidişi, ağırlığı ve dağılımı etyolojiye göre değişmekle birlikte, şiddeti gittikçe artan myokloniler, ataksi ve mental yıkım ile seyreden bir grup nörodejeneratif ve metabolik hastalık bu başlık altında toplanmaktadır (21).

Aksiyon, postür ve dış uyarılar (ses, ışık, dokunma) ile tetiklenen ağır miyoklonik nöbetler tipik özellikleridir, buna jeneralize tonik-klonik ve diğer nöbetler eklenir. Tedaviye dirençli, giderek şiddeti artan ve genelde mental açıdan da yıkıma yol açan tablolardır. Kognitif yıkım dışında başlıca serebellar olmak üzere çeşitli nörolojik, oftalmolojik ve sistemik bulgular görülebilir(21).

EEG'lerinde zemin aktivitesi başlangıçta normal iken giderek yavaşlar, jeneralize ve hızlı diken-dalga deşarjları, fokal dikenler izlenir. Tedavide CLZ, LEV, ZSM, TPM gibi geniş spektrumlu ilaçlar uygun iken CBZ, PHT, GBP, VGB, PRG ve LTG nöbetleri tetikleyebilir, kullanılmaları önerilmez. Valpoik Asit ise mitokondrial hastalık (MERFF) dışındakiler için uygun bir seçenektir. PME nedeni olan hastalıklar;

- Unverricht-Lundborg hastalığı
- Lafora hastalığı
- MERRF
- Nöronal seroid lipofuksinoz
- Sialidoz
- Dentatorubropallidulusiyen atrofi
- Aksiyon myoklonusu böbrek yetmezliği sendromu
- Huntington Hastalığı (juvenil form)
- Nöroaksonal distrofi
- Juvenil GM2 gangliozidoz
- Nöronopatik Gaucher hastalığı

Unverricht-Lundborg hastalığı

İlk tanımlanan ve en sık izlenen PME nedeni olup, Sistatin B defekti ile ilişkilidir ve OR geçiş gösterir. Başlangıçyaşı 6-18, her iki cinsiyeti de eşit etkiler. Yavaş entellektüel yıkım, ataksi, intansiyonel tremor, disartri, yutma ve konuşma bozuklukları yanısıra uyurana (ses ve ışık) ve aksiyona duyarlı myokloniler, JTK, absanslar ve fokal nöbetler izlenir (21).

EEG'de zemin aktivitesi yavaş, anterior bölgelerde belirgin jeneralize yüksek voltajlı diken-dalga ve çoklu-diken- dalgalar tipiktir. Yavaş ilerleyici seyir gösterir, hastalar 5-6. dekatlara kadar yaşayabilir.

Tablo 2. Progresif Myoklonik Epilepsiler

Sendrom	Unverricht Lunborg	MERFF	Lafora	NSL	Sialidoses
Başlangıç Yaşı	8-13 y	10-40 y	10-18 y	İnfantil, geç infantil, juvenil, adolosan, adult	Adolesan
Nöbet tipleri	Myoklonik Tonik- klonik	Myoklonik Tonik- klonik	Myoklonik Tonik- klonik	Myoklonik Tonik- klonik, atipik absans	Myoklonik Tonik- klonik
Fundus bulguları	Normal	Optik atrofi olabilir		Maküler dejenerasyon, görme bozukluğu	Cherry- red spot, lenste opasite
Serebellar bulgular	Hafif, geç	+	+	+	+
Demans	Hafif, geç	+	Ağır	Ağır	-
Defekt	Kromozom 21 (Sistatin B)	tRNA	Kromozom 6q23-25	Juvenil:kromozom 16, geç infantil: kromozom 13q	N-asetilnörominidaz, b-galaktozidaz
Genetik	OR	Maternal	OR	OR	OR
Tanısal belirteçler	Ekrin hücrelerde şeffaf içerikli membrana bağlı vakuoller	Kas biopsisi, DNA	Endokrin ter bezlerinde karakteristik poliglikozan cisimcikler	Erken dönemde ERG anormalliği	EEG'de klinik jerklerle ilişkili diken- çoklu diken dalgalar

MERRF: Mitokondrial encephalopathy with regged red fibers, NSL: Nöronal seroid lipofuksinoz, tRNA: transfer ribonükleik asit, ERG: Elektrotretinogram, (Progresif Myoklonik Epilepsilerin karakteristik özellikleri, Kaynak 22'den Türkçeleştirilerek alınmıştır)

Lafora hastalığı

Karbonhidrat metabolizması bozukluğu, OR geçişlidir. Merkezi sinir sistemi, karaciğer, iskelet kasları ve ciltte poliglukan amiloid lafora cisimciği adı verilen depozitler birikir. Başlangıç yaş aralığı 12-17, her iki cinsiyette eşit sıklıkta izlenir. İlk nöbetler genellikle basit hallüsinasyonlar-skotomlar şeklinde oksipital nöbetlerdir. Zamanla hareket-istirahat myoklonusu, negatif myokloniler, klonik nöbetler ve JTK nöbetler ortaya çıkar ve hızlı ilerleyen kognitif yıkım ve serebellar ataksi her zaman eşlik eder (22).

EEG 'de zemin aktivitesi yavaş, jeneralize, yüksek amplitüdü diken-dalga, çoklu diken-dalgalar, oksipital bölgede belirgin multifokal deşarjlar ve fotosensitivite izlenir.

Prognoz oldukça kötüdür, 20'li yaşlarda kaybedilirler.

KAYNAKLAR

1. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1989;30(4):389-99.
2. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, ve ark. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017;58(4):512-521
3. Kinay D. Tipik Absans Nöbetleri ve İlişkili Epilepsi Sendromları. *Epilepsi* 2018;24(3):87-97
4. Brigo F, Trinka E, Lattanzi S, Bragazzi NL, Nardone R, Martini M. A brief history of typical absence seizures - Petit mal revisited. *Epilepsy Behav* 2018;80:346-53.
5. Kessler, S.K., McGinnis, E. A Practical Guide to Treatment of Childhood Absence Epilepsy. *Pediatr Drugs* 21, 15-24 (2019). <https://doi.org/10.1007/s40272-019-00325-x>
6. Tenney JR, Glauser TA. The Current State of Absence Epilepsy: Can We Have Your Attention?: The Current State of Absence Epilepsy. *Epilepsy Currents* 2013;13(3):135-140. doi:10.5698/1535-7511-13.3.135
7. Nicola Pietrafusa, Angela La Neve, Luca de Palma, et al. Juvenile myoclonic epilepsy: Long-term prognosis and risk factors, *Brain and Development* 2021;43(6):688-697
8. Kelsey M. Smith, Paul E. Youssef, Elaine C. Et al. Jeavons Syndrome: Clinical Features and Response to Treatment, *Pediatric Neurology* 2018;86:46-51
9. Rubboli, G., Gardella, E. and Capovilla, G. Idiopathic generalized epilepsy (IGE) syndromes in development: IGE with absences of early childhood, IGE with phantom absences, and perioral myoclonia with absences. *Epilepsia* 2009; 50: 24-28. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02116.x>
10. Panayiotopoulos CP. Idiopathic generalised epilepsies: Seizures, syndromes and management. Panayiotopoulos CP ed. Bladon Medical Publishing,2005:321-323
11. Janz D. Epilepsy with grand mal on awakening and sleep-waking cycle. *Clin. Electrophysiol.* 2000;111 (S2):103-110
12. Bouma PA. Bovenkerk AC. Westendorp RG. The Course of benign partial epilepsy childhood with centrotemporal spikes: a meta-analysis. *Neurology* 1997;48:430-437
13. Loiseau P, Duche B, Cordova S. Prognosis of benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes: a follow-up study of 168 patients. *Epilepsia* 1988;29:229-235
14. Lindgren S, Kihlgren M, Melin N. Development of cognitive functions in children with rolandic epilepsy. *Epilepsy Behav* 2004;5(6):903-910
15. Alessandro Graziosi, Noemi Pellegrino, Vincenzo Di Stefano, Umberto Raucci, Anna Luchetti, Pasquale Parisi, Misdiagnosis and pitfalls in Panayiotopoulos syndrome, *Epilepsy & Behavior* 2019; 98: 124-128
16. Ferrie CD Grünewald RA. Panayiotopoulos syndrome: a common and benign childhood epilepsy. *Lancet* 2001; 357: 821-913
17. Ferrari-Marinho, T., Macedo, E.F., Neves, R.S.C. et al. Gastaut type idiopathic childhood occipital epilepsy. *Epileptic Disord.* 15, 80-83 (2013). <https://doi.org/10.1684/epd.2013.0551>
18. Verrotti, A., Laino, D., Rinaldi, V.E ET AL. Clinical dissection of childhood occipital epilepsy of Gastaut and prognostic implication. *Eur J Neurol* 2018; 23: 241-246. <https://doi.org/10.1111/ene.12840>
19. Combi, R., Dalprà, L., Tenchini, M.L. et al. Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. *J Neurol* 251, 923-934 (2004). <https://doi.org/10.1007/s00415-004-0541-x>
20. F. Cendes, I. Lopes-Cendes, E. Andermann, F. Andermann. Familial temporal lobe epilepsy:A clinically heterogeneous syndrome. *Neurology* 1998, 50 (2) 554-557
21. Malek N, Stewart W, Greene J. The progressive myoclonic epilepsies. *Practical Neurology* 2015;15:164-171.
22. Conry JA. Progressive Myoclonic Epilepsies. *Journal of Child Neurology.* 2002;17 (1_suppl): 80-84. doi:10.1177/08830738020170011201

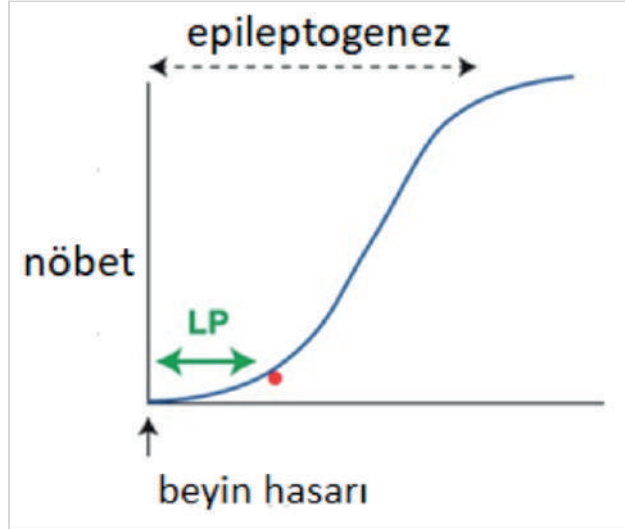
Epilepside Mekanizmalar

Prof. Dr. Pınar Ortan

Nöbet, bir kortikal nöron popülasyonunun anormal, aşırı, hipersenkron deşarjının neden olduğu tablodur. Epilepsi ise, İLAE'nin tanımına göre provoke edilmemiş en az 2 tekrarlayan nöbetle karakterize bir durumdur. Epileptogenez, normal bir nöronal ağa aşırı uyarılabilir bir ağa dönüştüren olaylar dizisidir. Epilepsi, beyinde eksitabiliteinhibisyon arasında dengenin bozulması sonucu nöronlarda hipereksitabilitenin artışına bağlı ortaya çıkar. Dengenin hipereksitabiliteye yönünde değişime uğraması bir çok mekanizmayla oluşur. Bu iyon kanallarında genetik patolojiler, posttravmatik veya poststrok epilepsilerde olduğu gibi hücre ölümü sonra yanlış ve bozuk sinaptik reorganizasyon gibi birçok faktöre bağlıdır. Bu bölümde epileptogenez neden olan mekanizmalardan bahsedeceğiz.

Epileptogenez:

Önceden normal fonksiyon gören beyin bölgesinin nöbete yatkın hala gelmesi ve spontan klinik nöbetler oluşturmasıdır. Latent period ilk klinik nöbetin başlamasından önceki dönemdir (Figür 1).



LP: latent peryod, ● ilk nöbet

Şekil 1. Beyin hasarına sekonderepileptogenez

Uyarılabilirliği yöneten mekanizmalar:

Nörotransmitterler ve iyonlar

Nörotransmitterler, bir sinapstapresinaptik sinir terminali tarafından salınan ve daha sonra bu ligand için spesifikpostsinaptik reseptörlere bağlanan maddelerdir. Ligand bağlanması, kanal aktivasyonu ve iyonların hücrelerin içine veya dışına geçişi ile sonuçlanır. Beyindeki başlıca nörotransmitterlerglutamat, gama-amino-bütirik asit (GABA), asetilkolin (ACh), norepinefrin, dopamin, serotonin ve histamindir. Nöropeptitler ve hormonlar gibi diğer moleküller, daha uzun zaman periyodunda nörotransmisyonu değiştiren modülatör rolü oynarlar (1,2).

Başlıca uyarıcı nörotransmitter, glutamattır. Glutamat reseptörlerinin birkaç alt tipi vardır. İyonotropik alt sınıflar, alfa-amino-2,3-dihidro-5-metil-3-okso-4-izoksazolepropanoik asit (AMPA), kainat reseptörleri ve N-metil-D-aspartat (NMDA)dır.

Tüm iyonotropikglutamat reseptörleri Na⁺ ve K⁺'ya karşı geçirendir ve membrandepolarizasyonuna ve aksiyon potansiyelinin oluşumuna katkıda bulunan, Na⁺'nın girişi ve K⁺'nın bu kanallardan dışarı akışıdır. NMDA reseptörü ayrıca dinlenme durumunda Mg⁺⁺ iyonları tarafından bloke edilen bir Ca⁺⁺ kanalına sahiptir, ancak lokal membran depolarizasyonu koşulları altında Mg⁺⁺ yer değiştirir ve kanal Ca⁺⁺'a geçiren hale gelir; Ca⁺⁺ akışı hücreyi daha fazla depolarize etme eğilimindedir ve ayrıca aşırı nöronal aktivasyon koşulları altında (status epileptikus ve iskemi gibi) Ca⁺⁺ aracılı nöronal hasara katkıda bulunduğu ve potansiyel olarak hücre ölümüne yol açtığı, eksitotoksikite olarak adlandırılan bir süreç olduğu bilinmektedir. Diğer ana glutamat reseptörü tipi, membranla ilişkili G proteinlerini içeren reseptörle aktive olan sinyal transdüksiyonu yoluyla işlev gören metabotropik reseptördür. Diferansiyel agonist potansiyeline, sinyal iletim mekanizmasına ve sinaps öncesi ve sonrası lokalizasyona dayanan en az 3 metabotropik reseptör alt tipi vardır. Hayvan epilepsi modellerini kullanan deneysel çalışmalar, NMDA, AMPA ve kainat agonistlerinin nöbet aktivitesini indüklediğini, antagonistlerinin ise nöbet aktivitesini baskıladığını göstermiştir.

Ana inhibitör nörotransmitter olan GABA, 2 ana reseptör alt tipi ile etkileşime girer: GABAA ve GABAB reseptörleri. GABAA reseptörleri postsinaptik olarak bulunurken GABAB reseptörleri presinaptik olarak bulunur ve böylece sinaptik salınımı modüle edebilir. Yetişkin beyninde, GABAA reseptörleri Cl⁻ iyonlarına karşı geçirendir; aktivasyon üzerine Cl⁻ akışı zayıf hiperpolarize eder ve aksiyon potansiyellerini inhibe eder. Bu nedenle barbitüratlar ve benzodiazepinler gibi GABAA reseptörü agonistleri olan maddelerin nöbet aktivitesini baskıladığı iyi bilinmektedir. GABAB reseptörleri, Cl⁻ kanallarından ziyade ikinci haberci sistemlerle ilişkilidir ve presinaptik konumları nedeniyle transmitter salınımının zayıflamasına yol açar. İkinci haberci sistemler genellikle K⁺ kanallarının açılmasıyla sonuçlanır ve bu da hiperpolarize edici bir akıma yol açar. Baklofen gibi belirli GABAB agonistlerinin hipereksitabilite ve nöbetleri şiddetlendirdiği bildirilmiştir.

Voltaaj bağımlı Na, K, Ca kanalları birçok subüniteden oluşur (α, β, ve δ subuniteleri). İstirahat potansiyali sırasında bu iyon kanalları kapalıdır, depolarizasyonla hızla açılır. Na kanalının hızlı aktivasyonu Na akışının içeriye olması depolarizasyona yol açar K kanallarının dışa doğru hareketi ile birlikte membran depolarizasyonuna yol açar. Ca kanalları, postsinaptik nörotransmitterin salınımı, dendritik ve somatik sinyallerin ve talamokortikal ağın ateşlenmesinde rol oynar. Nörotransmitterler ligand kapılı kanalları aktive eder. Asetilkolin ve glutamat eksitator, GABA ve glisin inhibitördür. Bu kanalların fonksiyonlarındaki en ufak değişiklikler eksitator sinyalleri güçlendirebilir, ya da inhibitör sinyalleri azaltabilir böylece nöbet oluşumuna yol açabilir (3).

Ayrıca glutamatın salınımının aşırı artması eksitotoksikiteye neden olur ve glutamata maruz kalan nöronlar ölür. Eksitotoksikite teorisi NMDA reseptör kanallarından Ca'un hücre içine aşırı miktarda girmesi temeline dayanmaktadır. Hücre membranı aşırı depolarize olur ve membran bütünlüğü bozularak hücre ölümü

gerçekleşir. Bu teori status epileptikusta meydana gelen nöron ölümünü açıklar (4,5).

Genetik mekanizmalar:

Na kanal mutasyonları: Generalize epilepsi +febril nöbetler sendromunda Na kanalını kodlayan genlerde mutasyon sonucu oluşur. Otozomal dominant kalıtılan SCN1B gen mutasyonu nöronal N kanallarının $\beta 1$ subünitesinde 19q13.1. kromozomunda oluşur. SCN1A ve SCN2A genlerinde $\alpha 1$ ve $\alpha 2$ subunitelerinde de tanımlanmıştır. Dravet sendromu SCN1A gen mutasyonu sonucu meydana gelir. (6)

Potasyum kanal mutasyonları

Benign familial Neonatal nöbetler, OD kalıtılan KCNQ2 and KCNQ3 genlerinde mutasyon veya delesyon sonucu ortaya çıkar. Bu potasyum kanalları nöronal eksitasyonu idare eden M-tipi akımlardan sorumludur. Yavaş aktive ve deaktive olan bu kanallar repolizasyonda önemli rol oynar. Nöron uyarılabilirliğinde subthreshold görevi görür. Bu kanallarda sorun olduğunda uyarılabilirlik artar nöbetler meydana gelir.

Kalsiyum kanal Mutasyonları

Talamokortikal ritimlerdeki değişimler Çocukluk çağı absans epilepsinin potofizyolojisi ile ilişkilidir. Bu sendromun tipik özelliklerinden olan 3Hz diken dalga deşarjları talamusun retiküler nükleusu, talamokortikal relay nöronlar ve korteks arası ağlarda bozukluklar sonucu olur. Voltaja bağımlı T-tipi Ca kanalları retiküler nükleusta upregüle olduğu bildirilmiştir. Kalsiyum kanal genlerini kodlayan Cav3 kanalları (CACNA1G, CACNA1H, ve CACNA1I) epilepsi ile ilişkilidir. Etosüksimit ve valproat voltaj bağımlı T tipi kanalları bloke ederek etki gösterir (7).

Asetilkolin reseptörlerinde Mutasyonlar

Otozomal dominant frontal lob epilepsisi asetil kolin reseptör gen mutasyonuna bağlıdır. Avusturalyalı bir ailede 20. kromozomda CHRNA4 geninde bir mutasyon rapor edilmiştir. Bu asetil kolin reseptörü $\alpha 4$ sunünitesinde bir missens mutasyondur. Başka bir ailede 1. kromozomda CHRNB2 geninde 2 başka missens mutasyon bildirilmiştir. Bu mutasyonlar asetil kolin duyarlılığında artışa yol açarak epileptogenezde rol oynadığı düşünülmektedir. Asetilkolinin GABAerjik internöronların aktivasyonunu sağlar. Bu internöronlar neokorteks ve hipokampusta piramidal hücrelerin senkronize ateşlenmesini inhibe eder. Bu inhibisyonun bozulması nöbet oluşumuna yol açar.

GABA reseptörlerinde mutasyonlar:

GABA reseptörleri Cl kanalları üzerinden çalışır. GABAA reseptörleri sinaptik fizyolojiyi etkiler. Fetal ve infantın gelişimi sırasında bu reseptörlerdeki değişimler, normal beynin gelişimini etkileyerek epilepsiye yol açar. GABAA reseptör kanalopatileri Çocukluk çağı Absans epilepsisinde bildirilmiştir. $\beta 3$ subünitesinde (GABRB3) spesifik alleller tanımlanmıştır. Bu bölge Angelman sendromunda delesyona uğrayan bölgedir. $\alpha 1$ subünitesinde (GABRA1) başka bir mutasyon da bildirilmiştir. GABRB3 gen mutasyonunun, GABAA akımlarında amplitüd düşüklüğüne yol açan proteinlerde aşırı glikozilasyona yol açtığı gösterilmiştir.

Otozomal dominant juvenil myoklonik epilepside (JME), GABAA reseptörlerinde 2 mutasyon bildirilmiştir (GABRA1, GABRD). Bu mutasyonlar, düşük amplitütlü GABAA akımlarına ve hücre membranındaki kanalların ekspresyonun azalmasına yol açar.

İyon kanalı olmayan mutasyonlar

1. kromozomda leucine-rich glioma-inactivated gene (LG1) mutasyonları odituar özellikli Otozomal dominant parsiyel epilepsili ailelerde tanımlanmıştır. LG1 ve monojenik odiojenik nöbet

yatkinlik geni (MASS1) C terminalinde tandem tekrar (epilepsi ilişkili tekrar olarak biliniyor) artışı siktir. LG1 mutasyonları sinaptik ilişkinin bozulmasına yol açarak epilepsiye yatkinlik yaratır.

mTOR kaskadı, metabolik substratlar, IGF gibi büyüme faktörleri tarafından aktive edilen önemli bir anabolik hücresel sinyal yoludur. Bu yolun aktivasyonu, afferent ve efferent nöral süreçlerin büyümesinde gerekli bir adım olabilir, böylece mTOR (mamalian target of rapamycin) yolunun aşırı aktivasyonu gereksiz nöronal bağlantı ve epilepsiye yol açabilir. Tuberoskleroz kompleksi OD multipl organ tutulumu ile giden genetik bir hastalıktır. TSC1 ve TSC2 gen mutasyonları tanımlanmıştır. mTOR yolunun mTOR inhibitörleri ile inhibisyonu tuberoskleroz tedavisinde (sirolimus, everolimus) onaylanmıştır (8).

Sekonder epilepsiler: Perinatal dönemde meydana gelen beyin hasarları (anoksik doğum, nöronal migrasyon anomalileri, travmalar, beyin tümörleri vb), herhangi bir yaşta olan beyin hasarlanmaları (posttravmatik, poststrok vb) sekonder epilepsi gelişimine yol açar. Burada temel mekanizma nöron ölümü ve yeniden dokunun şekillenmesi sırasında eksitasyon lehine dokuna meydana gelen değişiklikler epilepsi oluşumuna yol açmasıdır (9).

Hücre ölümü sonrası yeniden düzenlenme:

Beyin gelişimi sırasında, nöronağlar arasında konnektivite de birçok değişiklikler meydana gelir. Normal fizyolojik koşullarda ve homeostatik mekanizmalar normal olduğunda nöronlar arasında hiper veya hipoaktivasyon olmaz. Sinaptik perspektifte, sinaptik veziküllerin salınımı, iyon kanallar fizyolojisinde ve enerji metabolizmasında istenmeyen değişimler olursa lokalize veya multipl beyin bölgelerinde eksitasyonla inhibisyon arası denge bozulur. Sinaptik butonda morfolojik bozulma, sinaptik veziküllerin sayıca artması gibi değişiklikler meydana gelir. Moleküler düzeyde, kromatin remodelizasyonu, protein sentezi etkilenir ve otofaji meydana gelir (10,11).

Posttravmatik epilepsi, poststrok epilepsi, beyin tümör rezeksiyonu sonrası hasarlı dokularda yeniden düzenlenme sırasında epileptik odakların oluşumu da böyledir. Hücre ölümü sonrası yeniden düzenleme sırasında neden bazı kişilerde sinaptogenezin eksitasyon yönüne kaydığı bazılarının neden kaymadığı tam olarak bilinmemektedir. Epilepsiye yatkin serebral nöronların fonksiyonunun ve yapısının değişimine yol açan yapısal beyin hastalıkları; Alzheimer konjenital malformasyonlar (heterotopi, fokalkortikal displazi gibi), enfeksiyonlar (ansefalit menenjit) travma, tümör, vasküler hastalıklar (iskemik veya hemorajik inme subaraknoid kanama vb) sayılabilir (11).

Beyinde epileptojenite potansiyeli ve nöron hasrasına en yatkin bölge hipokampustur. Fokal epilepsilerin en büyük bölümünü oluşturan temporal lob epilepsilerinde hipokampus önemli bir rol oynar Mezial temporal epilepsisi olan hastaların doku örneklerinde hipokampal dentat tabakadaki granül hücre aksonlarının filizlenmesi en sık görülen bulgudur. Hayvan modellerinde yosunsu lif filizlenmesinin de novo tekrarlayan eksitator sinyaller yarattığını göstermiştir (12).

mTOR yolunun rapamycin ile bloke edilmesi yosunsu liflerin tomurcuklanmasını önleyerek antiepileptogenez tedaviler konusunda heyecan yaratmıştır. Ancak bu tedavi tüm epilepsi hastalarının işe yaramamakta ancak tuberoskleroz hastalarında başarılı olmaktadır (12).

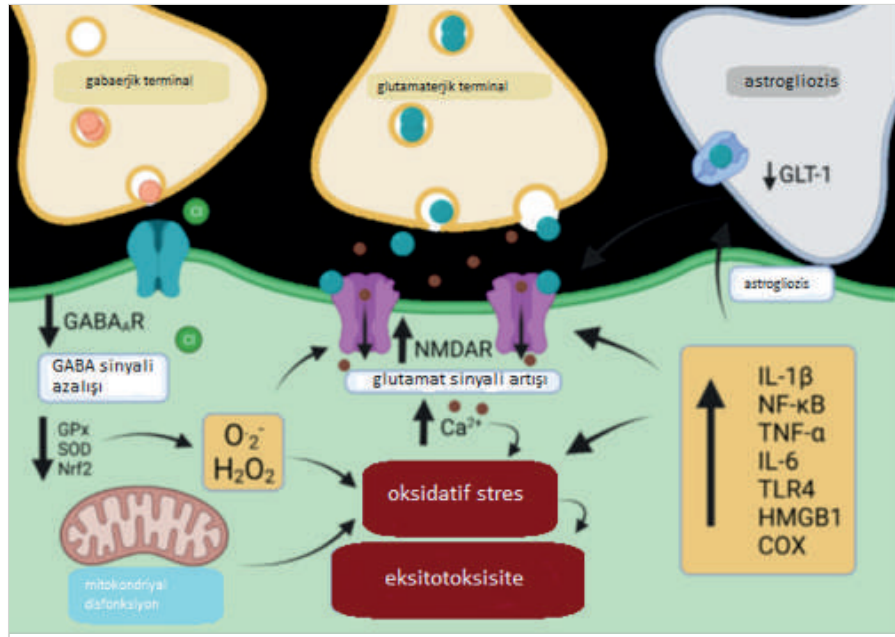
İnflamatuvar mekanizmalar:

Oksidatif stres ve epilepsi

Beyin parankimindeki iskemik, travmatik vb bir hasar, ekstitoksiste, inflamatuvar sisteminin aktivasyonu ve BBB bozulması

gibi çok sayıda süreci başlatır. Özellikle nöroinflamasyon aracılı epilepsi son yıllarda ilgi odağı haline gelmiştir. Birkaç immünolojik mediatörün nöbet eşiğini düşürdüğü gösterilmiştir. Doğuştan ge-

len ve adaptif nöroinflamasyon, beyin parankiminde çeşitli epilepsi formlarında defalarca gösterilmiştir (Figür 2).



Şekil 2. Epilepsi mekanizmaları

GABA ilişkili inhibitör yanıtın azalması NMDA akımları tarafından veya astrositlerin temizleme yetersizliği nedeniyle glutamaterjik eksitator tonusunun artması bunun sonucu hücre içine Ca²⁺ akışı, oksidatif stres gelişmesi sonuç olarak hücrelerin hipereksitabl hale gelmesi, ek olarak antioksidan mekanizmaların (SOD, GPx, Nrf2 vb) yetersizliği, mitokondriyal fonksiyonun bozulması ROS artışı sinaptik fonksiyonun bozulması ve hücre ölümüne yol açar. Tüm bu olaylar nöroinflamasyon, astrogliosis artışı NMDA fonksiyonunu etkiler ve yine hücre ölümüne götürür.

Hasarlanan beyin dokusunun normal iyileşme sürecinde homeostatik mekanizmalar nöronlarda hipo veya hiper aktivasyona yol açmayacak şekilde iyileşir. Sinaptik vezikül, iyon kanalları enerji metabolizmasında meydana gelen değişimler nöron uyarılabilirliği artırabilir. Moleküler düzeyde kromatin yeniden düzenlenmesi, protein sentezi otofajiyi tetikleyebilir (13,14).

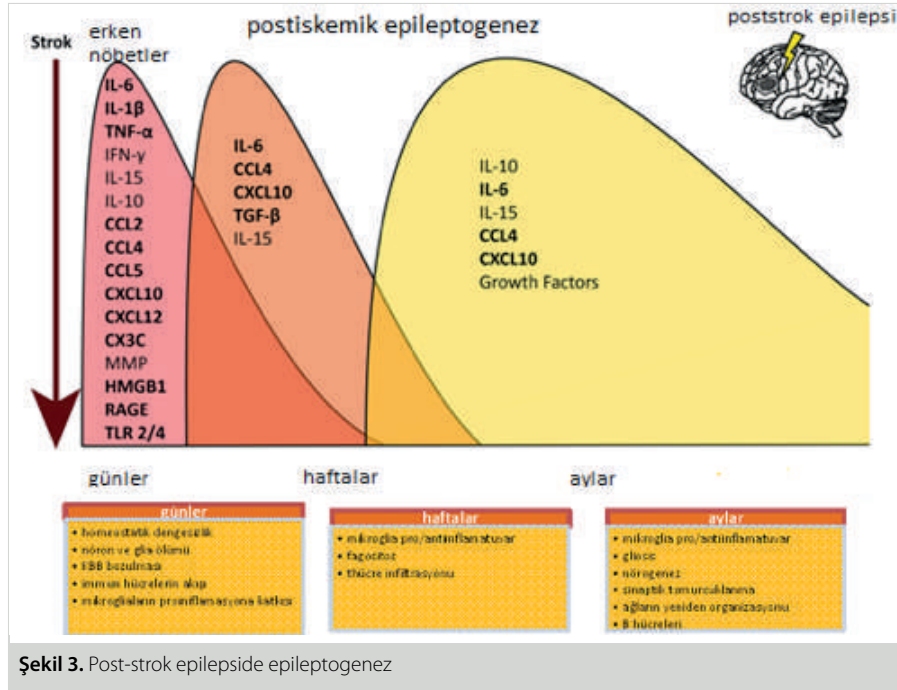
Nöbet üreten dokuda glutamatın arttığını biliyoruz. Glutamatın aşırı artması eksitotoksisiteye yol açarak hücre içine Ca²⁺ girişini kolaylaştırır ve hücre ölümü meydana gelir. Postsinaptik membranda AMPA reseptör blokajı nöroinflamasyonun önlenmesi epilepsi tedavisinde yeni hedeflerdir.

Oksidatif stres altındaki nöronlarda serbest oksijen radikalleri artar bunlar sinaptik plastisite, eksitabilitede anahtar rolü oynar (14). Redox regülatörlü transkripsiyon faktörleri, mitojen aktive protein kinazlar (MAPK), nükleer faktör kappaB gibi birçok faktörü uyarır. İmmun modülatör genleri aktivasyonu proinflamatuvar stokinleri artırır. (TNF α , IL1, IL6 gibi) TLE'de TNF α , IL1, IL6 plazma düzeylerinde artış gösterilmiştir (15).

İnme sonrası geç aşamada oluşan astrositik skar, anjiyogenez için bir iskele sağlar, bağışıklık hücrelerini modüle eder ve sağlıklı bölgelere inflamasyonun kontrolsüz yayılmasını ve hücre hasarının önlenmesini sağlar ve iyon ve sıvı dengesini korur. Ayrıca, skar oluşturan astrositler, penumbra nöronların hayatta kalmasını ve yeniden ağ oluşturmalarını kolaylaştıran sinir büyüme

faktörleri ve beyin kaynaklı nörotrofik faktörler (BDNF) üretir. Birçok hücre dışı matris proteininin de aksonal büyümeye yardımcı olduğu gösterilmiştir. Santral sinir sisteminde nörorejenerasyon ve yeniden ağların oluşumu zor olsa da, nöronal yeniden organizasyon ve onarım iskemi sonrası meydana gelir ve glial kaynaklı büyüme faktörleri ile geliştirilebilir. Astrogliosis medial temporal lob epilepsisinin bir özelliğidir nöronal kayıp olan veya olmayan alanlar etkilenebilir. Ayrıca, astrositlerin hücre dışı matrisi TGF β 'ye bağımlı bir şekilde değiştirebildiği, inhibitör nöronların etrafındaki perinöronal ağların bozulmasına ve inhibisyon açıklarına yol açar. Hücre dışı matrisin bozulması, hipokampal nöronlarda ozmolarite ve iyon konsantrasyonlarında değişime nöronlarda ateşleme davranışına yol açar. Astrositlerin iyon dengeleme, özellikle potasyum tamponlama ve nörotransmitter homeostazı açısından kritik bir rolü vardır. Bu mekanizmaların bozulduğu epilepsi cerrahi rezeksiyonlarında gösterilmiştir (Figür 3) (16,17).

Bir iskemi enfarktünden sonra lezyon çekirdeği çevresinde ve epilepsi hastalarında (ör:hipokampal skleroz) gliaskar oluşturan astrositler bulunur Ayrıca astrositler, nörotransmitter homeostazında önemli bir rol oynar. Lezyon çekirdeği etrafındaki glial skar ve aşırı üretilen hücre dışı matris proteinleri, aksonal yeniden büyümeyi engelleyebilir ve fizyolojik sinaptik filizlenmeyi önleyebilir. Bu nedenle, lezyon çevresinde aşırı skar oluşumu, penumbra/skar alanı içindeki hayatta kalan nöronları veya komşu alanlardaki nöronları potansiyel olarak etkileyebilir (Tablo 2).



Şekil 3. Post-strok epilepside epileptogenez

Tablo 1. Epilepside tanımlanmış mutasyonlar

İyon kanalı	Gen	Fenotip	Kalıtım
Na	SCN1B SCN1A SCN2A	GEFS+ GEFS+ / SMEI BFNIC	Tek gen Tek gen Tek gen
Potasyum	KCNQ2 KCNQ3 KCND2	BFNIC BFNIC mTLE	Tek gen Tek gen Bilinmiyor
Klor	CLCN2	IGE	Tek gen
Kalsiyum	CACNA1A CACNA1H CACNB4	CPS, GTCS CAE, IGE IGE	Tek gen Kompleks Kompleks
Asetilkolin	CHRNA4 CHRNA2 CHRN2	ADNFLE ADNFLE ADNFLE	Tek gen Tek gen Tek gen
GABA reseptörü	GABRG2 GABRA1	CAE/GEFS+FS, ADJME, CAE	Tek gen Tek gen

(ADNFLE: Otozomal dominant nokturnal frontal lobe epilepsi, BFNIC: Benign ailesel neonatal konvulsyonlar, BFNIC: benign Ailesel infantil konvulsyonlar, GEFS+: Febril nöbetli jeneralize epilepsi, SMEI: Süt çocukluğu dönemi şiddetli miyoklonik epilepsi, CPS: Kompleks parsial nöbetler, GTCS: Jeneralize tonik klonik nöbetler, mTLE: Mesial temporal lobe epilepsisi, ADJME: Otozomal dominant juvenil miyoklonik epilepsi, CAE: Çocukluk çağı absans epilepsisi)

Epilepsi hastalarında devam eden sekonder epileptogenez

Epilepsi hastalarının beyin örneklerinde, nöbet oluşumunu indüklemeye veya kolaylaştırmaya atfedilen sinaptik filizlenme gözlenmiştir. (18). İnsan santral sinir sistemi, nöronal ve nonnöronal (glial ve endotel hücreleri) hücrelerle iletişim halindedir. SSS'nin çoklu özelliklerinden biri, hem fizyolojik hem de patolojik uyarılara yanıt olarak kendini yeniden yapılandırma yeteneğidir. Nöroplastisite olarak bilinen bu süreç aracılığıyla, yapısını, yoğunluğunu ve sinaptik bağlantıların işlevselliği değiştirebilir. Genel olarak, nöroplastik değişiklikler şunları içerir: (a) var olan sinapslarda sinaptik iletiminde artışlar; (b) yeni sinaptik bağlantılarda indüksiyon ve var olan bağlantıların yeniden düzenlenmesi; ve (c)

nöronların eksitasyon yeteneğinin geliştirilmesi. Bu değişiklikler uzun süre özel bir olay olarak kabul edildi. Nöroplastisite, beyin hasarına yol açan tüm olaylara yanıt olarak nöronal devrelerde yeniden şekillenmedir (15). Hipokampus özellikle CA1 ve CA3 bölgeleri hipoksiye ve nöronal hasara en duyarlı yapılardır. Bu bölgelerde meydana gelen hasarlanmada nöroplastisite ile yeniden yapılanma olurken aksonal tomurcuklanma oluşur ve bu aberansinaptik reorganizasyona ve epileptogenezine neden olur.

Epilepsi hastalarında yıllar ilerledikçe multipl epileptik odaklar ortaya çıktığını görüyoruz. Bu epilepsi hastalarında epileptogenez sürecinin devam ettiğini gösterir. Sekonder epileptogenez olarak tanımlanır. Frank Morrell, ilk olarak, kontralateral hemisferde

birincil odağın homotopik alanında lokalize olan bağımsız bir epileptik odağı tanımlamak için ikincil epileptogenez terimini ortaya attı (ayna odak). İkincil bir odağın varlığı, daha fazla farmako-direnç ve cerrahi müdahalenin başarısız olmasına yol açabilir. İkincil epileptogenezfenomeni uzun süredir bilinmesine rağmen, mekanizması hala tam olarak anlaşılmamıştır. (19)

Primer odaktan tekrarlayan epileptik deşarjlar glutamaterjik eksitator NMDA, AMPA reseptörleri etkileyerek olası sekonder epileptik odağı oluşturabilir. Bu olay nöbet eşliğini düşürerek sekonder epileptogenez yol açar. Sekonder epileptogenez mekanizmalarının anlaşılması,terapötik hedefler sağlayacaktır. Örneğin, hem klinik öncesi hem de klinik kanıtlar, son yıllarda nöralinflamasyonun epileptogenez üzerindeki önemini vurgulamıştır. Proinflamatuar faktörler ile epileptik aktiviteler arasında pozitif ilişki vardır. Epileptik uyarılardan sonra inflamatuvar sitokinlerin ve prostag-

landinler inbiyosentezi aktive olur ve buna karşılık epileptik eksitasyon artar. Bu nedenle, inflamatuvar inhibitörlerin potansiyel antiepileptik etkileri olabilir. Derin beyin stimülasyonu, vagus sinir stimülasyonu ve transkraniyal manyetik stimülasyonu içeren nörostimülasyonlar tedavide kullanılmaktadır. Düşük frekanslı stimülasyonun (LFS, 1 Hz) ayna odağının ikincil odağın aktivasyonunu önemli ölçüde geciktirebileceğini gösterilmiştir. Bununla birlikte, hem nöroinflamasyon inhibitörleri hem de DBS, ikincil epileptogenez geciktirmede büyük potansiyel göstermektedir. Daha da önemlisi, optogenetik ve kemogenetiğin gelişmesiyle birlikte, önemli devreleri hedefleyen tedaviler, ikincil epileptogenez müdahale etmede büyük potansiyel göstermektedir. Yeni nörobiyolojik tekniklerin kombinasyonu, bu uzun süreli sorunun mekanizmasını ve yeni terapötik yaklaşımları göstermek için yeni anlayışlar getirebilir. (20)

Tablo 2. İnme ve epilepside inflamatuvar mekanizmalar

	İskemik inme	Epilepsi
Hücre ölümü	Nöron ve glial hücre ölümü	Nöron ölümü
İmmün hücreler	Makrofaj, nötrofil, lökosit, lenfosit, mikroglia	Mikroglia, lenfosit
Mikroglia	Önce proinflamatuar sonra fagositik, büyüme faktörlerini uyarır	Kronik olarak proinflamatuar
Sitokinler	IL-6, IL-1 β , IL-15, IL-10,IFN- γ ,TNF- α ,TGF- β	IL-6, IL-1 β , TNF- α ,TGF- β
Kemokinler	CCL1, CCL2, CCL4, CCL5, CCL22, CXCL10, CXCL12, CX3C	CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CXCL10, CX3CL
Reaktif oksijen ve nitrojen türleri	Plazma lipidperoksidazları, kanda tiobarbitürik asit	iNOS
Astrositler	Hiperplastik, vimentin, GFAP, efrin-A5, ECM moleküller, sinir büyüme faktörleri, BDNF artışı sağlar, skar oluşumu	Astrogliosis
Kan beyin bariyeri	Akut KBB yıkılır, HIF-1MMP2 ve 9'u indükler, integrin yıkılır, albümin sızar	Kronik KBB yıkılır, beyin homeostazi bozulur, albümin sızar
Alarmin	Poststrok epilepside HMGB1, pürinler, peroksiredüksinler, RAGE,TLR2 ve 4, S100B, Hsc70 downregülasyonu	HMGB1, RAGE, TLR4
Network tekrar düzenlenmesi	Penumbra plastisite, ECM proteinleri tarafından aksonal fazla büyüme, nörorejenerasyon, sinaptik tomurcuklanma	Hipokampusta sinaptik tomurcuklanma

Sonuç:

Epilepsi nöbeti beyin dokusunda eksitator sinyallerle inhibitör sinyaller arasındaki dengenin eksitasyon yönüne kayması ve hücre grubunun spontan birlikte ateşlenmesi sonucu meydana gelir. BU dokunun epileptojen hale gelmesinde epilepsi mekanizmaları devreye girer. Bu mekanizmalar primer genetik olabilir. İyon kanal mutasyonları nedeniyle dokunun uyarılabilirlik yönüne kayması ve epileptogeneze yol açması mümkündür. Sekonderepileptojenez tümör, travma, inme vbetiolojiler nedeniyle beyin dokusunun epileptojenise kazanması bir diğer mekanizmadır. Bu hasarlı dokunun yeniden tamiri sırasında inflamasyon oluşması, aksonal tomurcuklanma, iyon kanallarında meydana gelen değişiklikler ve eksitotoksitesite gibi mekanizmalar etkili olur. Doku uyarılabilirliği artmış epileptojen bir dokuya evrilir. Ayrıca uzamış nöbetlerin beyin dokusunda yaptığı irreversible hasarlar epileptik bir beyinde farklı odakların oluşumunu ve ilaca dirençli hale gelmesini sağlayabilir. Bu mekanizmaların bilinmesi epilepsi tedavisinde yeni hedefler bulmaya hatta antiepileptogenetik ilaçların keşfine ışık tutacaktır.

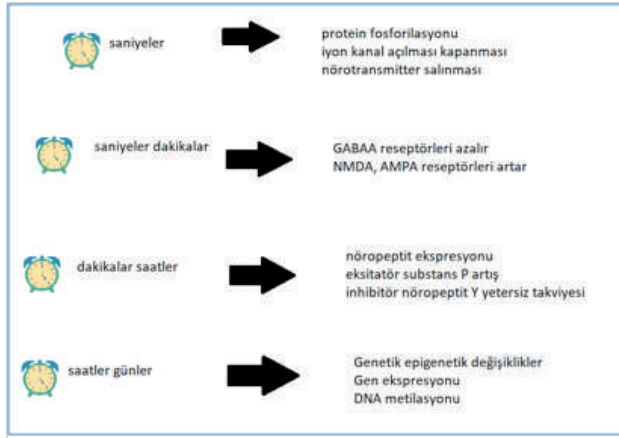
GABA ilişkili inhibitör yanıtın azalması NMDA akımları tarafından veya astrositlerin temizleme yetersizliği nedeniyle glutamaterjikeksitator tonusunun artması bunun sonucu hücre içine Ca akı-

şı, oksidatif stres gelişmesi sonuç olarak hücrelerin hiperekstabil hale gelmesi, ek olarak antioksidan mekanizmaların (SOD, GPx,Nrf2 vb) yetersizliği, mitokondriyal fonksiyonun bozulması ROS artışı sinaptik fonksiyonun bozulması ve hücre ölümüne yol açar. Tüm bu olaylar nöroinflamasyon, astrogliosis artışı NMDA fonksiyonunu etkiler ve yine hücre ölümüne götürür.

STATUS EPILEPTİKUS

Giriş:

Status epileptikus(SE), 10-41/100000 sıklığında görülür. Yaşının ilk yıllarında ve 60 yaşından sonra pik yapar. 60 yaşından sonra 86/100.000 oranında görülür. SE'da ortalama mortalite oranı %20dir. Ancak konvulsifSE'da bu oran %45-74'e ulaşır. Normalde epileptik nöbet endojen inhibitör mekanizmaların devreye girmesi ile spontan sonlanır. SE'da ise bu endojen mekanizmalarda yetersizlik ve eksitator mekanizmaların aşırı artışı nedeniyle nöbetin sonlanmaması söz konusudur. Tek nöbet SE'a evrilirken hücrese düzeyde meydana gelen değişiklikler figür 4'de gösterilmiştir.



Şekil 4. Tek bir nöbetten status epileptikusa doğru giden süreçte meydana gelen değişiklikler

Tanımlamalar:

Trousseau, 1867'de 'konvulsif durum hemen hemen sürekli ise status epileptikustur' diye tanımladığından beri status epileptikus tanımı çok değişti. Önceki yıllarda 30dk'nın üzerinde süren nöbetler diye tanımlarken artık 5 dakikanın üzerini status kabul ediyoruz. En son 2015de İLAE 2 zaman aralığı ekledi (21). SE nö-

betin sonlanmasını sağlayan mekanizmalarda yetersizlik nedeniyle anormal uzamış nöbet (zaman aralığı t1) uzun dönem sonuçları olacak, hücre ölümü, nöron hasarı, nöronal ağlarda bozulmaya yol açan durum (zaman aralığı t2) olarak tanımlandı. Nöbet tiplerine göre t1 ve t2 süreleri farklılık göstermektedir (Tablo 3).

Tablo 3. Status epileptikusta kritik zaman aralıklarının nöbet tiplerine göre değişimi

	T1 (acil tedaviye başlanması gereken zaman)	T2 (geri dönüşümsüz hasara neden olabilecek zaman)
Jeneralize tonik klonik nöbet	5 dk	30 dk
Farkındalığın bozulduğu fokal nöbet	10 dk	60 dk
Absans statusu	10-15 dk	bilinmiyor

Dirençli SE: 1 ve 2. basamak tedavilere rağmen durdurulmayan nöbetlerle karakterizedir. Süper dirençli SE: 3. basamak yani anestezik ajanlara rağmen tam olarak kontrol altına alınamayan nöbetlerin görüldüğü durumdur (Figür 5 ve 6)

0 dk	10 dk	30 dk	90 dk	Saat → Günler
Evre I	Evre II	Evre III	Evre IV	
Hıvayolu, solunum Dolaşım Laboratuvar testleri IV glukoz+thiamine	Diazepam 5-10 mg IV bolus (Maks hız 5 mg/dk) Gereğinde 20 mg'a kadar tekrarlanabilir YA DA *Lorazepam 0.07 mg/kg IV bolus (Genellikle 4 mg); hız 2mg/dk Gereğinde 5 dk sonra 2. Doz YA DA *Nörazepam 1 mg IV bolus (Maks hız 0.5 mg/dk) Gereğinde 5 dk sonra 2. doz yapılabilir Damaryolu yoksa Diazepam rektal 10 mg (yaşlı ve <50 kg ise 5 mg) (10 dk sonra 2. doz yapılabilir (Maks 20 mg) YA DA Midazolam 1M 0.1 mg yaşlı ve <50 kg ise 5 mg) (10 dk sonra 2. doz yapılabilir YA DA **Midazolam bukkal 10 mg (yaşlı ve <50 kg ise 5 mg) (10 dk sonra 2. doz yapılabilir 10 mg/2 ml enjeksiyon formülasyonu bukkal olarak kullanılabilir	Fenitoin 18mg/kg (15-20 mg/kg) IV (50 mg/dk, yaşlı hastalarda 25 mg/dk) Ya da *Fosfenitoin 15 mg/kg (15-20 mg/kg) IV (150 mg/dk) Gereğinde 5-10 mg/kg ek doz verilebilir 5-7 mg/kg/gün oral/IV 3x1 idame	Propofol 2 mg/kg IV bolus, gereğinde 2 doz yapılabilir 5-10 mg/kg/saat idame, EEG'de burst-supresyon paterni sonrası 1-3 mg/kg/saat idame Thiopental 100-250 mg IV bolus (20 saniye), nöbet kontrolü sağlanana kadar 2-3 dakikada bir 50 mg doz tekrar, EEG'de burst-supresyonu hedefleyerek genellikle 3-5 mg/kg/saat idame Pentobarbital 5-15 mg/kg IV bolus, EEG'de burst-supresyon paternini hedefleyerek genellikle 0.5-3 mg/kg/saat idame Midazolam 0.1-0.3 mg/kg IV bolus (4 mg/dk), EEG'de burst-supresyonu hedefleyerek genellikle 0.05-0.4 mg/kg/saat idame	Randomeze kontrolü çalışma yoktur. Evre III'deki anestezik ilaçlara devam edilebilir. Bkz. Dirençli ve süper dirençli SE'nin tedavisi
Valproat 30 mg/kg (15-30 mg/kg) IV (3-6 mg/kg/saat) YA DA ***Levetiracetam 30 mg/kg (30-60 mg/kg) IV, en az 10 dk'da bolus YA DA Fenobarbital 10 mg/kg (10-20 mg/kg) IV (maks hız 100 mg/dk) YA DA **Lakosamid 200-400 mg IV bolus, 3-5 dk içinde				

Şekil 5. Status epileptikus tedavisi

Tablo 11: Dirençli SE tedavisinde kullanılan anestetik ajanların önerilen dozları (sadece yetişkin hastalar için) ve özellikleri

Anestetik ajan	Önerilen dozlar	Avantajlar	Dezavantajlar
Tiopental/ pentobarbital (1. seçenek)	Yükleme: 2-3 mg/kg İdame: 3-5 mg/kg/ saat	Güçlü antiepileptik etki; potansiyel nöro-koruyucu etki, intrakraniyal basıncı azaltması, uzun süreli bilgi birikiminin olması	Linear olmayan farmakokinetik; akut tolerans, dokularda birikme eğilimi- uzun sürede vücuttan atılma, kardiy-respiratuar baskılanma, hipotansiyon, ilaç etkileşimi, hepatik pankreatik toksisite
Midazolam (1. seçenek)	Yükleme: 0.2 mg/kg İdame: 0.1-0.4 mg/ kg/saat	Güçlü antiepileptik etki; diğer BZD veya barbitüratlardan daha az birikir	Akut tolerans ve buna bağlı nöbet reküransi, kardiy-respiratuar baskılanma, hipotansiyon, hepatik – renal disfonksiyon
Propofol (1. seçenek)	Yükleme: 3-5 mg/kg İdame: 5-10 mg/kg/ saat	Mükemmel farmakokinetik, kullanım kolaylığı, yüksek yanıt oranı, iyi bilgi birikimi, ilaç-ilaç etkileşimi az	PRIS, enjeksiyon bölgesinde ağrı, istemsiz hareketler (nöbetle karışabilir!), kardiy-respiratuar baskılanma, hipotansiyon
Ketamin (2. seçenek)	Yükleme: 1-3 mg/kg İdame: maksimum 5 mg/kg/saat	Kardiy-respiratuar baskılanma ve ilaca bağlı hipotansiyon görülmez, NMDA blokajı ve buna bağlı nöro-koruyucu etki	Hipertansiyon, potansiyel nöro-toksisite (!)

BZD: benzodiazepin; PRIS: propofol infüzyon sendromu

Şekil 6. Dirençli status epileptikus tedavisi

Status Epileptikus Sınıflaması:

SE için 4 aks tanımlanmıştır (1): 1) semiyoloji, 2) etiyoloji 3) EEG karşılığı 4) yaş

1. aks: semiyoloji

A) Motor semptomlar baskın SE

- Konvulsif SE (tonik–klonik SE)(jeneralize konvulsif, fokal başlayıp bilateral olan konvulsif SE, fokal veya jeneralize olduğu bilinmeyen)
- Myoklonik SE (koma ile birlikte veya koma olmadan)
- Fokal motor (jaksonian, epilepsi parsialis continua, ad-versif status, okuloklonik status, iktal parezi)
- Tonik status
- Hiperkinetik SE

(B) motor semptomsuz (NKSE)

- NKSE koma ile (belirgin olmayan SE)
- NKSE koma olmadan
- Jeneralize (tipik absans statusu, atipik absans statusu, myoklonik absans statusu)
- Fokal (bilinç bozukluğu olmadan aura continua, otonomik, sensorial, vizüel, olfaktor, gustatuvar, emosyonel, psişik, odituvar)
- Afazik status (bilinç bozukluğu ile)
- fokal veya jeneralize olduğu bilinmeyen
- Otonomik SE

2. aks: Etiyoloji

SE'nin etiolojisi de heterojendir ve yaşa bağlı değişir. Erişkinde en sık nedenler uzak semptomatik tablolar, akut inme, hipoksi,

metabolik bozukluklar ve epilepsili hastalarda etkin olmayan anti-epileptik ilaç (AEL) dozlarıdır.

Bilinen (semptomatik)

- akut (strok, intoksikasyon, malaria, ansefalit, metabolik vb)
- uzak etki (poststrok, posttravmatik, postansefalitik)
- progresif (beyin tm, LaFora, PME, demans)

Bilinmeyen (kriptojenik)

Daha detaylı bir etiyojik sınıflama Trinka ve ark. tarafından yapılmıştır. Buna göre;

1. Serebrovasküler hastalık
2. SSS enfeksiyonları
3. Dejeneratif hastalıklar
4. İntrakraniyal tümörler
5. Kortikal displazi
6. Kafa travmaları
7. Alkol ilişkili zehirlenmeler
8. Alkol çekilmesine bağlı tablolar
9. Antiepileptik ilaç kesilmesi
10. Serebral hipoksi
11. Metabolik nedenler (elektrolit şeker dengesizliği, organ yetmezliği)

12. Otoimmün hastalıklar

13. Mitokondriyal hastalıklar

14. Kromozomal ve genetik hastalıklar

15. Nörokutanöz sendromlar

16. Metabolik hastalıklar (porfiri, Menkes hast, Wilson hast, adrenolokodistrofi vb)

17. Diğerleri

3. aks: EEG karşılığı:

1. Lokalizasyon:

- jeneralize (bilateral, senkron patternler),
- lateralize, bilateral bağımsız, multifokal.

2. patternler: periodik deşarjlar, ritmik delta aktivitesi, diken dalgalar, keskin dalgalar

3. Morfoloji: keskinler, fazların sayısı (trifazik dalgalar gibi) amplitüd, polarite

4. Zaman ilişkili özellikler: prevalans, frekans, süre, patern süresi, başlangıç (ani veya yavaş gelişmiş) dinamikler (statik, gelişen, fluktuasyon gösteren)

5. Modülasyon: stimulus ile tetiklenen, spontan

6. İlaçların EEG'ye etkisi

4. aks: Yaş

1. Neonatal (0 to 30 gün).

2. Infant (1 ay- 2 yaş).

3. Çocukluk (2- 12 yaş).

4. Adolesan ve yetişkin (12- 59 yaş).

5. yaşlı (≥ 60 yaş).

Yaşa göre bazı elektroklinik sendromlarda status epileptikus:

SE

Neonatal ve infantil başlangıçlı epilepsi sendromlarında

- Tonik status (Ohtahara sendromu veya West sendromu)
- Myoklonik status (Dravet sendromu)
- Fokal status
- Febril SE

Çocukluk ve adolesanda SE

Otonomik SE (Panayiotopoulos sendromu)

NKSE spesifik çocukluk çağı epilepsi sendromları ve etiyojileri (Ring kromozom 20 diğer karyotip anormalileri, Angelman sendromu, myoklonik-atonik nöbetli epilepsi, diğer çocukluk çağı myoklonik ansefalopatileri)

- Tonik status(Lennox-Gastaut sendromu)
- Myoklonik status progresif myoklonus epilepsiler
- Yavaş dalga uykusunda elektriksel status(ESES)
- Afazik status(Landau-Kleffner sendromu)

adolesanve yetişkinlerde SE

- Myoklonik status (juvenil myoklonik epilepsi)
- Absans status (juvenil absans epilepsi)
- Myoklonik status (Down sendromu)

Yaşlılıkta SE

- Myoklonik status(Alzheimer hastalığı)
- Nonkonvulsif status epileptikus(Creutzfeldt-Jakob hastalığı)
- geç yaşta de novo (veya relapslı) absans statusu

Görüntüleme:

SE'un altında yatan patolojiyi gösterir. Bunun dışında SE'a bağlı bazı değişiklikler BT ve MRG'de görülebilir. BT'de kortekste ödem, sulkuslarda silinme, gri-beyaz cevher arasının silinmesi, kontrastlanma görülebilir. MRG'de T2 hiperintensite, difüzyon kısıtlılığı, ADC karşılığı gibi inmeye benzer değişiklikler bildirilmiştir. Bu değişiklikler korteks, bazal ganglionlar, talamus, korpus kallusumda gözlenir. Leptomeningeal kontrastlanma çapraz serebellar diazisiz (supratentorial lezyona kontrateral serebellumda kan akımı azalması ve metabolizmasında depresyon) görülebilir (22)

TEDAVİ:

Acil servise nöbetler gelen hastalarda nöbet 5dk.dan uzun sürdüyse SE kabul edip acil tedavi başlanmalıdır. Acil serviste öncelikle hava yolu, solunum, dolaşım işlevleri (ABC) ve vital bulguların stabilizasyonu sağlanması gereklidir (23). Hastaya pozisyon verip güvenli hale getirilmelidir. Daha sonra damar yolu açılır, açılırken kan gazı, glukoz, elektrolitler, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, kalsiyum, magnezyum, tam kan sayımı, AEİ düzeyleri için kan örneği alınmalıdır. Bu tetkiklerle nedenin aydınlatılmadığı durumda örneğin toksikolojik tetkikleri yapabilmek için 5 ml serum ve 50 ml idrar örneği saklanmalıdır. Parmak ucundan kan şekeri ölçümü yapılmalıdır. Miyokard infarktüsü, ileti blokları, aritmi tanısı için 12 kanal elektrokardiyografi (EKG) çekip, troponin değerlerine bakılmalıdır. Bu arada hasta monitorize edilmelidir. Olası aspirasyon açısından akciğer grafişi çekilebilir. Klinik tabloya göre gerekirse etkin tedavinin başlamasını geciktirmesine izin vermeden beyin görüntüleme ve lomber ponsiyonu planlanmalıdır (24).

Konvülsiyonlar kontrol altına alındıktan sonra hastanın öyküsü SE'nin nedenini açıklamıyorsa acil uygulanabilmesi, kısa sürmesi ve ulaşılabilirliğinin daha kolay olması nedeni ile kraniyal bilgisayarlı tomografi (BT) öncelikli olarak tercih edilebilir; ancak SE'nin etiyojisinin aydınlatılmasında kraniyal manyetik rezonans (MR) BT'ye göre daha üstündür. Erken dönemde kraniyalMR'da görülen, inflamasyon veya iskemiyi taklit eden, en fazla hipokampus, neokorteks, korpuskalluzum ve posteriortalamusta görülen, nöbete bağlı bazı sinyal değişiklikleri olabilir.

Damar yolu açılırken nedeni bilinmeyen vakalarda 50ml %50 dextroz ve 100mg IV tiamin verilmelidir. Acile ulaşmadan önce pediatik hastalarda rektal diazepam uygulanmalıdır. Elimizde bukkal midazolam (yurtdışından temin edilebilir) varsa uygulanabilir. IM midazolam da hastaneye ulaşmadan önceki sürede etkili olmaktadır. IM midazolam IV lorazepam ve IV diazepam kadar etkili bulunmuştur. Bukkal midazolam ile rektal diazepamın karşılaştırıldığı bir çalışmada pediatik hastalarda bukkal midazolamın daha etkili olduğunu göstermiştir.

Hastaneye ulaşan damar yolu açılan hastaya IV diazepam 0,15mg/kg (5-10mg) verilmelidir. Solunum depresyonu riski nedeniyle 5m/dk hızından daha hızlı verilmemelidir. Gereğinde 20mg doza kadar uygulanabilir. Elimizde lorazepam IV formu varsa (Türkiyede yok) 0,07mg/kg dozunda verebiliriz. Diğer gabaerjik ilaçlar klonazepam ve midazolamdır. Klonazepam IV formu artık bulunmamaktadır.

Diazepam, GABA reseptörleri üzerine etkilidir. Status epileptikus erken döneminde GABAerjik ilaçlar etkili olur. Ancak status devam ettikçe bu reseptörler downregüle olduğu için bu ilaçların etkisi azalır.

Diazepam kısa etkili olduğu için o anda nöbet dursa bile uzun süre etkinin devam etmesi için IV fenitoin yüklemesi gereklidir. Fenitoin 18-20 mg / kg yavaş IV infüzyon şeklinde verilmelidir. Aritmojen etkisi nedeniyle hasta monitorize edilmelidir. 50mg/dk hızı geçmemelidir. Nöbetler devam ediyorsa 5-10mg/kg dozda ek doz yapılabilir. Sadece serum fizyolojik içinde verilmelidir, dekstrozlu sıvılarda kristalize olur. Damar dışına geçmemesi önemlidir. Çok iritan olduğu için tromboflebit, mor eldiven sendromuna dikkat edilmelidir (25). Fosfenitoin 15-20mg/kg dozda 150mg/dk hızda verilir.

Bazı durumlarda fenitoin verilemeyen ya da idiyopatik jeneralize epilepsi hastalarında fenitoinden önce Valproat seçilebilir. 15-30mg/kg dozda 3-6mg/kg/dk hızda uygulanır. Dizines, trombositopeni, hipotansiyon yapabilir. Kardiyak ve respiratuvar sorun yaratmaması avantajdır. Amonyak yüksekliği yaparak hiperammonemik ansefalopati yapabileceği aklımızda olmalıdır(26).

Başka bir IV ajanımız Levetirasetamdır (LEV). LEV iyi tolere edilen ve ilaç etkileşimi minimal olan bir ilaç olması avantajdır. Sedasyon, trombositopeni, ajitasyon yapabilir. 30-60mg/kg dozda en az 10dk'da uygulanmalıdır.

Fenobarbital artık IV olarak Türkiye'de bulunmamaktadır. Solunum depresyonu yaptığı için yoğun bakımda veya entübasyon koşullarımız varsa uygulanmalıdır. Randomize kontrollü bir çalışmada IV diazepam+ fenitoin kadar etkili bulunmuştur (27). 10-20mg/kg 100 mg/dk hızda önerilir.

Lakozamid yavaş voltaj kapılı Na kanal inhibisyonu yaparak etki eder. 2008-2016 yılları arası yapılan tüm çalışmaların analiz edildiği bir meta-analiz çalışmasında %57 başarılı bulunmuştur. Bu başarı oranı fokal epilepsilerde daha yüksektir (%92). 200-400 mg dozda 5-10 dk içinde verilir (28). Kardiyak aritmi riski nedeniyle monitorize edilerek verilmelidir. Sedasyon en çok bildirilen yan etkisidir.

30dkdan uzun süren olgularda geri dönüşümsüz nöron hasarı olduğu bilindiği için nöbetleri devam hastalarda anestezi ajanlara geçmelidir.

1. basamak tedavi benzodiazepinler, 2. basamak tedavi fenitoin, levetirasetam, valproat, lakozamid gibi antiepileptik ilaçlarla baskılanmayan nöbetleri devam eden hastalar refrakter status epileptikus kabul edilir. Refrakter status epileptikus mortalitesi yüksek olduğu için 30dkyı geçirmeden 3. basamak tedavilere yani anestezi ajanlara geçmelidir.

Propofol

Propofol NMDA reseptör inhibitörüdür. Aynı zamanda GA-BAA reseptör agonistidir. Reseptörde Cl kanallarının b-1 subunitisini aktive eder. Hepatik CYP2B6 enzim substratıdır ama glukronizasyonla inaktif metabolitlerine ayrılır, böbrek yoluyla atılır. 2mg/kg dozda bolus yapılır, gerektiğinde 2. doz da verilir. 5-10mg/kg/sa dozda idame edilir. EEG'de burst supresyon paterni elde edildikten sonra 1-3mg/kg/sa doza inilebilir. Süre ve doz arttıkça propofol infüzyon sendromuna dikkat edilmelidir. Metabolik asidoz, kalp yetmezliği, bradikardi (sağ dal bloğu tipik), hipertrigliseridemi, hepatotoksisite, rabdomyoliz, renal yetmezlik ve ölümler sonuclandır (29).

Pentobarbital:

Barbitüratlar nöronal Cl kanallarını etkileyerek GABAA reseptörlerine bağlanır. Benzodiazepinlerden farkı gamma subunitisine bağlanmasıdır. Glutamaterjik AMPA reseptörlerini de inhibe eder. Tiopental 100-250mg IV bolus, 2-3 dk da bir 50mg tekrar EEG'de burst supresyon paterni elde edilince 3-5mg/kg/sa infüzyon önerilir. Pentobarbital 5-15mg/kg IV bolus, 0,5-3mg/kg dozda idame şeklinde kullanılır.

Midazolam:

Midazolam, klor kanallarını açarak sinaptik GABAA reseptörlerinin gamma subunitisine bağlanan 1,4 benzodiazepindir. Suda eriyebilir olması nedeniyle kontinü infüzyon şeklinde verilebilir. Fizyolojik Ph'da Midazolam lipofiliktir beyne kolayca geçer. Yan etkileri solunum depresyonu, hipotansiyon, midazolam kesilmesi ile nöbet nüksü, ilaca direnç gelişmesi, hiperkloremik metabolik asidozdur. 0,1-0,3mg/kg IV bolus 4mg/dk EEG'de burst supresyon paterni elde edilince 0,05-0,4mg/kg/sa idame önerilir

Ketamin:

Ketamin NMDA reseptör antagonisti olan sentetik bir ilaçtır. SE sırasında artan NMDA reseptörlerin bloke eder. Artmış glutamata bağlı nörotoksisteyi engelleyerek nöroprotektif etkisi olduğu hayvan deneylerinde gösterilmiştir (29). Opioid, muskarinik, nikotinik reseptörlerin iyon kanallarını etkiler sitokinleri modüle eder. Refrakter ve süper refrakter status epileptikusta nöroinflamasyonu azaltır . 1-3 mg/kg yükleme ardından 5mg/kg/sa infüzyon yapılır.

Mg sülfat

Gebelerde preeklampsi ve eklampsi tedavisinde Mg sülfat unutulmamalıdır. 2138 gebe üzerinde yapılan bir çalışmada fenitoinen üstün bulunmuştur. NMDA reseptörlerini inhibe eder, serebral vasodilatör etkisi ile nöbet sırasında azalan serebral kan akımının sağlanmasına yardımcı olur ve kalsiyum kanal blokajı etkisi vardır (30). Mg ile plasebo kontrollü randomize çalışmalar yoktur. Vaka raporlarına dayanan literatürde önerilen tedavi aralığının 30-60 mg/ml arasında tutulmasıdır (31).

Status epileptikusta anestezi derinliği önemlidir. EEG'de burst supresyon paterni, ortaya çıkıncaya kadar anestezi ajan dozu ayarlanmalıdır. 24-48 saat sonra doz azaltılabilir. Yatak başı

EEG monitorizasyonu ile yoksa günlük EEG kontrolü ile nonkonvulsif status epileptikus olup olmadığı kontrol edilmelidir. Anestezi verilirken hastanın idame tedavide verilecek antiepileptik ilaçlarının verilmesi de unutulmamalıdır.

Anestezi ajanlara rağmen 24 saatten uzun süre nöbetler baskılanmıyorsa, süper refrakter status epileptikustan söz edilir. Bu durumda farklı anestezi ajanları denenebilir, ya da anestezi dozu artırılır. Genel anestezi uygulaması gereken vakaların yarısında süper refrakter SE gelişir. Pratikte sıklıkla tedaviye midazolam ya da propofol ile devam edilir ve bunların etkisiz olması durumunda tiopental/pentobarbitale ya da çok daha nadiren ketamine geçilir. Hangi ajanın daha etkili olacağı vakadan vakaya değişmektedir.

SE ile otoimmünite son yıllarda tanımlanan bazı sendromlarda gösterilmiştir. Yeni başlangıçlı refrakter status epileptikus (NORSE), febril indüklenen refrakter status epileptikus(FIRES), refrakter tekrarlayıcı parsiyel nöbetlerle giden akut ansefalit vakaları tanımlanmıştır (31, 32).

Otoimmünoloji düşünülen vakalarda antikor gönderilmelidir. Pulse steroid, IVIG, plazmaferez, denenmelidir. Bunlara yanıt alınmazsa diğer immün modülatör tedaviler (Ritüksimab, Siklofosfamid, Azatiopirin, mikofenolatmofetil) verilebilir.

Bunların dışında özellikle pediatrik vakalarda ketojenik diyet, vagal sinir stimülasyonu yapılabilir. Hipotermi uygulanabilir. Elektrokonvulsif tedavi ile ilgili yayınlar bulunmaktadır.

Nonkonvulsifstatus epileptikus:

NKSE, hafif motor anormallikler veya hiç motor anormallik olmaksızın mental durumda değişiklik ile prezente olan bir hastada, EEG'de sürekli epileptiform aktivite ile karakterizedir. Bilinç bozukluğu (%82)(konfüzyon, koma, letarji, hafıza kaybı), konuşma bozukluğu (%15), myoklonus (%13), davranış bozukluğu (%11), anksiyete, ajitasyon, delirium(%8), ekstrapiramidal bulgular (%7), halüsinasyon (%6) şeklinde klinik bulgular görülebilir (33). Absans status epileptikus (ASE), kompleks parsiyel status epileptikus (KPSE) ve güç farkedilen (subtle) SE şeklinde 3 gruba ayrılır. Güç fark edilen SE genelde iyi tedavi edilmemiş konvulsif SE hastalarında görülen minimal motor hareketlerin olduğu ya da hiç motor hareket olmadan komadaki hastalarda elektrografik olarak kaydedilen nöbet aktivitesi ile karakterizedir (33). Tedavi konvulsif SE'deki gibidir. Ancak genel anesteziye geçilmeden önce daha fazla antiepileptik ilaçlar denenebilir.

KAYNAKLAR

1. Pitkänen A, Lukasiuk K, Dudek FE, Staley KJ. Epileptogenesis. Cold Spring HarbPerspectMed. 2015 Sep 18;5(10):a022822. doi: 10.1101/cshperspect.a022822. PMID: 26385090; PMCID: PMC4588129
2. J. Righes Marafiga, M. Vendramin Pasquetti and M.E. Calcagnotto, GABAergic interneurons in epilepsy: Morethan asimplechange in inhibition, Epilepsy&Behavior, 2020. https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2020.106935
3. Chang BS, andLowenstein DH.mechanisms of disease:Epilepsy N Engl J Med 2003;349:1257-66.
4. G B. Epilepsi Oluşum Mekanizmaları. Konuralp MedicalJournal. 2011; 3(3): 42-45.
5. González OC, Krishnan GP, Timofeev I, et al. Ionicandsynapticmechanisms of seizuregenerationandepileptogenesis 2019.Neurobiology of Disease, 130: 1-24. https://doi.org/10.1016/j.nbd.2019.104485
6. Okefor CU, Osemwegie N. An overview of the genetic mechanisms underlying epilepsy.Gazette of Medicine, Vol. 8 No. 2, Dec. 2020 - May 2021, ISSN 2315-7801
7. Conboy K, Henshall DC andBrennan GP. Epigenetic principles underlying epileptogenesis and epilepsy syndromes, Neurobiology of

- Disease(2019), <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2020.105179>
8. Franz DN, Capal JK. mTORinhibitors in thepharmacologicmanagement of tuberous sclerosis complex and their potential role in other rare neurodevelopmental disorders. *Orphanet J RareDis* 12, 51 (2017). <https://doi.org/10.1186/s13023-017-0596-2>
 9. Shen Y, Gong Y, Ruan Y, Chen Z, Xu C. Secondary Epileptogenesis: Comomto See, but PossibletoTreat? *Front Neurol*. 2021 Dec 6;12:747372. doi: 10.3389/fneur.2021.747372. PMID: 34938259; PMCID: PMC8686764
 10. Manford M. Recentsadvances in Epilepsi. *Neurol* (2017) 264:1811–1824. DOI 10.1007/s00415-017-8394-2
 11. Courtiol J, Guye M, Bartolomei F, et al. DynamicalMechanisms of InterictalResting-StateFunctional Connectivity in Epilepsy. *TheJournal of Neuroscience*, July 15, 2020. 40(29):5572–5588
 12. Godale CM, Danzer SC. SignalingPathwaysand Cellular MechanismsRegulatingMossy Fiber Sprouting in the Development of Epilepsy. *Front Neurol*. 2018 May 3;9:298. doi: 10.3389/fneur.2018.00298. PMID: 29774009; PMCID: PMC5943493.
 13. Parsons, ALM, BucknorEMV, Castroflorio E, et al. Interconnected-Mechanisms of OxidativeStressandNeuroinflammation in Epilepsy-Antioxidants2022, 11, 157.
 14. Engel J. Epileptogenesis, Traumatic Brain Injury, andBiomarkers. *NeurobiolDis*. 2019 March ; 123: 3–7. doi:10.1016/j.nbd.2018.04.002.
 15. Jarero-Basulto JJ, Gasca-Martínez Y, Rivera-Cervantes MC, Ureña-Guerrero ME, Feria-Velasco AI, Beas-Zarate C. Interactions Between Epilepsy and Plasticity. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2018 Feb 7;11(1):17. doi: 10.3390/ph11010017. PMID: 29414852; PMCID: PMC5874713
 16. Legido A, Katssetos CD. Experimental Studies in Epilepsy: Immunologic and Inflammatory Mechanisms. *Seminars in PediatricNeurology* 2014. 21(3): 197-206.
 17. Fu J, Tao T, Li Z, et al. Theroles of ER stress in epilepsy: Molecular mechanisms and therapeutic implications. *Biomedicine&Pharmacotherapy* 2010, 131. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110658>.
 18. Angélica VG, Rosalinda GG, Omar GG, Iris FR, Francisca FV, Mario AV, Sandra OS. Aberrant connection formation and glia involvement in the progression of pharmacoresistant mesial temporal lobe epilepsy. *Curr Pharm Des*. 2022 Jun 16. doi: 10.2174/1381612828666220616162739. Epubahead of print. PMID: 35713147
 19. Chen L, Wang Y, Chen Z. AdultNeurogenesis in Epileptogenesis: An Update for Preclinical Finding and Potential Clinical Translation. *Current Neuropharmacology*, 2020, Vol. 18(6)
 20. Staley K. Molecular mechanisms of epilepsy. *Nat Neurosci*. 2015 March ; 18(3): 367–372. doi:10.1038/nn.3947.
 21. Trinka E, Cock H, HesdorfferD,et al. A definition and classification of status epilepticus – Report of the ILAE Task Force on Classification of StatusEpilepticus. *Epilepsia* 2015, 56(10):1515–1523, 2015doi: 10.1111/epi.131211522E.
 22. Nelson, S. E.,&Varelas, P. N. (2018). Status Epilepticus, Refractory Status Epilepticus, and Super-refractory Status Epilepticus. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*, 24(6), 1683–1707. doi:10.1212/con.0000000000000668
 23. Yeni SN, Gürses C. Epilepsi Çalışma grubu tanı ve tedavi rehberi 2015.
 24. Altındağ E, Erdoğan EF, Tezer İ, Özkara Ç. Management and Early Treatment of Status Epilepticus in Adults and Children. *Turk J Neurol* 2017;23:155-161
 25. Vossler DG, Bainbridge JL, Boggs JG, Novotny EJ, Loddenkemper T, Faught E, Amengual-Gual M, Fischer SN, Gloss DS, Olson DM, Towne AR, Naritoku D, Welty TE. Treatment of Refractory Convulsive Status Epilepticus: A Comprehensive Review by the American Epilepsy Society Treatments Committee. *Epilepsy Curr*. 2020 Sep;20(5):245-264. doi: 10.1177/1535759720928269. Epub 2020 Aug 21. PMID: 32822230; PMCID: PMC7576920
 26. Betjemann JP, Lowenstein DH. Status epilepticus in adults. *Lancet Neurol* 2015 [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00042-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00042-3)
 27. Shaner DM, McCurdy SA, Herring MO, Gabor AJ. Treatment of statu-sepilepticus: a prospective comparison of diazepam and phenyto in versus phenobarbital and optional phenytoin. *Neurology* 1988;38:202-207.
 28. Strzelczyk A, Zöllner JP, Willems LM, Jost J, Paule E, Schubert-Bast S, Rosenow F, Bauer S. Lacosamide in statu-sepilepticus: Systematic review of current evidence. *Epilepsia*. 2017 Jun;58(6):933-950. doi: 10.1111/epi.13716. Epub 2017 Mar 11. PMID: 28295226
 29. Fujikawa DG. Starting ketamine for neuroprotection earlier than its current use as an anesthetic/antiepileptic drug late in refractory status epilepticus. *Epilepsia*. 2019;60(5):373-380
 30. Lucas MJ, Leveno KJ, Cunningham FG. A comparison of magnesium sulfate with phenytoin for the prevention of eclampsia. *N Engl J Med*. 1995;333(4):201-205.
 31. Sculier C, Gaspard N. New onset refractory status epilepticus (NORSE). *Seizure*. 2019 May;68:72-78. doi: 10.1016/j.seizure.2018.09.018. Epub 2018 Sep 29. PMID: 30482654.
 32. Hon KL, Leung AKC, Torres AR. Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome (FIRES): An Overview of Treatment and RecentPatents. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov*. 2018;12(2):128-135. doi: 10.2174/1872213X12666180508122450. PMID: 29745347.
 33. Baker AM, Yasavolian MA, Arandi NR. Nonconvulsive status epilepticus: overlooked and undertreated. *Emerg Med Pract*. 2019 Oct;21(10):1-24. Epub 2019 Oct 1. PMID: 31557430.



Epilepside Medikal ve Cerrahi Tedaviler

Prof. Dr. Çiğdem Özkara

GİRİŞ:

Epilepsi nöbet geçirme olasılığının getirdiği kaygı, endişe gibi olumsuz duyguların yanı sıra, eğitim, iş bulma, evlilik gibi sosyal olayları da etkileyen, kişinin çeşitli travmalara açık olmasına yol açabilen ve sonuç olarak sıklıkla yaşam kalitesini ciddi boyutlarda etkileyebilen kronik bir tablodur. Her yaşta, cins, ırk, coğrafi bölge gözetmeksizin ortaya çıkabileceği gibi görülme sıklığı açısından da üst sıralarda yer almaktadır. Bu nedenlerden ötürü klinisyenin hastaya bütüncül yaklaşımı, uygun tedavi yöntemlerini belirlemesi, çeşitli tedavi şekillerinden uygun olanını seçip hastayı aralıklı olarak izlemesi büyük önem taşır. Ana hedef nöbetleri labildiğince kontrol etmek, tedavi yan etkilerinden kaçınmak veya en aza indirmek ve yaşam kalitesini arttırmak veya bozulmasını önlemektir.

Bu bağlamda nöbetleri oluşturan nedenlerin ilk planda sorgulanmaya başlanması ve bununla ilgili gerekli incelemelerin ısrarlı bir şekilde bir sonuca varıncaya kadar yapılması çok önemlidir. Bir yandan nöbet önleyici ilaçlar (NÖİ) ile nöbet tekrarı engellenmeye çalışılırken diğer yandan etyolojik etmenlerin tamamen ortadan kaldırılıp kaldırılamayacağı sorusuna yanıt aramak gerekir. Nöbetlere yol açan neden ortadan kaldırılabilir özellikte ise (örn rezektif cerrahiye uygun lezyonla ilişkili nöbetler, otoimmün ensefalitler vb.) bu durum da mutlaka göz önüne alınmalıdır.

Epilepsili bir hastada tedavi yöntemleri:

1. Medikal tedavi (Nöbet önleyici ilaçlar)
2. Cerrahi tedavi
3. Nöromodulasyonlar/stimulasyonlar (ekstrakraniyal: VNS, intrakraniyal: DBS, RNS)
4. Diyet
5. Diğer yöntemler

1. MEDİKAL (NÖBET ÖNLEYİCİ İLAÇ) TEDAVİSİ:

Nöbet önleyici ilaç (NÖİ) tedavisinde temel hedef nöbet deşarj eşliğini yükselterek nöbet oluşumunu ve yayılımını engellemektir. Öncelikle terminolojideki bir değişikliğe dikkat çekmek gerekir. Bu grup ilaçlar yakın zamana kadar anti epileptik ilaçlar olarak isimlendirilmekteyken, etki mekanizmaları da göz önüne alınınca (bu ilaçların epilepsiyi değil nöbetleri engellemesi) kavramsal olarak daha doğru olduğu bilinen, "antiseizure" terimi yerleşmeye başlamıştır. Biz de bölümümüzde Türkçe'ye uygunluk açısından nöbet önleyici ilaç terimini ve NÖİ kısaltmasını kullanacağız.

NÖİ tedavilerinde önemli nokta uygun ilaç seçimidir. Bu seçimi yaparken hasta bağımlı faktörler (nöbet/epilepsi tipi, yaş, genetik, cins, komorbidite, sağlık sigortası varlığı vb), ülke bağımlı faktörler (ilacın bulunabilirliği, fiyatı vb) ve kullanılacak ilacın özellikleri (yan etkiler, kronik toksisite, teratojenite, ilaç interaksiyonları, formülasyonlar) göz önüne alınmalıdır. Doğru yaklaşımla ve uygun ilaçlarla hastaların %70'inde nöbetler mevcut tedavilerle kontrol altına alınabilir (1).

NÖİ tedavisinin nöbet kontrolündeki etkisi çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. Daha önce tedavi almamış epilepsi hastalarıyla yapılan bir çalışmada kullanılan ilk ilaçla nöbetsiz kalma oranı

%47 iken, ikinci bir ilaçla nöbetsiz kalan hastalar %13, daha sonraki denemelerde %4 olduğu gösterilmiştir (1). İlerleyen yıllarda sayıları arttırarak yapılan çalışmalarda kontrol edilebilen hasta %35,4 ve %24,7 olarak bildirilmiştir (2,3).

Araştırmalardan da anlaşılabilirceği gibi yeni ilaçların kullanıma girmesine karşın ilaç tedavisine dirençli % 25-40 civarında bir hasta grubu var olmaya devam etmektedir. Bu hastaların nöbetlerinin kontrol edilemeyeş beyindeki ilaç hedef noktalarının değişiklikleri, beyindeki uptake mekanizması bozuklukları, periferik farmakokinetik değişiklikler, nöral ağ hipotezi, genetik varyantlar, epigenetik hipotezi ve nöroinflamasyon gibi çok çeşitli faktörlerle ilişkilendirilmektedir (4). Dirençli grupta olan hastalara daha sonra bahsedilecek diğer tedavi seçenekleri (cerrahi tedavi, vagal sinir uyarımı, ketojenik diyet, davranışsal tedavi) uygulanabilir.

NÖİ tedavisi epilepsi nöbetinin, etyolojisinin doğru tanısından sonra başlanmalıdır. Örneğin, absans veya myokloni gibi genelleştirilmiş nöbetleri olan hastaya karbamazepin ve fenitoin verilirse nöbetler daha da artabilir.

İlaç başlangıcında ana prensip MONOTERAPİ ile başlamak. Dozu dikkatle arttırıp terapötik aralıkta tutmak, ama bu kararı nöbet kontrolü ile vermek önemlidir.

NÖİ larla politerapi ve dirençli hastalar:

Nöbetler tek ilaç ile yeterince kontrol altına alınamadıysa ikinci bir ilacı eklemek mümkündür. Bu noktada nöbet kontrolü sağlanınca ilk ilaç yavaşça düşürülüp kesilebilir veya ikili kombinasyonda devam da edilebilir. Rasyonel politerapide ilaçların etki mekanizmaları, yan etkileri düşünölmeli ve mümkün olduğunca farklı etki mekanizmadaki ilaçlar tercih edilmelidir. Böylece ciddi nörotoksik etkilerden hasta korunmuş olur. Önerilen kombinasyonlar; VPA+ LTG; CBZ+ VPA/ VGB; LTG+TPM; VPA+ ESM; VPA+LTG+ TPM şeklinde sıralanabilir (5). Nöbetlerde kümeleşme eğilimi varsa oral clobazam, statusa girmeyi engellemek için de buccal midazolam, rektal diyazepam önerilebilir (bu üç form ülkemizde zor bulunmaktadır). Diyazomid katamenial nöbetlerde kullanılabilir.

Tedaviye dirençli hastada öncelikle hastanın tanısı, kullanılan nöbet önleyici ilacın uygunluğu ve olası yan etkileri, hastanın ilaç uyuncu ve psikososyal durumu göz önüne alınmalıdır. Uyku düzensizliği, OSAS ve başka uyku sorunu varsa düzeltilmeli, yaşamının düzenli olması önerilmelidir. Çok sayıda ilaç kullanmak her zaman işe yaramayabileceği gibi paradoksal olarak nöbet artışına da yol açabilir. Öte yandan nöbetlerin dirençli olduğu düşünölyorsa hasta doğru zamanda cerrahi tedavi şansı açısından değerlendirilmelidir.

Nöbet Önleyici İlaçlar:

Nöbet önleme amacıyla kullanılan ilaçların en eskisi bromür olup yan etkileri nedeniyle artık kullanımda değildir. Buna karşın 1. Kuşak olarak düşünölebilecek fenobarbital, pirimidon, fenitoin, karbamazepin, valproat, ethosuksimid, benzodiyazepinler hala kullanımda bulunmaktadır. Lamotrijin, levetirasetam, okskarbazepin, topiramate, vigabatrin, gabapentin, pregabalin, zonisamid 2. kuşak; eslikarbazepin, felbamat, lakozamid, perampanel, tiagabin, birivasetam, stripentol, rufinamide, retigabin, cenobamat 3. Kuşak olarak ele alınabilir. Ancak, bu kadar ajan olmasına rağmen

günümüzde epileptogeneze etki ederek epilepsi gelişimini engelleyebilen ideal bir ajan maalesef bulunmamaktadır (4,6).

1. Kuşak NÖİ'lar

Karbamazepin (CBZ): Voltaj bağımlı sodyum kanal blokörüdür. Oral biyoyararlanımı yüksek olup %75 proteinlere bağlanır. Karaciğerde metabolize edilir, yan etkilerden sorumlu tutulan aktif metaboliti karbamazepin-10,11-epoksittir. CBZ güçlü bir enzim indükleyicidir. Ayrıca, otoindüksiyon olarak bilinen ve 2-4 hafta boyunca artan klirensle sonuçlanan, yarılma ömrünün kısalması ve serum konsantrasyonunun azaldığı bir süreç olan kendi metabolizmasını da indükler. CBZ, eritromisin ve diğer makrolid antibiyotikler (azitromisin hariç), fluoksetin, propoksifen ve grefurt suyu gibi CYP 3A4 inhibitörleri ile birlikte uygulandığında vücutta birikebilir. Yine, valproate (VPA) ve felbamate (FBM) gibi bazı inhibitörlerin eşzamanlı kullanımı ile karbamazepin seviyeleri artar (7).

Fokal ve bilateral tonik-klonik nöbetler (sekonder jeneralize tonik-klonik nöbetler) ile fokal farkındalığın bozulduğu nöbetlerde kullanılır. Ancak absans, miyoklonik ve atonik nöbetleri şiddetlendirebilir. Bu nedenle idiyopatik jeneralize epilepsilerde iyi bir seçim değildir. Başlangıç dozu günde 200 mg'dır.

CBZ ile kaydedilen yan etkiler mide bulantısı, baş ağrısı, baş dönmesi, sedasyon, yorgunluk, hiponatremidir. Yüksek dozlarda bulanık görme, çift görme, nistagmus, koordinasyon bozukluğu ve titreme oluşabilir. Uzun süreli kullanımda kilo alımı ve kemik yoğunluğunda azalma bildirilmiştir. Hastaların %10 -20'sinde görülen hafif lökopeni, kalıcı olmasına rağmen genellikle iyi huyludur; daha ciddi aplastik anemi nadirdir. Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz, lupus benzeri bir sendrom, hepatotoksisite ve ateş, döküntü ve organ tutulumu ile birlikte aşırı duyarlılık sendromu çok daha nadir görülen olgu bazında bildirilen yan etkileridir. Intrauterin karbamazepin maruziyetinde yüksek dozlarda (>700mg) malformasyon riski ile ilişkilendirilmiştir (8).

Her ne kadar CBZ ile absans ve miyoklonik nöbetler artsa da JTK nöbetlere etkisi nedeniyle kimi zaman idiyopatik jeneralize epilepsilerin tedavisinde kullanılabilmektedir (9).

Valproat (Valproik Asit, Sodyum Valproat, VPA): Valproat, gaba aminobütirik asit (GABA) uyarılması, T-tipi kalsiyum kanallarının bloke edilmesi (absans nöbetlerine karşı etkinliğinin tahmini mekanizması) ve sodyum kanallarının bloke edilmesi dahil olmak üzere birçok etki mekanizmasına sahiptir. Oral ve parenteral formları mevcuttur. Oral biyoyararlanım neredeyse tama yakındır. Proteinlere %90 oranında bağlanır. Erişkinlerde yarı ömür 13-16 saattir, ancak enzim indükleyici ilaçlarla yaklaşık 9 saate kadar kısalabilir. Fenobarbital, lamotrijin, rufinamid ve karbamazepin VPA klirensini azaltan güçlü birer indükleyicidir (10).

VPA, jeneralize absans ve miyoklonik nöbetler dahil tüm jeneralize ve fokal nöbetlere karşı geniş bir etkinlik yelpazesine sahiptir. VPA, jeneralize tonik-klonik nöbetleri olan idiyopatik jeneralize epilepsi için en etkili NÖİ olmaya devam etmektedir ve özellikle primer jeneralize epilepsisi olan erkeklerde ilk tercih ilaç olarak kullanılır. Yine fokal ve bilateral tonik-klonik nöbetler (sekonder jeneralize tonik-klonik nöbetler) ile farkındalığın bozulduğu fokal nöbetler için kısmen daha az etkilidir, tolere edilebilirliği açısından karbamazepin bu tedavilerde ilk tercihtir (10,11). Tolerabilitiyi arttırmak için düşük dozda başlanmalıdır. Minimum 250 mg/gün maksimum 2000 mg/gün dozlarda verilir. Teratojenik risk nedeniyle çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda kullanılmamalıdır (8,11).

Yan etkiler: Gastrointestinal yan etkiler (buanti, kusma, ishal); yorgunluk, uyuşukluk, titreme, kilo alımı, saç dökülmesi, periferik ödem, doz bağımlı trombositopeni, endokrinolojik yan etkiler

(polikistik over sendromu, hiperandrojenizm, hiperinsülinemi ve insülin direnci), kronik kullanıma bağlı yaşlıda parkinsonizm, yürüme bozukluğu, demans, beyin atrofiksi; politerapide ensefalopati ve hiperamonyemi sayılabilir (12). Daha ciddi ancak nadir görülen yan etkileri idiosinkratik hepatotoksisite ve pankreatittir. Ayrıca, intaruterin >700mg/gün maruziyette major malformasyon, azalmış sözel IQ ve otizm ile ilişkili olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (8,13,14).

Fenobarbital (PB): Ana etki mekanizması, ilgili klorür kanalının açılmasını uzatan γ -aminobütirik asit (GABA)-A reseptörünü bağlamaktır. Oral preparat ve parenteral solüsyon olarak mevcuttur. Proteinlere az bağlanır. Karaciğerde metabolize edilir, ancak dozun yaklaşık dörtte biri değişmeden idrarla atılır. Yaklaşık 80 ila 100 saatlik uzun bir yarı ömre sahiptir. Enzim indükleyicisi olması nedeniyle beraberinde kullanılan tedavilerin plazma konsantrasyonlarını azaltır (7). Önerilen idame dozu 1 mg/kg/gün ila 2.5 mg/kg/gün'dür, Fenobarbital, fokal nöbetlere ve jeneralize tonik-klonik nöbetlere karşı etkilidir, ancak jeneralize absans nöbetlerine karşı etkili değildir (15).

PB'nin ana yan etkileri sedasyon, konsantrasyon azalması ve özellikle depresyon olmak üzere duygudurum değişiklikleridir. Çocuklarda hiperaktiviteye neden olabilir. Uzun süreli kullanım, kemik yoğunluğunda azalma, Dupuytren kontraktürleri, plantar fibromatoz ve donmuş omuz ile ilişkilidir. Teratojenite riskini artırması nedeniyle gebelikte önerilmez (8,16).

Fenitoin (PHT): Fenitoin, hızlı inaktive durumunu uzatmak için sodyum kanalının aktif durumuna bağlanır, böylece normal aksiyon potansiyellerinin ortaya çıkmasına izin verirken, bir nöbet sırasında meydana gelebilecek yüksek frekanslı ateşlemeyi azaltır. Oral preparat ve parenteral solüsyon olarak mevcuttur ve IV ve IM uygulama için bir PHT ön ilacı olan fosfenitoin mevcuttur (bu preparat ülkemizde bulunmamaktadır). Yaklaşık %90 oranında yüksek oranda proteine bağlanır. Karaciğerde çoğunlukla sitokrom P450 (CYP) 2C9 ve daha az ölçüde CYP 2C19 tarafından metabolize edilir. Güçlü bir enzim indükleyicidir. Bir çok ilaçla etkileşime girer (amiodaron, fluoksetin, fluvoksamin, izoniazid ve azol antifungal ajanlar) Önerilen "terapötik" serum konsantrasyonu 10 mg/L ila 20 mg/L'dir; protein içermeyen önerilen "terapötik" serum konsantrasyonu 1 mg/L ila 2 mg/L'dir (7).

PHT, fokal nöbetlere ve jeneralize tonik-klonik nöbetlere karşı etkili iken jeneralize miyoklonik veya jeneralize absans nöbetlerine karşı etkili değildir ve hatta bu nöbetleri şiddetlendirebilir; bu nedenle idiyopatik jeneralize epilepside tercih edilen bir ilaç değildir.

PHT'nin intravenöz (IV) formu, yanma ağrısı, flebit, selülit ve nadiren mor eldiven sendromu gibi lokal reaksiyonlarla ilişkilidir kesinlikle kas içine uygulanmaması gerekir (16). Deri reaksiyonlarının özellikle HLA-B*15:02 ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (17).

Ethosüksimid (ESM): T tipi kalsiyum akımlarını bloke ederek absans tipi nöbette ilk tercih olan nöbet önleyici ilaçtır. %90'dan fazla oral biyoyararlanımı vardır. Proteinlere çok az bağlanır, büyük bölümü karaciğerde metabolize olur. 30-60 saatlik uzun bir yarı ömre sahiptir. ESM, jeneralize absans nöbetleri için seçici olan dar spektrumlu bir nöbet önleyici ajandır. Başlangıç dozu 3-6 yaş arası hastalarda günde 250 mg, 6 yaşından büyük hastalarda günde 2 kez 250 mg'dır. Doz, günde 3 kez 500 mg'ı geçmemek üzere, gerekirse haftalık 250 mg artırılabilir. Yan etkilerinden doz ilişkili olanlar, mide bulantısı, karın ağrısı, anoreksi, kusma, ishal, uyuşukluk, uykusuzluk, sinirlilik, baş dönmesi, yorgunluk, ataksi ve davranış değişiklikleridir; bölünmüş doz uygulaması önerilir. Baş ağrısı, psikoz, depresyon ve halüsinasyonlar ise doz bağımlı olmayan yan etkiler arasındadır. Olgu sunumları şeklinde nadir görülen yan etkiler bildirilmiştir bunlar arasında döküntü,

Stevens-Johnson sendromu, sistemik lupus eritematozus, nadir aplastik anemi, trombositopeni, agranülositoz ve nadir otoimmün tiroidit bulunur (15). Ülkemizde bulunmadığı için gerekli durumlarda rapor çıkartılarak getirilebilmektedir.

Benzodiazepinler (BZP): Benzodiazepinler esas olarak GABA-A reseptörüne etki eder, GABA aracılı klorür kanalının açılma sıklığını artırarak inhibisyonu sağlar. Kronik epilepsi tedavisinde oral yolla en sık kullanılan benzodiazepinler klonazepam (CLZ) ve klobazamdır (CLB). Her ikisinin de iyi oral biyoyararlanımı vardır ve yüksek miktarda protein bağlandıkları için ilaç etkileşimleri açısından dikkat edilmesi gereken moleküllerdir. CLZ inaktif metabolitlere dönüştürülürken, CLB karaciğerde aktif N-desmetilklobazam'a metabolize edilir (16). Artan dozlarda nistagmus, koordinasyon bozukluğu ve dizatri oluşabilir. BZP'lerin terapötik etkisine tolerans gelişebilir, ancak bu CLB ile daha az olası görünmektedir. Genelde BNZ lerin aniden bırakılması ile çekilme nöbetleri ortaya çıkabilir. Ancak CLB ile katamenial nöbetlerde aralıklı tedavi yöntemi kullanılabilir. Yan etki profili açısından tercih edilse de CLB ülkemizde bulunmadığı için temin etmede zorluklar yaşanabilmektedir (18).

Diazepamın IV formu ve Midazolamın IV ve IM formları status tedavisinde kullanılır.

2. kuşak NÖİ lar

Lamotrijin (LTG): Bu ilaç, fenitoin ve karbamazepin gibi sodyum kanallarını bloke eder. Oral preparat olarak mevcuttur ve oral biyoyararlanımı çok iyidir. Büyük kısmı glukuronidasyon ile karaciğerde metabolize edilir ve daha sonra idrarla elimine olur. Yarı ömür monoterapide yaklaşık 24 saattir, valproat ile kullanıldığında yarı ömür uzar ve en az iki katına çıkarken bir enzim indükleyici ile kullanıldığında yaklaşık yarısı kadardır. Östrojen ve gebelik lamotrijin klerensini artırır (19). LTG fokal nöbetler ve jeneralize tonik-klonik nöbetler için birinci basamak nöbet önleyici ilaçtır. Jeneralize absans nöbetlerinde ise VPA ve ESM'den sonra tedavide yerini alır. Bazı hastalarda miyoklonik nöbetlere karşı etkili olabilirken, bazılarında bu nöbetleri şiddetlendirebilir. Diğer oral tedavilere göre daha az sedatiftir ve daha az bilişsel yan etkiye sahiptir. Teratojenite etkisi de diğer nöbet önleyici ilaçlara göre düşük olup, doğurganlık çağındaki kadınlarda kullanımı uygundur (10,19).

LTG, döküntü gelişimini önlemek için çok yavaş bir titrasyon gerektirir. Monoterapide 1. hafta 25 mg/gün ile başlanmalı, ardından her hafta 25 mg artırarak 100 mg/gün ile tedavi sürdürülmesi gerektiğinde doz artışı yapılmalıdır. Valproatın yanına eklenmesi halinde 2 haftalık titrasyonlar uygun olacaktır. Lamotrijin, diğer klasik sodyum kanal blokerleri ile farmakodinamik etkileşimlere sahip olabilir ve bu da beklenenden daha düşük serum konsantrasyonlarında hem nöbet önleyici etkisinin artmasına hem de kullanılan dozda beklenmeyen advers etkilere neden olabilir (20). Yan etkiler: Doza bağlı yan etkiler arasında baş dönmesi, bulanık görme, çift görme, dengesizlik, bulantı ve kusma, baş ağrısı sayılabilir. Döküntü hastaların yaklaşık %3'ünde gözlenir. Bu yan etki için olası risk faktörleri valproik asitle birlikte kullanım, hızlı titrasyon ve yüksek dozlarda ve hastanın çocuk olması, anamnezde karbamazepin veya fenitoin kullanımında döküntü varlığı olarak sıralanabilir. Ayrıca son zamanlarda LTG kullanımı sırasında ciddi aritmiler bildirilmesi nedeniyle hekimlerin bu konuda dikkatli olması ve başlamadan önce öyküde kardiyak sorunları sorgulaması gerekmektedir. Özellikle miyokard iskemisi veya kalp hastalığı olanlarda yavaş ventriküler atım (geniş QRS) ve proaritmisi nedeniyle ani ölüm riskini artırabilir (21). Ciddi ancak nadir görülen diğer yan etkiler Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz, aşırı duyarlılık sendromu ve hemofagositik lenfositosisozdur (20).

Levetirasetam (LEV): Levetirasetam'ın ana etki mekanizması, sinaptik vezikül proteini 2A (SV2A) ya bağlanmasıdır. Bu protein aracılığı ile nöronal hiperaktivasyon durumunda nörotransmitter salınımında spesifik olmayan bir azalma ile nöbet engelleyici etkisini oluşturduğu düşünülmektedir. Oral ve intravenöz formu mevcuttur. Oral biyoyararlanımı iyidir, proteinlere çok düşük oranda bağlanır, %66'sı idrarla değişmeden atılır ve geri kalanı inaktif bileşiklere hidrolize edilir. Hepatik metabolizması olmaması nedeniyle önemli farmakokinetik etkileşimleri yoktur. Yarı ömürü 6-8 saattir. LEV, fokal nöbetlere, jeneralize tonik-klonik nöbetlere ve jeneralize miyoklonik nöbetlere karşı etkili geniş spektrumlu bir ilaçtır. Miyoklonik nöbetlere karşı etkinlik için Sınıf I kanıtı olan tek nöbet önleyici ilaçtır. İlaç etkileşimi olmaması ve güvenilirliği nedeniyle adjuvan tedavide sık tercih edilir. Intravenöz formu, status epileptikus tedavisinde ikinci basamak tedavide kullanılır. 250-3000 mg/gün dozlarında kullanımı uygundur (22). En yaygın yan etkiler somnolans, baş dönmesidir. Sinirlilik, anksiyete, dürtü kontrolünde bozulma, depresyon hatta psikoz bulgularına yol açabilmesi nedeniyle bu semptomlara karşı hastalar uyarılmalı ve önceden yatkinliği olanlarda ilk seçenek olarak tercih edilmemelidir (15).

Okskarbazepin (OXC): Okskarbazepin, CBZ'nin yapısal bir analogudur. Karbamazepin ve fenitoin gibi, okskarbazepin de sodyum kanalına bağlanarak yüksek frekanslı tekrarlayan nöronal ateşlemeyi engeller. Tablet formu vardır. Yarı ömürü 1-3,7 saattir. Genellikle 900 mg/gün'den daha yüksek dozlarda oral kontraseptif hapın etkinliğini azaltır ve fenitoin seviyesini yükseltir. Kendi metabolizmasını indüklemeyebilir. CBZ'den farklı olarak eritromisin, flukoksetin, propoksifen ve grefurt suyu gibi CYP 3A4 inhibitörlerinden etkilenmez. Karbamazepin, lamotrijin ve fenitoin gibi diğer klasik sodyum kanal blokerleri ile kombine edilmesi baş dönmesi, diplopi ve ataksi nedeniyle tolere edilebilirliği sınırlandırabilir (15,7).

OXC, fokal nöbetler için birinci basamak monoterapide kullanılır. Benzer etkiye sahip fenitoin ve karbamazepine göre daha iyi tolere edilir. Ancak miyoklonik nöbetleri şiddetlendirebilir ve jeneralize epilepsili hastalarda kaçınılmalıdır. 300 mg /gün ile tedavi başlanır, maksimum doz 2400 mg/gündür (2 kez 1200mg) (23). Sık görülen yan etkileri, baş ağrısı, ve yorgunluktur. Yüksek dozlar baş dönmesi, bulanık görme, çift görme, bulantı, kusma ve ataksiye neden olabilir. Döküntü bireylerin %2 ila %4'ünde meydana gelebilir; okskarbazepin, karbamazepin ile %25 çapraz reaktiviteye sahiptir. OXC'nin hiponatremiye neden olma olasılığı karbamazepinden daha fazladır; semptomatik hiponatremi yaşlı bireylerde ve diüretik kullananlarda daha sık görülür (24).

Topiramate (TPM): Topiramate, a-amino-3-hidroksi-5-metilizoksazol-4-propiyonik asit (AMPA)/kainat reseptörler antagonisti, GABA aktivitesinin artırılması ve voltaj kapılı sodyum kanallarının bloke etmesi şeklinde çoklu etki mekanizmasına sahiptir. Aynı zamanda zayıf bir karbonik anhidraz inhibitörüdür. Tablet formu mevcuttur. Oral biyoyararlanımı iyidir. Karaciğerde kısmen metabolize edilir, %70'i değişmeden idrarla atılır. Yarı ömürü yaklaşık 21 saattir. TPM, fokal ve jeneralize tonik klonik nöbetlere, absans nöbete, Lennox Gestaut Sendromu'na karşı etkili geniş spektrumlu bir nöbet önleyici ilaçtır; ancak yan etkileri nedeniyle daha çok ek tedavide kullanılır. Tedaviye 25 mg/gün ile başlanmalı ve dozun her hafta 25 mg artırılarak 100 mg/güne kadar yükseltilmesi önerilir. TPM, bilişsel yavaşlama, dikkat ve hafıza bozulması, yürütücü işlevlerde bozulma, kelime bulma güçlüğü ve sözel acıklığın azalması gibi bilişsel yan etkilerinin yanı sıra sedasyon, yorgunluk, baş dönmesi, ataksi ve depresyon, böbrek taşı oluşumu, parestezi, çocuklarda daha sık olmak üzere oligohidroz, hipertermi ve metabolik asidoza neden olabilir. Akut miyopi ve ikincil (sekonder) dar açılı glokoma nadiren bildirilmiştir. Valproat ile kullanımında hipe-ramonyemiye dikkat edilmelidir (25,26).

Gebelikte TPM kullanımına bağlı intrauterin gelişim geriliği ve baş çevresinde küçüklük bildirilmiştir. Bu gebeliklerde konjenital malformasyon oranı %3,9-4,3 arasındadır. Yeni NÖİ'lerle kıyaslandığında daha sık malformasyona neden olduğu bildirilmiştir ve en sık görülen malformasyonlar, yarık dudak ve/veya yarık damak ve hipospadias olarak tespit edilmiştir. Özellikle TPM ile kombine politerapi alan hastalarda, malformasyon riskinin daha yüksek olduğu da bildirilmiştir (8).

Zonisamid (ZNS): Zonisamid, yapısal olarak sülfonamid grubunda yer alır. T-tipi kalsiyum kanallarını ve sodyum kanallarını bloke ederek ve karbonik anhidraz enzim inhibisyonu ile etkisini gösterir. Tablet formu vardır. Karaciğerde metabolize edilir. Yaklaşık 60 saatlik uzun bir yarı ömre sahiptir. Hepatik enzim indükleyicisi veya inhibitörü değildir. ZNS, geniş spektrumlu bir NÖİ dir. Başlangıç dozu 100 mg/gündür; gerektiğinde 2 haftada bir 100 mg artışlarla maksimum 600 mg/gün'e kadar verilebilir. ZNS, Avrupa'da fokal nöbetler, Japonya'da jeneralize nöbetler için monoterapi endikasyonu almıştır. Amerika'da ise fokal nöbetlerde ek tedavide kullanılır (15). Yan etkiler arasında sedasyon, ataksi, baş dönmesi, mide bulantısı, yorgunluk, ajitasyon/sinirlilik ve anoreksi sayılabilir. Bilişsel yavaşlama ve konsantrasyon güçlüğü özellikle yüksek dozlarda görülür, ancak bunlar topiramattan daha az belirgindir. Nadiren depresyon ve psikoz ortaya çıkabilir. Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz gibi ciddi döküntüler nadiren görülür. Böbrek taşı hastaların %4'ünde meydana gelir ancak yeterli hidrasyon ile önlenir. Oligohidroz, hipertermi ve metabolik asidoz nadirdir ve çocuklarda daha sık görülür. Hipertansiyon, obezite ve yeme bozukluklarında da etkili olduğu bilinmektedir (27,28,29).

Pregebalin (PGB): Voltaj kapılı kalsiyum kanallarının alfa-2-delta alt birimine bağlanır ve aşırı uyarılabilir koşullar altında kalsiyum akışını ve ilişkili nörotransmitter salınımını azaltır. Proteine bağlanmaz, bilinen bir etkileşimi yoktur. İdrarla değişmeden atılır. Yarı ömrü yaklaşık 6 saattir. PGB, dar spektrumlu bir ilaç olup fokal nöbetlerde etkilidir. Resmi FDA endikasyonu, fokal başlangıçlı nöbetleri olan yetişkin hastalar için ek tedavidir. Jeneralize miyoklonik ve absans nöbetlerini şiddetlendirebilir. Başlangıç dozu 75mg/gündür. Maksimum 300 mg/gün kullanılabilir (7). PGB'nin yan etkileri arasında baş dönmesi, uyuşukluk, iştah artışı, kilo alımı ve periferik ödem bulunur. Bazı kişilerde daha yüksek dozlarda miyoklonus oluşabilir. PGB, kötüye kullanım potansiyeli nedeniyle ülkemizde reçelendirilmesi kontrollü bir ilaçtır (15,7).

Felbammat (FBM): N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör antagonizması, GABA agonisti ve sodyum kanal blokajı gibi birçok etki mekanizmasına sahiptir. Karaciğerde metabolize edilir. Fenobarbital, fenitoin, valproat, karbamazepin epoksit ve varfarinin metabolizmasını inhibe eder, karbamazepin düzeylerini düşürür ve oral kontraseptifin etkinliğini azaltır.

Felbammat, Lennox-Gastaut sendromu durumunda jeneralize nöbetlerin yanı sıra fokal nöbetlere karşı da etkili geniş spektrumlu bir ajandır. Önerilen doz 1200-3600 mg/gündür.

Felbammatın en yaygın yan etkisi, gastrointestinal yan etkileridir. Ayrıca uykusuzluk, sinirlilik, baş ağrısı ve kilo kaybına neden olabilir. Aplastik anemi ve karaciğer yetmezliği gibi ciddi toksik yan etkisi nedeniyle diğer uygun ve daha güvenli seçenekler başarısız olduğunda yardımcı tedavi veya alternatif monoterapi olarak düşünülebilir kullanımı ileri derecede kısıtlandırılmıştır (15). Ülkemizde bulunmamaktadır.

Tiagabine (TGB): GABA geri alımını inhibe eder. %96 proteine bağlanır, karaciğerde metabolize edilir. Yarı ömrü 7-9 saattir. Yalnızca fokal nöbetlere etkili olup dar bir etkinlik spektrumuna sahiptir. Jeneralize absans ve miyoklonik nöbetleri şiddetlendire-

bilir. 4-24 mg/gün dozlarında endikedir (16). En yaygın yan etkiler, titrasyon sırasında daha sık görülen baş dönmesi, asteni, sinirlilik, titreme, depresyondur (30). Ülkemizde bulunmamaktadır.

Vigabatrin (VGB): Vigabatrin, GABA birikimine neden olan geri dönüşümsüz bir GABA transaminaz inhibitörüdür. Oral formülasyon olarak mevcuttur. Proteine bağlanmaz, büyük kısmı idrarla değişmeden atılır. Yarı ömür genç erişkinlerde 10,5 saat ve bebeklerde 5-6 saattir. Bununla birlikte, etki süresi serumdaki varlığından daha uzun sürer (31).

VGB, fokal nöbetlere karşı etkili dar spektrumlu bir ilaçtır. Özellikle tuberoz sklerozla ilişkili infantil spazmları olan bebeklerde, alternatif tedavi ve monoterapide başarısız olan hastalarda ek tedavi için endikedir. İdiyopatik jeneralize epilepsi nöbetlerini ve miyoklonik nöbetleri kötüleştirir (32). VGB'nin sık görülen yan etkileri sedasyon, yorgunluk, baş dönmesi ve ataksidir. Sinirlilik, davranış değişiklikleri, psikoz ve depresyon da görülebilir. Kilo alımı oluşabilir. En önemli yan etkisi ise %30-40 oranında görülen retinopatiye bağlı ilerleyici ve kalıcı bilateral konstriktif görme alanı daralmasıdır. Artan günlük doz ve tedavi süresi ile risk de artar. Bu nedenle VGB kullanımı tüm dünyada ileri derecede kısıtlandırılmıştır (33).

3. kuşak NÖİ lar:

Lakozamid (LCM): Lakozamid, hızlı inaktivasyonu etkileyen geleneksel sodyum kanalı blokörlerinin aksine, seçici olarak yavaş inaktivasyonu artırıp sodyum kanallarını bloke eder. Oral ve parenteral formu mevcuttur. Eliminasyonu iki yolla olur. Karaciğerde inaktif metabolitlere dönüştürülür ve %40'ı değişmeden idrarla atılır. Proteinlere düşük oranda bağlanır, Yarı ömür yaklaşık 13 saattir. Hepatik enzim indükleyici ve inhibe edicilerle etkileşimi yoktur. Tedaviye 100 mg ile başlanıp max 400mg/gün kullanılması önerilir.

LCM, monoterapi ve fokal nöbetler için ek tedavi olarak endikedir. Parenteral formu oral alamayan hastalar için kısa süreli önerilir. Status epileptikus tedavisinde henüz onay almamıştır. En yaygın yan etkiler, baş dönmesi, baş ağrısı, mide bulantısı, kusma, diplopi, yorgunluk ve sedasyondur. LCM diğer sodyum kanal blokerleri ile birlikte kullanıldığında bu yan etkiler daha olasıdır. LCM, PR aralığında klinik olarak anlamlı olabilecek doza bağlı uzamaya neden olabilir (34).

Ülkemizde bulunabilen tek 3. kuşak ilaçtır.

Eslikarbazepin (ESL): Eslikarbazepin, sodyum kanallarını bloke ederek voltaj kapılı sodyum kanallarının yavaş inaktivasyonunu artırır. %50'si idrarla değişmemiş eslikarbazepin olarak atılır. Yarı ömrü plazmada 13-20 saattir. Eslikarbazepin asetat, fokal nöbetlere karşı etkilidir. 400-1600mg/gün dozlarında kullanılır (7). Doza bağlı en yaygın yan etkiler baş dönmesi, uyuşukluk, baş ağrısı, çift görme, bulantı, kusma, yorgunluk ve ataksidir. Nadiren hiponatremi (%1,5), döküntü (%3) yapabilir. Fokal nöbetlerde etkilidir, OXC gibi, idiyopatik jeneralize epilepside kullanılması önerilmez. OXC benzer ve daha iyi tolere edilebilir bir NÖİ'dir (15). Ülkemizde bulunmamaktadır.

Brivarasetam (BRV): Yapısal olarak LEV'e benzer, ancak SVA2'ye 20 kat daha yüksek afinitede bağlanır ve LEV'e göre daha fazla seçici ve beyne daha fazla permeablir. Oral ve IV formu bulunur. Oral uygulamadan sonra mükemmel biyoyararlanıma sahiptir, plazma proteinlerine zayıf bağlanır, yarılanma ömrü yaklaşık 9 saattir. Esas olarak hidroliz ve daha az ölçüde CYP 2C19 yoluyla hidrosilasyon yoluyla böbrekler yoluyla metabolize edilir. Levitirasetamdan daha fazla etkileşime sahiptir. Enzim indükleyiciler tarafından klirensi artırılır, karbamazepin epoksit ve fenitoin konsantrasyonunu %20'ye kadar artırabilir.

Fokal nöbetlerin tedavisinde onay almıştır. 16 yaş üstünde monoterapi ve adjuvant tedavide önerilir. Başlangıç dozu, günde 2 kez 50 mg, ardından yanıt ve tolere edilebilirliğe göre günde 2 kez 100 mg'a kadar yükseltilebilir. Yan etkiler arasında en sık somnolans, baş dönmesi ve yorgunluk, sinirlilik sayılabilir. LEV ile kullanımı klinikte ek bir faydalı etki göstermez. Levetirasetamin davranışsal yan etkilerinin brivarasetama sonrası düzelebileceğini dair çalışmalar mevcuttur (10,11). Ülkemizde bulunmamaktadır.

Cenobamat (CNB): GABAerjik inhibisyon ve voltaj kapılı Na kanalının inaktive ederek iki farklı yoldan etkisini gösterir. Oral formu vardır. Biyoyararlanımı yüksektir. Böbreklerden glukuronidasyon ve CYP P450 aracılığıyla elimine edilir. Günde bir kez 200-400 mg doz şeklinde uygulanır. Fokal nöbetlerde önerilir. Yan etkileri doza bağımlı baş dönmesi, uyuklama, yorgunluk, çift görmedir (10). Ülkemizde bulunmamaktadır.

Retigabin (RGB): Potasyum kanal agonisti olarak yeni bir etki mekanizmasına sahip umut verici bir NÖİ olmasına karşın uzun süreli kullanımda ciltte, tırnaklarda ve retinada mavimsi pigmentasyon yan etkisi gözlenmesi nedeniyle 2017'de piyasadan geri çekilmiştir (10,11,15). Ülkemizde bulunmamaktadır.

Perampanel (PER): Perampanel, seçici bir AMPA glutamat reseptör antagonistidir. %95 proteine bağlanır, karaciğerde metabolize edilir. Yaklaşık 105 saatlik uzun bir yarı ömre sahiptir. 12 mg dozunda kullanılması önerilir. Oral kontraseptiflerden levonorgestrelin metabolizmasını hızlandırır (35). Fokal nöbetler ve jeneralize tonik-klonik nöbetler için etkilidir. Yan etkileri arasında baş dönmesi, somnolans, baş ağrısı, yorgunluk, ataksi ve bulanık görme siktir. Davranışsal yan etkiler 12 mg/gün dozlarında bildirilmiştir (36). Ülkemizde bulunmamaktadır.

Stiripentol (STP): Dravet sendromu'nda CLB ve VPA'ya ek tedavi olarak kullanılan "yetim ilaç" kategorisinde bir ajandır. GABA-A reseptörleri üzerinden gabaerjik transmisyonu artırarak etkisini gösterir. Vücut ağırlığına göre hesaplanan ve ikiye veya üçe bölünmüş dozlarda uygulanan günlük dozaj 50mg/kg/gün olup maksimum doz 3000 mg/gündür. Yan etki olarak uyuşukluk, iştah kaybı, kilo kaybı, ataksi gözlemlenebilir (11). Ülkemizde bulunmamaktadır.

Rufinamid (RFM): Lennox- gastaut sendromunda kullanılan "yetim ilaç" grubundan bir NÖİ dir. Etki mekanizması tam bilinmemekle birlikte sodyum kanallarının inaktivitesini uzattığı gösterilmiştir. Yiyeceklerle birlikte alındığında biyoyararlanımı yüksektir. Sadece oral formu mevcuttur. Enzimatik hidroliz ile idrarla atılan inaktif bir metabolite dönüşür. Yarı ömrü yaklaşık 6-10 saattir. CYP 2E1'in zayıf inhibitörü ve CYP 3A4 ve üridin difosfat glukuroniltansferazın (UDP-GT) zayıf bir indükleyicisidir. Bu nedenle VPA, rufinamid klirensini azaltarak kan rufinamid seviyelerini %70'e kadar artırabilir. Başlangıç dozu günde 400 mg'dır, daha sonra nöbet kontrolüne kadar veya günlük 3200 mg doza ulaşılan kadar, iki bölünmüş dozda gün aşırı 400 mg artırılır (10,11). Yan etkileri baş dönmesi, yorgunluk, uyuşukluk ve baş ağrısı gibi nonspesifik bulgulardır. Çocuklarda kusma görülebilir. Rufinamid, QT aralığının kısalmasına neden olabilir (11). Ülkemizde bulunmamaktadır.

Jeneralize Başlangıçlı Epilepsi Nöbetlerinde Medikal Tedaviler:

Bu gruptaki ilaçlar: Valproat (VPA), lamotrijin (LTG), topiramet (TPM), levetirasetam (LEV), zonisamid (ZNS), benzodiyazepinler (BZD), ethosüksimid (ESM) dir.

Fokal Başlangıçlı Epilepsi Nöbetlerinde Medikal Tedaviler:

Ethosüksimid hariç tüm nöbet önleyici ilaçlar fokal başlangıçlı nöbetlere de etkilidir.

2. CERRAHİ TEDAVİ:

Epilepsi cerrahisi; birincil hedefi ilaca dirençli nöbetleri ortadan kaldırmak, ilaç kullanımını sonlandırmak ve sonuçta hastanın yaşam kalitesini arttırmak olan fonksiyonel cerrahi olarak tanımlanır. Epilepsili hastaların % 30-35'i NÖİ tedavisi ile nöbetleri kontrol altına alınamayan dirençli epilepsi grubunda olup bunların yaklaşık üçte biri epilepsi cerrahisine adaydır (37). Medikal tedaviye dirençli epilepsi ise epilepsi nöbetinin/sendromun doğru tanısı koşulu ile; iki veya daha fazla, uygun seçilmiş, uygun kullanılmış ve tolere edilebilen ilacın (monoterapi veya kombinasyon) kullanımına karşın nöbet kontrolünün sağlanmadığı durumlar olarak tanımlanır (38).

Kontrol altına alınamayan nöbetlerin bilişsel, davranışsal sonuçları, epilepside ani ölüm (SUDEP) riskinin yüksek olması gibi nedenlerden ötürü aday olabilecek hastaların zaman kaybetmeden epilepsi cerrahisine yönlendirilmeleri çok önemlidir. Ayrıca NÖİ ilaç yan etkileri yaşayanlar, nöbetleri günlük yaşam açısından ciddi tehlike ve sınırlama getiren hastalar, özellikle 2 yaşından küçük ve görüntüleme nöbetle uyumlu lezyonu olan çocuklarda daha hızlı davranılmalı, öte yandan nöbetler kontrol altında olsa da tümör benzeri lezyonu olanlara acil olmasa da cerrahi aday olma şansı verilmelidir. Cerrahi endikasyon daima her hastanın kendi özelinde değerlendirilmelidir.

Cerrahi olarak tedavi edilebilen epilepsiler: hipokampal sklerozla ilişkili mezijal temporal lob epilepsisi, epilepsiyeye neden olan fokal epileptojenik (örn: kortikal displazi, DNET, ganglioglioma gibi gelişimsel tümörler, vasküler malformasyon, post travmatik, post enfeksiyöz) lezyonlar ayrıca yaygın hemisferik, geniş destrüktif / atrofik lezyonlar ve fokal nöbeti olan ve lezyonu olduğu düşünülen ancak MRI normal bulunan hastalar sayılabilir.

Epilepsi cerrahisi öncesi hastalar mutlaka bir ön inceleme aşamasından geçmelidir. Bu aşamada: epileptojenik alanın veya nöral ağların doğru belirlenmesi ve cerrahi sonrası olası bilişsel ve psikolojik etkilerin öngörülebilmesi için çeşitli incelemeler yapılır (39,40).

Cerrahi öncesi ön inceleme: İki aşamadan oluşmaktadır.

Faz 1 olarak adlandırılan non-invaziv tetkikler; hastalığın ayrıntılı hikayesini, fizik ve nörolojik muayene, elektrofizyolojik incelemeleri (iktal, interiktal Video EEG), yapısal görüntülemeyi (epilepsi protokolünde MR, Difüzyon Tensor Imaging-DTI), fonksiyonel görüntülemeyi [pozitron emisyonel tomografi-PET, single foton pozitron emisyonel tomografi-SPECT, fonksiyonel MR) ve nöropsikoloji / psikiyatri değerlendirmesini kapsar.

Faz 2 yani invaziv tetkikler arasında ise intraserebral EEG incelemesi [intrakortikal elektrodlar, stereo EEG, subdural elektrodlar, fonksiyonel haritalama, elektrokortikografi (ECoG)] yer alır. Elde edilen veriler multidisipliner bir konsey (nöroloji, nöroşirurji, pediatrik nöroloji, nöroradyoloji, nükleer tıp, nöropsikoloji) tarafından değerlendirilip endikasyona ve cerrahi uygulama yöntemine karar verilir. Cerrahi sonrası izlem de yine multidisipliner olarak sürdürülmelidir (40).

3. Nöromodulasyonlar /Stimulasyonlar:

Epilepsi cerrahisine uygun olmayan hastalar için önerilen tedavi yöntemleridir.

Ekstrakraniyal:

Vagal nerve stimülasyonu (VNS): Hem epilepsi hem de depresyonda FDA onaylı tedavidir. En yaygın olarak vagus sinirinin auriküler dalını veya boyundaki vagus sinirinin servikal dalını hedef alan, seçilen konumlarda yüze elektrotları aracılığıyla

elektrik akımlarının uygulanmasını içeren, invazif olmayan bir tekniktir. Büyük ölçüde vagus sinirinin nörobiyolojisi ile nöral aktivite üzerindeki etkileri arasındaki korelasyonlarla etkisi açıklanmaya çalışılır. Olası mekanizmalar şu şekilde özetlenebilir; nörotransmitter salınım değişiklikleri: eksitatuvar nörotransmitterlerin azalması, inhibitör nörotransmitterlerin artışı Antienflatuar etki: hipotalamik-hipofiz-adrenal aksın düzenlenmesi, proenflatuar sitokin salınımının azalması, serebral kan akımı değişikliği: korteks, talamus, hipokampus, amigdala ve posterior singulat girusa giden kan akışında değişiklik ve beyindeki inhibitör yapıların aktivasyonu, EEG de senkron aktivitenin bozulması. VNS tedavisi uzun yıllardır çok sayıda hastada denenmiş olup kabaca 2 sene sonunda hastaların % 8 inde tam nöbetsizlik sağlanmış buna karşın % 50 hastada nöbet sıklığında % 50 oranında azalma sağladığı belirlenmiştir. Yan etkiler konusunda oldukça güvenli olup, ciddi sorunlar yaratmadığı bilinmektedir (41).

Intrakraniyal:

Responsive nörostimulasyon (RNS) beyne yerleştirilen elektrodlar tarafından saptanan nöbet aktivitesine yanıt olarak verilen bir çeşit "kapalı döngü" uyarı sistemidir. Elektrokortigografik olarak epileptojenik alandan sürekli kayıt yapma esasına dayanması nedeniyle nöbetlerde zaman içinde artan oranda düzelleme sağlaması yanında, zaman içinde ortaya çıkan biyoelektriksel değişikliklerin de anlaşılmasına olanak verip yeni kapılar da açmaktadır (42).

Derin beyin stimülasyonu (DBS): Daha önce hareket bozukluklarında kullanılmaya başlanıp daha sonra epilepside endikasyon almış olan derin beyin yapılarının uyarılması ile nöbet döngüsünün etki etme prensibi ile çalışan bir sistemdir. Hedef olarak fokal nöbetler için anterior talamik, jeneralize nöbetler için daha çok santral talamik ve temporal nöbetler için de hipokampus seçilmektedir. Kullanılan parametreler, elektrod hedefleri, nöbet tipi ve uyarının süresi tedavinin başarısını belirleyen özelliklerdir (43).

4.Diyet:

Ketojenik diyet (KD): Açlık sırasında meydana gelen metabolik değişiklikleri taklit eden, yüksek yağlı, düşük karbonhidratlı ve büyüme için yeterli proteinli bir diyettir. Klasik KD dışında, değiştirilmiş Atkins diyeti ve düşük glisemik indeks tedavisi de dahil olmak üzere değiştirilmiş muadilleri, lezzet ve uyumu artırmak için zemin kazanmıştır. Tüm muadiller için temel mekanizma, günde 60 gr dan daha az karbonhidrat alımı ile vücutta kan şekeri konsantrasyonunu düşürmek ve tokluk insülin salınımı azaltmaktır. Aerobik enerji ihtiyacını endojen glikoz depolarından karşılamaya çalışan beyin, vücut deposu bitince, serbest yağ asitlerinin parçalanması ile oluşan keton cisimlerini kullanmaya yönelir. Böylece vücutta nutrisyonel ketozis oluşur. Nöbet önleyici mekanizması hala tam anlaşılmamıştır. Özellikle Glut1 eksikliğine bağlı epilepside ve çeşitli dirençli epilepsilerde önerilen bir tedavi biçimidir (44).

5. Diğer yöntemler:

Davranışsal tedaviler: Bu grupta yer alan tedaviler ana tedavilerin yanında nöbet kontrolünde bilimsel olarak kanıtlanmış destekleyici tedaviler olarak söylenebilir. Bu grupta yoga, bio/nörofeedback ve müzik terapisi, hastalığa farkındalık yaratma ve progresif kas gevşemesi egzersizlerinin yaşam kalitesini artırıp, stress faktörünü azaltarak nöbet kontrolünde ana tedaviyle birlikte önemli olumlu sonuç gösterdiği bildirilmiştir. Ayrıca, bilişsel davranışçı terapi ile yaşam kalitesi artırılarak, bilişsel alanlar desteklenmekte ve hastaların özellikle ilaç uyumunda önemli gelişmeler sağladığı gösterilmiştir. 2018'de Uluslararası Epilepsi Ligi

(ILAE) Psikoloji çalışma grubu 'psikolojik yöntemlerin epilepsi tedavisinde dahil edilmesini önermişlerdir (45,46).

Gebe Hastalara Yaklaşım ve Nöbet Önleyici Tedavi:

Gebelik bir kadının yaşamındaki en önemli dönemlerden biridir. Epilepsili kadınların gebe kalmadan önce danışmanlık alması, nöbetlerini kontrol edecek malformasyon riski en düşük ilaçlarla, mümkün olan en düşük dozda gebeliğe başlanması uygun olacaktır. Bu nedenle doğurganlık çağındaki bir kadının hekime geldiği ilk andan itibaren bu konuda bilgilendirilmesi doğru olur. Gebelik döneminde nöbetler genellikle son bir sene önceki seyrini izler yani nöbetsizse böyle devam etme olasılığı yüksektir. Gebelikte başladığı zaman ise, vücuttaki metabolik ve hormonal değişimler nedeniyle hem fetus hem de hastanın güvenliği için hastalar daha sık kontrol edilmeli ama bunu yaparken de gebe bir kadını sık poliklinik ortamına çağırmanın yaratabileceği sorunlara dikkat edilmeli, ilaç düzeyi izleniyorsa bunu elektronik ortamlarda yapmaya özellikle dikkat edilmelidir. Öncelikle doğurganlık çağındaki kadınlara tedavi başlarken olası gebelik riski göz önüne alınmalı ve gebelikte kullanılabilen, malformasyon riski düşük ancak nöbetleri de kontrol edebilen ilaçlardan biri seçilmelidir. İlaçların malformasyon riskleriyle ilgili bilgiler NÖİ kısmında verilmiştir. Lamotrijin, levetirasetam ve okskarbazepin şu anki bilgiler ışığında güvenilir görünmektedir valproate hariç diğer ilaçlar da gereği halinde dozlarını yüksek tutmamaya özen göstererek kullanılabilir. Nöbetler ancak Valproat ile kontrol altına alınabiliyorsa 800 mg dan düşük dozlar tercih edilmelidir. Prekonsepsiyon öncesi ve ilk trimesterde folik asit (Folik asit >0.4mg/gün) kullanılması da önerilmektedir. Mümkün olduğunca monoterapi ile ve tedavinin hastaya uygun olabilen en düşük dozu ile gebelik izlenmeli ve kullanılan ilaçlar lamotrijin, levetirasetam ve okskarbazepin ise serumda ilaç düzeyi sık izlenmelidir. Çünkü bu 3 ilaç malformasyon riski düşük ancak gebelikte kan düzeyi kontrolü metabolizmalarının hızlanması nedeniyle güç olan ilaçlardır. Gebelik başladıktan sonra ilaçlarda majör değişiklik yapılmasından kaçınması da çok önemlidir, çünkü bu dönemde gelişebilecek bir nöbet hem anne hem de fetus için tehlikeli olacaktır, öte yandan ilaç değişikliği yaparken geçen zamanda fetus birden fazla ilaca maruz kalacaktır. Hastaların eğer nöbetleri kontrol altında ise normal vaginal yolla doğum yapmalarında sakınca yoktur, travayın nöbetleri arttırdığı dair bilgi bulunmamaktadır. Kısaca sezaryan endikasyonu nöbetleri kontrol altında ise bizim açımızdan gerekli değildir. Emzirme konusu da önemlidir, nöbet önleyici ilaç kullanırsa da annenin bebeğini emzirmesi teşvik edilmelidir, sadece önce emzirip sonra ilacını alması pratik bir öneri olarak maruziyeti azaltır. Öte yandan süte geçen ilaçların ciddi bir yan etkisi olduğu bildirilmemiş olsa da bebeklerin beklenmeyen durumlara karşı izlenmesi ve benzo-diazepin ve fenobarbital kullanımında sedasyona dikkat edilmesi uygundur (8).

Yaşlılıkta Nöbetlere Yaklaşım Ve Nöbet Önleyici Tedavi:

İlaç etkileşimi açısından en riskli grup ileri yaş epilepsi hastalarıdır. Hem co-morbidite oranı yüksek olması nedeniyle tedavi seçiminde özellikle ilaç-ilaç etkileşimi düşük ilaçlar seçilmeli hem de yan etkilere karşı daha duyarlı olacaklarından ilaçlara düşük dozlarla başlanıp yavaş titrasyon yapılmalıdır ve laboratuvar ve klinik dikkatli izlenmelidir (47).

Epilepsi Nöbetlerinde İlaç Başlanma Ve Tedaviyi Sonalandırma Önerileri:

Alkol kesilme, akut bir hastalık (yüksek ateş, hipoglisemi vb) ya da olayla (travma vb.) ilişkili nöbetler, iyi huylu epilepsi sendromları, uykusuzlukla ilişkili nöbetlerde hasta kısa süreli klinik takibe alınabilir, hemen nöbet önleyici tedavi başlanmayabilir. Ancak tekrarlama riski yüksek (yapısal lezyon, ilk nöbet prezentasyonu status epileptikus olması, EEG de epileptiform aktivite olması, ön-

cesinde bir semptomatik nöbet varlığı) olgularda tedavi hemen başlanmalıdır. Tedavi başlanmaya karar verildiğinde monoterapi ile başlanmalı, sık görülen yan etkileri konusunda hasta ve yakınları bilgilendirilmeli, daha az görülen ama ciddi yan etkileri konusunda uyarılmalı, nöbet kaydı tutulması, muhtemel tetikleyicilerden kaçınılmasının önemi anlatılmalıdır. Nöbet önleyici ilaçların epileptogenezi engelleyemediği, nöbet deşarjı için gerekli olan eşeği yükselterek ve nöbet yayılımını engelleyerek nöbetler üzerine etki ettikleri ve bu nedenle tedavideki başarı şansı hasta ile paylaşılmalıdır. Kendiliğinden sınırlanan çocukluk çağında başlayan epilepsiler : absans epilepsisi, oksipital epilepsi, santro temporal dikenli epilepsii ve otonom semptomlu epilepsiler ergenlik çağında genellikle sonlanmaktadır. Ancak bazı uzun süreli takip çalışmalarında bu grupta bile, nöbet önleyici ilaçların kesimini takiben hastaların üçte birinde nöbet tekrarı gözlemlenmektedir (48). Nöbet tekrarı açısından remisyon öncesi epilepsi süresi, epilepsi başlangıç yaşı, febril nöbet öyküsü, remisyon öncesi nöbet sıklığı, elektroensefalografik bulgular, psikososyal faktörler gibi bir çok etken göz önünde bulundurulmalı ve tedavi sonlanımı kararı her hasta özelinde değerlendirilmelidir (49). Kısaca erişkin döneminde başlayıp kendiliğinden sonlanan bir epilepsi hastalığı veya sendromu tanımlanmamıştır bu nedenle tedaviye başlarken hastalara belli bir süre nöbet geçirmezse ilaçların kesilebileceği yönünde umut vermek sonrasında ciddi hayal kırıklıklarına sebep olabileceği için doğru değildir.

Genetik Epilepsilerde Tedavi Önerileri:

Genetik çalışmalar hızla sürmekte ve epilepsiye yol açan yeni genler belirlenmektedir. Bu bağlamda mekanizmaya özgü NÖİ tedavisi de önerilebilmektedir. Bu tedaviler Tablo 1'de özetlenmiştir (50).

Genetik Bulgu	Tedavi Önerisi
SCN1A	fenitoin ve lamotrijin önerilmez
SCN2A	yüksek doz fenitoin
SCN8A	yüksek doz fenitoin
SLC2A1	ketojenik diyet
PRRT2	karbamazepin
PLCB1	inositol
ALDH7A1	piridoksin
PNPO	piridoksal-5-fosfat
KCNQ2	retigabin
KCNT1	quinidin
GRIN2A	memantin, deksametorfan
TSC	everolimus
Fokal kortikal displazi ve diğer kortikal malformasyonlar	everolimus veya diğer mTOR inhibitörleri
cyclin-dependent kinase-like 5 (CDKL5)	ganaxolone

KAYNAKLAR

1. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med.* 2000; 342:314-19
2. Mohanraj R, Brodie MJ. Diagnosing refractory epilepsy: response to sequential treatment schedules *European Journal of Neurology* 2006; 13:277-82.

3. Brodie MJ, Barry SJE, Bamagous GA, Norrie JD, Kwan P. Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy. *Neurology.* 2012; 78:1548-54.
4. Löscher W, Potschka H, Sisodiya SM, Vezzani A. Drug Resistance in Epilepsy: Clinical Impact, Potential Mechanisms, and New Innovative Treatment Options. *Pharmacol Rev* 2020; 72:606-38.
5. Lee JW, Dworetzky. Rational Polytherapy with Antiepileptic Drugs. *Pharmaceuticals (Basel).* 2010. 3(8): 2362-2379.
6. Kalilani L, Sun X, Pelgrims B, Noack-Rink M, Villanueva V. The epidemiology of drug-resistant epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsia.* 2018; 59:2179-93.
7. Patsalos PN, Spencer EP, Berry DJ. Therapeutic Drug Monitoring of Antiepileptic Drugs in Epilepsy: A 2018 Update, Therapeutic Drug Monitoring. 2018;40(5): 526-48.
8. Tekin B, Özkara Ç. Epilepsili hastalarda gebelik ve laktasyonda anti-nöbet ilaç kullanımı. In: Derwent A, Onat F, Altındağ E. (eds). Epilepsi ve farmakoterapi Klinik ve nörobiyolojik yaklaşım. 1. Baskı: İstanbul. *Nöbet tip*, 2022: 115-122
9. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Guerreiro C, Kälväinen R, et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia.* 2013;54(3):551-63.
10. Hakami T. Efficacy and tolerability of antiseizure drugs. *Ther Adv Neurol Disord* 2021;14: 1-21.
11. Hakami T. Neuropharmacology of Antiseizure Drugs. *Neuropsychopharmacology Reports.* 2021; 41:336-51.
12. Verrotti A, Mencaroni E, Cofini M, Castagnino M, Leo A, Russo E, et al. Valproic acid metabolism and its consequences on sexual functions. *Curr Drug Metab* 2016;17(6):573-81.
13. Baker GA, Bromley RL, Briggs M, Cheyne CP, Cohen MJ, García-Fiñana M, et al. IQ at 6 years after in utero exposure to antiepileptic drugs: a controlled cohort study. *Neurology.* 2015; 84:382-90.
14. Mollema YH, Iterson LV, Oort FJ, Lindhout D, Rodenburg R. Neurocognition after prenatal levetiracetam, lamotrigine, carbamazepine or valproate exposure. *Journal of Neurology.* 2020; 267:1724-36.
15. Bassel WA. Update on Antiepileptic Drugs 2019. *Continuum (minneapolis)*. 2019;25(2):508-36.
16. Löscher W, Klein P. The Pharmacology and Clinical Efficacy of Antiseizure Medications: From Bromide Salts to Cenobamate and Beyond. *CNS Drugs* (2021) 35:935-963.
17. Phung TH, Duong KNC, Gloria J, Nguyen TK. pharmacogenomics META-ANALYSIS The association between *HLA-B*15:02* and phenytoin-induced severe cutaneous adverse reactions: a meta-analysis. 2021,(1):2021-0126
18. Riss J, Cloyd J, Gates J, Collins S. Benzodiazepines in epilepsy: pharmacology and pharmacokinetics. *Acta Neurol Scand.* 2008;118(2):69-86.
19. Verrotti A, Tambucci R, Francesco LD, Pavone P, Iapadre G, Altobelli E, et al. The role of polytherapy in the management of epilepsy: suggestions for rational antiepileptic drug selection. *Expert Review of Neurotherapeutics.* 2020; 20:167-73.
20. Brigo F, Ausserer H, Tezzon F, Nardone R. When one plus one makes three: the quest for rational antiepileptic polytherapy with supraadditive anticonvulsant efficacy. *Epilepsy Behav.* 2013;27(3):439-42.
21. French JA, Perrucca E, Sander JW, Bergfeldt L, Baulac M, Auerbach DS, et al. FDA Safety Warning on the Cardiac Effects of Lamotrigine: An Advisory from the Ad Hoc ILAE/AES Task Force. *American Epilepsy Society ILAE* 2021.
22. Beuchat I, Novy J, Rossetti AO. Newer antiepileptic drugs for status epilepticus in adults: what's the evidence? *CNS Drugs* 2018; 32(3):259-67.
23. Nolan SJ, Muller M, Tudur Smith C, Marson AG. Oxcarbazepine versus phenytoin monotherapy for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(5):CD003615.
24. Berghuis B, van der Palen J, de Haan GJ, Lindhout D, Koeleman BPC, Sander JW, et al. Carbamazepine- and oxcarbazepine-induced hyponatremia in people with epilepsy. *Epilepsia.* 2017;58(7):1227-33.
25. Kessler KS, McGinnis E. Practical Guide to Treatment of Childhood Absence Epilepsy. *Pediatric Drugs.* 2019; 21:15-24.
26. Piña-Garza JE, Schwarzman L, Wiegand F, Hulihan J. A pilot study of topiramate in childhood absence epilepsy. *Acta Neurol Scand.*

- 2011;123(1): 54–9.
27. Supuran CT. Acetazolamide for the treatment of idiopathic intracranial hypertension. *Expert Rev. Neurother.* Early online 2015;15(8):851–6.
 28. Fujioka K. Current and emerging medications for overweight or obesity in people with comorbidities review article *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2015;17: 1021–32.
 29. McElroy SL, Guerdjikova AI, Martens B, Keck Jr PE, Pope HG, Hudson JI. Role of Antiepileptic Drugs in the Management of Eating Disorders *CNS Drugs* 2009; 23 (2): 139–56.
 30. Koepp MJ, Edwards M, Collins J, Farrel F, Smith S. Status epilepticus and tiagabine therapy revisited. *Epilepsia* 2005;46(10):1625–32.
 31. Ben-Menachem E. Medical management of refractory epilepsy—practical treatment with novel antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2014; 55(suppl 1):3–8.
 32. Perucca E, Gram L, Avanzini G, Dulac O. Antiepileptic drugs as a cause of worsening seizures. *Epilepsia.* 1998;39(1):5–17.
 33. Kälviäinen R, Nousiainen I, Mäntyjärvi M, Nikoskelainen E, Partanen J, Partanen K, et al. Vigabatrin, a gabaergic antiepileptic drug, causes concentric visual field defects. *Neurology.* 1999; 53(5):922–6.
 34. Sake JK, Hebert D, Isojärvi J, Doty P, De Backer M, Davies K, et al. A pooled analysis of lacosamide clinical trial data grouped by mechanism of action of concomitant antiepileptic drugs. *CNS Drugs* 2010;24(12): 1055–68.
 35. Patsalos PN. The clinical pharmacology profile of the new antiepileptic drug perampanel: a novel noncompetitive AMPA receptor antagonist. *Epilepsia.* 2015;56(1):12–27.
 36. Andres E, Kerling F, Hamer H, Kasper B, Winterholler M. Behavioural changes in patients with intellectual disability treated with perampanel. *Acta Neurol Scand.* 2017;136(6):645–53.
 37. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 2000;342(5):314–319.
 38. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Hauser WA, Mathern G, et al. Definition of drug-resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on therapeutic strategies. *Epilepsia* 2010; 51:1069–77.
 39. Lüders HO, Najm I, Nair D, Widdess-Walsh P, Bingman W. The epileptogenic zone: general principles. *Epileptic Disord.* 2006;8(2):1–9.
 40. Rugg-Gunn F, Miserocchi A, McEvoy A. Epilepsy surgery. *Pract Neurol.* 2020;20(1):4–14.
 41. Gonzales H FJ, Yengo-Kahn A, Englot DJ. Vagus Nerve Stimulation for the Treatment of Epilepsy. *Neurosurg Clin N Am.* 2019 (30): 219–230
 42. Eric B. Geller Responsive neurostimulation : Review of clinical trials and insights into focal epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 88 (2018) 11–20
 43. Vicenta Salanova Deep brain stimulation for epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 88 (2018) 21–24,
 44. Zarnowska MI. Therapeutic Use of the Ketogenic Diet in Refractory Epilepsy: What We Know and What Still Needs to Be Learned. *Nutrients* 2020; 12(2616):1–23. doi:10.3390/nu12092616
 45. Michelis R, Tang V, Goldstein LH et al. Psychological treatments for adults and children with epilepsy: Evidence-based recommendations by the International League Against Epilepsy Psychology Task Force, *Epilepsia.* 2018: 1282–1302
 46. Haut SR, Gursky JM, Privitera M. Behavioral interventions in epilepsy *Curr Opin Neurol.* 2019 Apr;32(2):227–36.
 47. Kaur U, Chauhan I, Gambhir IS, Chakrabarti SS. Antiepileptic drug therapy in the elderly: a clinical pharmacological review. *Acta Neurologica Belgica.* 2019;119(2):163–73.
 48. Sillanpää M, Schmidt D. Prognosis of seizure recurrence after stopping antiepileptic drugs in seizure-free patients: a long-term population-based study of childhood-onset epilepsy. *Epilepsy Behav* 2006; 8:713–719.
 49. Schachter SC. Determining when to stop antiepileptic drug treatment. *Curr Opin Neurol. Curr Opin Neurol.* 2018;31(2):211–215.
 50. Poduri A. When should genetic testing be performed in epilepsy patients? *Epilepsy Currents.* 2017; (17): 16–22.



Çocukluk Çağı Epilepsileri

Doç. Dr. Pınar Topaloğlu

Epilepsi nöbeti ve şimdiye kadar tanımlanmış olan epilepsi sendromları hayatın birinci gününde ve hatta intra-uterin dönemde ortaya çıkabilir. Çocukluk çağı epilepsileri yenidoğan, süt çocukluğu, çocukluk veya adolesan dönemde ortaya çıkabilir. Nöbetlerin en fazla görüldüğü dönem yenidoğan dönemidir.

Klinik çeşitlilik çok fazla olmakla beraber nöbet tiplerinin, eşlik eden EEG bulgularının ve görüntüleme bulgularının varlığında tanıya gidilir. Çocukluk çağı epilepsilerinde altta yatan genetik, yapısal, metabolik bir neden olabilir ya da nöbetler nörolojik bir hastalığın bulgusu olabilir. Nöbetlere kognitif ve davranış problemler, ataksi, distoni gibi nörolojik muayene bulguları eşlik edebilir.

Tablo 1. Çocukluk çağında en sık görülen elektroklinik sendromlar (ILAE 2010 ve 2017 epilepsi hastalığı sınıflaması rehberlerinden alınmıştır, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı Öğretim Üyelerinin hazırladığı 'Nöroloji' kitabı 4. Baskı'nın editörlerinin izniyle uyarlanarak kullanılmıştır)****

Başlangıç yaşına göre elektroklinik sendromlar

Yenidoğan dönemi

- Kendini sınırlayan (benign) yenidoğan nöbetleri
- Kendini sınırlayan (benign) ailesel yenidoğan epilepsisi
- Erken miyoklonik ensefalopati
- Ohtahara sendromu

İnfantil dönem

- Gezici fokal nöbetler ile seyreden infantil epilepsi
- West sendromu
- İnfantil miyoklonik epilepsi
- Kendini sınırlayan (benign) infantil epilepsi
- Kendini sınırlayan (benign) ailesel infantil epilepsi
- Dravet sendromu
- İlerleyici olmayan hastalıklar ile ilişkili miyoklonik ensefalopati

Çocukluk dönemi

- Febril nöbet artı (FN+) sendromları (infantil dönemde başlayabilir)
- Panayiotopoulos sendromu
- Miyoklonik-atonik nöbetli epilepsi
- Sanctrotemporal dikenli çocukluk çağı epilepsisi
- Otozomal dominant noktürn frontal lob epilepsisi
- Geç başlangıçlı çocukluk çağı oksipital lob epilepsisi (Gastaut tipi)
- Miyoklonik absanslı epilepsi
- Lennox-Gastaut sendromu
- Uykuda devamlı diken ve dalga (CSWS) ile seyreden epileptik ensefalopati[†]
- Landau-Kleffner sendromu (LKS)
- Çocukluk çağı absans epilepsisi
- Göz kapağı miyoklonili absans epilepsisi
- Fotosensitif oksipital lob epilepsisi

Ergen-erişkin dönem

- Juvenil absans epilepsisi
- Juvenil miyoklonik epilepsi
- Sadece jeneralize tonik-klonik nöbetler ile giden epilepsi
- Otozomal dominant içitsel özellikli epilepsi
- Diğer ailesel temporal lob epilepsileri

Başlangıç yaşı değişken sendromlar

- Değişken odaklı ailesel fokal epilepsi (çocukluk çağında erişkinliğe kadar)
- Refleks epilepsi
- Progresif miyoklonik epilepsi

1989 ILAE sınıflamasında çocukluk çağı epilepsilerinde yapılan idiopatik, semptomatik ve kriptonjenik terimleri son yapılan 2010 sınıflamasıyla artık kullanılmamaktadır. Bunların yerine sırasıyla genetik, yapısal ya da metabolik ve nedeni bilinmeyen terimlerinin kullanılması önerilmiştir. Aynı zamanda benign (iyi huylu), malign (ağır), katastrofik terimleri yerine de sırasıyla kendiliğinden sınırlanan (self-limited), ilaca yanıtı (pharmacoresponsive) ve ilaca yanıtı (pharmacoresistent) terimlerinin kullanılması önerilmiştir (1).

Çocukluk çağı epilepsilerinde en sık görülen sendromlar Tablo 1 ve Tablo 2'de sıralanmıştır.

Tablo 2. Çocukluk çağı epilepsilerinin genel sınıflaması

Gelişimsel ve/veya epileptik ensefalopatiler
Genetik jeneralize epilepsiler
Fokal 'kendiliğinden sonlanan' 'tedaviye yanıtı' Epilepsiler (eski adıyla çocukluk çağının selim seyirli fokal epilepsileri)
Yapısal/metabolik/immün Epilepsiler (progresif/progresif olmayan)
Refleks epilepsiler

Bu bölümde sık görülen çocukluk çağı epilepsilerinden Tablo 2'ye göre bahsedilecektir.

GELİŞİMSEL VE/VEYA EPİLEPTİK ENSEFALOPATİLER

Sık ve tedaviye dirençli nöbetlerin olduğu, nöbetlerin seyrinde motor, bilişsel ve davranış bozukluklarının da geliştiği, epileptik aktivitenin altta yatan patolojiden bağımsız olarak yarattığı motor ve mental nörolojik yıkım epileptik ensefalopati olarak adlandırılmaktadır.

Epileptik ensefalopatiler (EE) ilerleyen yaşla birlikte nöbet ve EEG özelliklerine göre değişim gösterirler. Nöbetler sıklıkla erken yaşta başlamaktadır. Epileptik ensefalopati ile ilişkili sendromlar tek başına görülebildiği gibi West Sendromu'nun Landau-Kleffner Sendromu'na dönüşmesi beynin maturasyonu ile başka bir EE sendromuna dönüşebilirler. İlk başta motor gelişim basamaklarında duraklama görülse de bu daha sonra gerilemeye dönüşür. Bu tabloya davranışsal sorunlar da eklenir. Bununla beraber dil ve sosyal performans da etkilenerek bazı olgularda ististik regresyon görülebilir. En sık görülen EE'ler Tablo 3'te sıralanmıştır.

Ohtahara Sendromu

Epileptik ensefalopatilerin en erken başlangıçlı formudur ve ilk olarak 1976 yılında Ohtahara ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. West Sendromu (WS), Lennox-Gastaut Sendromu (LGS) ve Ohtahara Sendromu (OS) yukarıda da bahsedildiği gibi, klinik olarak ayırt edici özellikleri olmasına rağmen yaşla birbirine dönüşebilen EE'lerdir. Ohtahara Sendromu bu üç sendromun içinde en erken görülendir. Görülme sıklığı ile ilgili net bir veri yoktur. Doğumdan sonraki ilk 2 haftada bile karşılaşılmamasına rağmen genellikle ilk 3 ayda nöbetler başlar (2).

Yapısal kranyal anomaliler etyolojide büyük çoğunluğu oluşturur. Aicardi sendromu, porenselali, serebral atrofi, subakut yaygın ensefalopati, hemimegalensefali, dentato-oliver displazili olgular bildirilmiştir. Leigh ensefalopatisi veya diğer mitokondriyal

sitopatiler de nadiren etyolojide saptanmıştır. Ohtahara sendromu ile ilişkili gen mutasyonları *ARX*, *CDKL5*, *SLC25A22* ve *STXBP1* genlerinde bulunmuştur. Fakat bu mutasyonlara sahip hastalarda WS de dahil olmak üzere diğer tipteki nöbetler de görüldüğünden, OS'ye özgün kabul edilmemişlerdir.

Hastalarda lateralize veya jeneralize, tek başına ya da kümeler halinde olabilen tonik spazmlar oluşur ve bunlar uyku uyanıklık döngüsünden bağımsızdır. Spazmlar tipik olarak 10 saniye sürelidir ve gün içinde yüzlerce defa olabilir. Miyoklonik nöbetler sendromun belirgin bir parçası değildir.

Tablo 3. Epileptik ensefalopatilerin yaşa göre sınıflandırılması	
Yenidoğan döneminde görülen Epileptik Ensefalopatiler:	<ol style="list-style-type: none"> 1. Erken miyoklonik ensefalopati 2. Ohtahara sendromu (erken infantil EE)
Süt çocukluğu döneminde görülen EE:	<ol style="list-style-type: none"> 1. West sendromu 2. Dravet sendromu 3. Süt çocukluğunun migratuar fokal nöbetleriyle giden epilepsisi
Çocukluk çağında görülen EE:	<ol style="list-style-type: none"> 1. Yavaş uyku sırasında sürekli diken-dalga aktivitesi ile giden EE (Landau-Kleffner sendromunu da içeren) 2. Lennox-Gastaut sendromu 3. Miyoklonik astatik epilepsisi
EE: Epileptik Ensefalopati	

İnteriktal EEG'de en belirgin özellik baskılanım-boşalım (supresyon-burst) paternidir (**Şekil 1**). Supresyon döneminde amplitüd 10 µV'tan azdır ve genellikle 3-5 saniye sürer. Bu dönemi yüksek voltajlı 150-350 µV, diken, multidiken ve keskin dalgalardan oluşan, düzensiz delta ve teta boşalmaları izler. Bu patern uyanıklık ve uyku sırasında da devam etmektedir.



Şekil 1. Ohtahara Sendromlu bir olguda saptanan burst-supresyon örneği (İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Klinik Nörofizyoloji Bilim Dalı ve Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı arşivinden alınmıştır).

Tedaviye yanıtı çok sınırlı olan bu tabloda ACTH ve kortikosteroidler nadiren faydalıdır. Vitamin B6, valproik asit de kullanılan

ilaçlar arasındadır. Zonisamid bazı olgularda faydalı bulunmuştur. Kortikal displazi gibi fokal lezyonları olan hastalar cerrahiden faydalanabilirler.

Prognoz genellikle kötüdür. Çoğu hasta süt çocukluğu döneminde kaybedilir ve hayatta kalanlarda nöbetlerin kontrolü sağlansa bile ciddi psikomotor gerilik vardır. İlk iki yaş içinde hastaların % 50'si kaybedilir. Bazı olgular zamanla WS'ye dönüşebilir, daha ileri dönemlerde LGS'ye dahi geçebilir. İki-6 yaş arası OS'li hastalarının %75'inin WS'ye, % 12'sinin LGS'ye dönüştüğü gösterilmiştir. Bu dönüşüm elektrofizyolojik olarak da gerçekleşir.

Epileptik spazmlar ve West sendromu

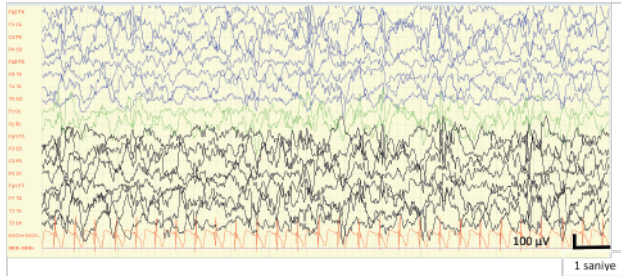
Klasik WS triadı, infantil ya da epileptik spazmlar, gelişme geriliği ve EEG'de hipsaritmi paternidir. Epileptik spazmlar, sıklıkla kümeler halinde oluşan, kısa süreli (0.2-2 sn), fleksiyon daha sık olmak üzere, fleksiyon, ekstansiyon veya her ikisinin birlikte olduğu, üst ekstremitelerde fleksiyon, alt ekstremitelerde ekstansiyon şeklinde hareketlerdir. Buna boyunda fleksiyon ve ekstansiyon hareketi de eşlik eder. Bu ani kasılmayı genellikle ağlama takip eder. Tipik olarak uykuya geçiş sırasında oluşur.

Çocukların % 70'inde gelişme geriliği spazmlardan önce başlar. Bu gerilik birkaç aylık bir bebekte baş tutmanın gerçekleşmemesi, objeleri yakalayamama, sosyal gülümsemenin yokluğu, göz temasının kaybı ve otistik bulgularla kendini gösterir. Epileptik spazmlar, daha nadir görülen diğer erken başlangıçlı ve kötü prognozlu durumlardan ayırt edilmelidir. Bu durumların başında erken infantil epileptik ensefalopati ve erken miyoklonik ensefalopati gelir.

Epileptik spazmlar genetik, yapısal ya da metabolik ve nedeni bilinmeyen nedenlerle oluşabilir. En sık neden hipoksik iskemik ensefalopatidir. X'e bağlı lizensefali ve band heterotopi gibi kortikal malformasyonlar, tüberoskleroz gibi nörokütanöz hastalıklar, biyotidinaz eksikliği gibi metabolik hastalıklar gibi çok çeşitli bir hastalık grubu etyolojide yer almaktadır. Genetik analiz yapılabilmesinin kolaylaşmasıyla *ARX*, *CDKL5*, *SLC25A22*, *SPTAN1*, *PLCβ1*, *MAGI2* ve *PNKP* gibi West Sendromu ile ilişkili birçok gen tanımlanmış ve yayınlanmıştır.

Hastalığın tanısı için klinik ve EEG bulguları yeterlidir. Altta yatan nedenin belirlenmesinde anamnez dışında, özellikle magnetik rezonans görüntüleme (MRG) olmak üzere görüntüleme yöntemleri ve klinik şüphe varlığında genetik ve diğer analizlerden faydalanılabilir. Etiyoloji saptanamayan olgular kriptojenik grup altında takip edilirler.

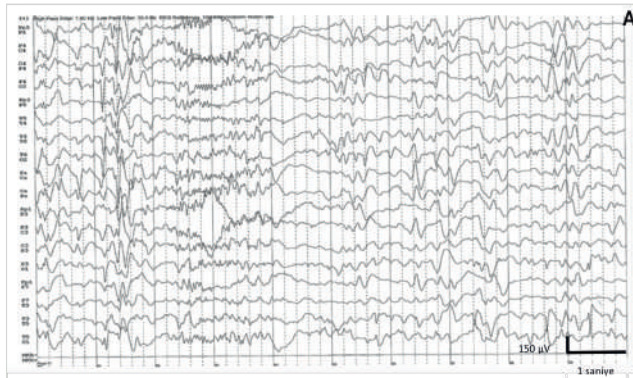
Spazmlar sırasında EEG'de tipik olarak yüksek amplitüdü jeneralize keskin dalgaları jeneralize bir elektrodekrement izler. Elektroensefalografide iktal patern, spazmlar sırasında jeneralize, düşük amplitüdü, hızlı ritim veya yüksek amplitüdü yavaş dalga şeklinde kendini gösterebilir. İnteriktal EEG'de ise tipik hipsaritmi paterni görülür (**Şekil 2**). Bu patern, çok yüksek amplitüdü (500-1000 µV), iyi organize olmayan ve yavaş zemin aktivitesi üzerinde multifokal epileptiform deşarjlar ile karakterize kaotik bir aktivitedir. Sıklıkla yavaş ve keskin yavaş dalgalar jeneralize olmakla birlikte ritmik ve organize bir özellik göstermemektedir. Hipsaritmi bu sendromda en sık görülen EEG paterni olsa da bazı hastalarda fokal veya multifokal diken-dalga, hızlı ve yavaş ritim, fokal depresyon ve boşalım da görülebilmektedir. Hipsaritminin yokluğu epileptik spazm tanısını dışlamaz. Karakteristik EEG bulguları, özellikle epilepsinin erken döneminde, yalnızca non-REM uyku sırasında görülebilir. Bu nedenle uzun uyku EEG'si ve uyku kayıtlaması tanı için en önemli araçlardır.



Şekil 2. West Sendromunda görülen tipik hipsaritmi paterni (İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji anabilim Dalı, Klinik Nörofizyoloji Bilim Dalı ve Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı arşivinden alınmıştır).

Halen en iyi tedavi seçeneği ACTH kullanımıdır. İnfantil spazmın kısa süreli tedavisi için ilk seçenek olmasına rağmen 3 hafta gibi bir sürede yavaş yavaş azaltılarak uygulanır. Halen etkin dozu ve kullanım süresi ile ilgili kesin bir görüş birliği yoktur. Vigabatrin de, ACTH ile beraber etkili bir ajandır ve retinal toksisite nedeniyle görme alanı takibi unutulmamalıdır. Etyolojide tüberoskleroz olan hastalarda vigabatrinin ilk tedavi seçeneği olması gerektiği görüşü mevcuttur. Valproik asit, vigabatrinden sonra, ACTH ile birlikte kullanılması ve ACTH sonrası tedavinin devamında uygun bir ajandır (3).

Spontan remisyon çok nadirdir. Olguların % 50'sinde spazmlar 3 yaşından önce, % 90'ında ise 5 yaşından önce kaybolurlar. Fakat 5 yaşına gelen hastaların %75'inde fokal anormallikler kalır.



Şekil 3. a. Lennox-Gastaut Sendromlu bir olguda saptanan hızlı ritmik aktivite kaydı (İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Klinik Nörofizyoloji Bilim Dalı ve Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı arşivinden alınmıştır). **b.** Lennox-Gastaut Sendromlu bir olguda gözlerde sola deviasyon, boş bakma ve yutkunma şeklinde semiyolojisi olan atipik absans nöbeti kaydı (İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Klinik Nörofizyoloji Bilim Dalı ve Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı arşivinden alınmıştır).

Bu sendrom için optimal bir tedavi seçeneği yoktur. Valproik asit gibi geniş spektrumlu anti-epileptik ilaçlar tercih edilmektedir. Fokal etyolojilerde karbamazepin ve lakozamid etkili olabilir. Son çalışmalar, tüm belirsizliklere rağmen, hiçbir ilacın LGS'de yüksek derecede etkili olmadığını fakat rufinamid, lamotrijin, topiramate, klobazam ve felbamat gibi yeni seçeneklerin ek tedavide yardımcı olabileceğini göstermiştir (6).

Lennox-Gastaut Sendromlu hastalarının uzun dönem prognozu genelde kötüdür. Eğer hastalar nöbetler gelişmeden önce normal gelişim basamakları gösterdilerse ileride nöbet sıklıkları diğer LGS hastalarına göre daha azdır. Tekrarlayıcı status epileptikus tabloları, mental gerilik hayat boyu devam eder. Erken başlangıçlı olgular, özellikle WS ile başlayanlar en kötü prognoza sahiptir.

Steroid tedavisi sonlandıktan sonra üçte bir hastada spazmlar geri döner. Mortalite oranı alta yatan neden bağlı olarak % 5-31 arasında değişmektedir. Hayatta kalanların büyük çoğunluğunda kalıcı nörolojik, gelişimsel, ağır kognitif ve psikolojik bozukluklar görülür. Mental retardasyon oranı genellikle % 70-80 arasındadır. Olguların % 50'sinden fazlasında ağır mental retardasyon vardır. Etyolojiye bağlı olarak değişmekle beraber % 40 olgu LGS'ye dönüşür (4).

Lennox-Gastaut Sendromu

En sık nöromotor gelişmenin normal ya da geri olduğu 3-5 yaş aralığındaki çocuklarda görülen, tedaviye dirençli polimorf nöbetlerle karakterize bir sendromdur. Başlıca nöbet tipleri aksiyel tonik, atipik absans ve atonik nöbetlerdir. Bununla beraber miyoklonik, fokal, jeneralize tonik-klonik nöbetler de görülebilmektedir. Non-konvülsif status-epileptikus da Lennox-Gastaut Sendromu'nda (LGS) görülebilir.

Etyolojide pre-, peri- ve post-natal nedenler olabilir ve WS nedenleri ile benzerlik gösterir. Hipoksik iskemik ensefalopati WS'de olduğu gibi LGS'nin de en sık görülen nedenidir. Bunu kortikal gelişim malformasyonları, metabolik hastalıklar gibi çeşitli nedenler izler (5).

Elektroensefalografide uyanıklıkta jeneralize 1.5-2.5 Hz, diken ve yavaş dalga paroksizmleri, uykuda diken ve multipl diken dalga paroksizmleri ve paroksizmal hızlı (10-20 Hz) aktivite en önemli EEG bulgularıdır. Temel aktivite yavaştır (**Şekil 3-a, 3-b**).

Dralet Sendromu

Dralet Sendromu'nda (DS) nöbetler hayatın ilk yılında başlar. Genellikle nöbetler öncesinde aşı, enfeksiyon gibi nedenlerle ateşlenme öyküsü vardır. Nöbetler ateşli havaleye benzese de en önemli özellikleri hemikonvülsif olabilmeleridir. Jeneralize klonik, unilateral klonik en sık görülen nöbet tipidir. Nöbetler uzun sürebilir ve sıklıkla status epileptikus tablosu gelişebilir. Altı-8 hafta sonra da nöbet tekrarı görülebilir. Tedaviye dirençli, sık tekrarlayan, ateşli ve ateşsiz polimorf nöbetler görülür. Bu nöbetler jeneralize klonik, miyoklonik, atipik absans ve fokal nöbet şeklinde görülebilir. Başlangıçta nöro-motor gelişim normal olsa da iki yaşından sonra psikomotor gerilik ortaya çıkar. En sık görülen nörolojik muayene bulgusu ataksidir. Davranış bozukluğu, hiperaktivite, psikotik ve otistik belirtiler de görülebilir.

Ailede febril konvülsiyon ve epilepsi öyküsü sık (%25-70) görülür. Olguların yaklaşık % 80'inde bir sodyum kanalı geni olan

SCN1A'da mutasyon vardır. Dravet Sendromunun tanımlanmasından sonra 'iyon kanal bozukluğu ile ilişkili epilepsi' terimi gündeme gelmiş ve bu da saptanan mutasyonlara yönelik bilinçli tedavilerin oluşturulmasını sağlamıştır.

Dravet Sendromunda erken başlayan anti-epileptik tedavi, enfeksiyon dönemlerinde ateş takibi ve ateşin düşürülmesi status epileptikus sıklığını azaltır (7).

Nöbetlerin çoğu ilaca dirençlidir. Altta yatan genetik mutasyondan dolayı sodyum kanalını bloke eden ilaçlar kontrendikedirler. Vücut ısısının yükselmesi (sıcak banyo gibi nedenlerle), lamotrijin, fenitoin, vigabatrin, karbamazepin ve okskarbazepin nöbetleri arttırabilir. Nöbetlerin azalmasını sağlayan etkili tedavilerin içinde stiripentol, valproik asit, klobazam ve diğer benzodiazepinler, topiramet, levetirasetam ve ketojenik diyet mevcuttur (8).

Landau Klifner Sendromu ve

Yavaş Uyku Sırasında Sürekli Diken Dalga Aktivitesi (ESES)

Landau Klifner Sendromu (LKS) ve Yavaş Uyku Sırasında Sürekli Diken Dalga Aktivitesi ["*continuous spike and wave activity during slow wave sleep*"] (CSWS) ya da diğer adı ile Yavaş dalga uykusunda Elektriksel Status ["*Electrical Status in Slow-Wave Sleep*"] (ESES) tablolarının her ikisi de, okul yaşındaki çocuklarda görülen, gelişimsel ve davranışsal geriliğe yol açan sendromlardır. Uluslararası Epilepsi ile Savaş Ligi'nin (ILAE) 2001'deki bildirisi, LKS ve ESES'i EE başlığı altında sınıflamıştır. Landau Klifner sendromu 2006 yılında ESES başlığı altına girdiği yorumu yapılmıştır. En son 2010 raporuna göre ise yeniden her iki hastalık çocukluk çağındaki ayrı sendromlar olarak sınıflanmıştır (9).

LKS, nadir görülen, sinsi veya ani başlangıçlı, konuşma yeteneğinin edinsel kaybı ile seyreden bir EE'dir. Önce anlama bozulur (işitsel agnozi), daha sonra buna verbal ekspresyon bozukluğu eklenir. Başlangıç yaşı 3-7 yaştır. Yavaş Uyku Sırasında Sürekli Diken Dalga Aktivitesi'nin de başlangıç yaşı 3-5 yaştır ve genellikle noktörmal, fokal nöbetlerle başlar.

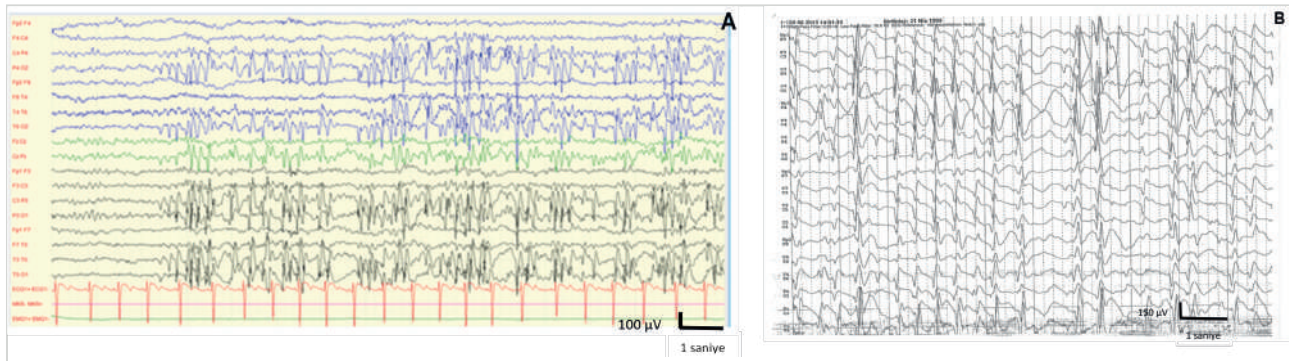
Genellikle, LKS hastalarında altta yatan intrakranyal bir lezyon yoktur. Hastalarda semptomların başlangıcı öncesinde normal motor-mental gelişim öyküsü ve normal nöro-görüntüleme bulguları vardır. Landau-Klifner Sendromunun bilinen bir etyolo-

ji bulunmamaktadır. Buna karşın, ESES'li bazı çocuklarda, altta yatan genetik, metabolik ve yapısal anormallikler mevcuttur. Polimikrogiri ve porenselali ESES'de bildirilmiş olan bazı kranyal lezyonlardır.

Landau-Klifner Sendromunda başlangıçta beliren konuşmaları anlama güçlüğünü, progresif veya dalgalı seyirli bir verbal ekspresyon bozukluğu takip eder. Yavaş Uyku Sırasında Sürekli Diken Dalga Aktivitesi'nde kognitif yıkım daha globaldir ve özellikle yürütücü fonksiyonlar etkilenir. Hastaların % 60'ında fokal nöbetler ilk semptomu oluşturur ama olguların % 25'inde nöbet yoktur. Tablo ESES'de sinsi başlar. Rolandik nöbetlere benzeyen, noktörmal, fokal nöbetler gelişir. Bu nöbetlerden birkaç ay sonra da EEG'de ESES ile beraber, atipik absanslar ve atonik ataklar tabloya eklenir. Bu dönemde, kognitif gerilik, dikkat eksikliği, hiperaktivite, linguistik problemler ve otistik bulgular gelişebilir. Nöbetlerin şiddeti değişkenlik gösterse de LKS de ve ESES de genellikle puberte veya genç erişkin döneminde kaybolurlar. Remisyon, linguistik ve kognitif disfonksiyonlarda kısmi düzelme olmasını sağlar. Epileptiform deşarjlar ne kadar uzun sürerse, kognitif yıkım da o kadar kalıcı ve fazladır. Çocukluk çağının sentrotemporal dikenli selim çocukluk çağı epilepsisinin, ESES veya LKS'ye dönebileceği bildirilmiştir.

İnteriktal EEG'de her iki sendromda yavaş uyku sırasında elektriksel status epileptikus tablosu vardır. Yavaş uyku sırasında sürekli epileptiform deşarjlar görülür. Bu EEG paternini görmek tanı koymak için şarttır. Uyanıklık sırasında temel aktivite fokal veya yaygın olarak yavaştır, interiktal epileptiform deşarjlar bu temel aktiviteye eşlik edebilir. Epileptiform deşarjlar ESES'de genellikle jeneralizedir (**Şekil 4a-b**). Daha az sıklıkla tek hemisfere lokalize ve fokal olgular da bildirilmiştir. Uyanıklık sırasında EEG, LKS'de normal bile olabilir. Fokal epileptiform deşarjlar görülebilir ve bunlar en çok fronto-santral ve temporal bölgelerde görülür. Landau-Klifner Sendromu'nda, ESES'deki gibi temel aktivitede yaygın veya fokal yavaşlık görülebilir. Uyku sırasında sürekli, temporal bölgelerde belirgin, diken-dalga aktivitesi vardır.

ESES de immün tedaviye iyi yanıt veren bir tablo olmakla beraber intravenöz immunglobulin ve/veya pulse steroid tedavilerinin kullanım protokolü ile ilgili belirli bir konsensüs bulunmamaktadır (10).



Şekil 4. a. Yavaş uyku sırasında sürekli arka yarılara sınırlı diken ve yavaş dalga aktivitesinin görüldüğü bir EEG trasesi ((longitudinal, 30 mm/sn, 100 µV/cm, 70 Hz) (İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Klinik Nörofizyoloji Bilim Dalı ve Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı arşivinden alınmıştır). b. EEG'de yavaş uyku sırasında, jeneralize ve sürekli diken ve yavaş dalga aktivitesinin görüldüğü bir ESES örneği (İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Klinik Nörofizyoloji Bilim Dalı ve Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı arşivinden alınmıştır).

Tablo 4. Epileptik Ensefalopatilerin yaşa, klinik ve EEG özelliklerine göre özeti (İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Klinik Nörofizyoloji Bilim Dalı arşivinden alınmış ve İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı Öğretim Üyelerinin hazırladığı 'Nöroloji' kitabı 4. Baskı'nın editörlerinin izniyle kullanılmıştır)

	Başlangıç yaşı	Ana nöbeti tipi	Kognitif sendrom	EEG	Etyoloji
Erken miyoklonik ensefalopati	0-2 ay	Miyokloni	Mental-motorretardasyon	Boşalım baskılanım (Burst-supresyon)	Metabolik hastalıklar
Ohtahara sendromu	0-3 ay	Tonik spazm	Mental-motorretardasyon	Boşalım baskılanım (Burst-supresyon)	Kortikal gelişimsel malformasyonlar
West sendromu	3-12 ay	İnfantil spazm	Mental-motorretardasyon	Hipsaritmisi	Perinatal asfiksi Kortikal gelişimsel malformasyonlar
Dravet sendromu	6 ay dvan	Hemiklonik nöbet	Mental-motorretardasyon	Temel aktivite yavaş, jeneralize diken ve çoklu diken, fokal diken, fotosensitivite	SCN1A mutasyonu- %75
Miyoklonik-atonik nöbetli epilepsi	2-4 yaş	Miyoklonik,atonik	Mental-motorretardasyon	Temel aktivite yavaş, jeneralize diken ve çoklu diken, fotosensitivite	Nadir olgularda SCN1A ve SLC2A1 mutasyonları
Lennox-Gastaut sendromu	3-5 yaş	Tonik nöbetler, atipik absans	Mental-motorretardasyon	Temel aktivite yavaş, <2,5Hz jeneralize diken-dalga, nonREM uykuda ritmik hızlı dikenler	Yapısal nedenler
Landau-Kleffner sendromu	3-10 yaş	Nöbet olmayabilir, fokal nöbet, atipik absans	Verbal işitsel agnozi, dil problemleri, davranışsal problemler	Temel aktivite normal, uyku ile tetiklenen unilateral/bilateral posterior temporal diken-dalga	Genetik-bilinmiyor
Uykuda devamlı diken dalga (CSWS) ile seyreden epileptik ensefalopati	4-5 yaş	Nöbet olmayabilir, hemiklonik nöbet, status epileptikus	Dil problemleri, davranışsal problemler	Temel aktivite uyanıklıkta normal, uykuda CSWS	Genetik-bilinmiyor
Progresif miyoklonik epilepsi	Her yaş	Miyokloni	Mental retardasyon ve serebellar bulgular	Temel aktivite yavaş, jeneralize diken ve çoklu diken, fotosensitivite	Unverricht-Lundborghastalığı, Lafora hastalığı, Metabolik genetik diğer nedenler,
Rasmussen Sendromu	1-10 yaş	Epilepsia parsiyalis kontinua	Mental retardasyon ve hemiparezi,	Temel aktivite yavaş, polimorfik delta aktivitesi, multifokal diken-dalga	İmmünolojik

Tablo 4'te, EE'lerin yaşa, görülen nöbet tipleri ve EEG özelliklerini gösteren özet bilgileri gösterilmiştir.

GENETİK JENERALIZE EPİLEPSİLER

İdiopatik jeneralize epilepsiler, Doose Sendromu ve miyoklonik absans epilepsisi bu başlık altında yer almaktadır.

Doose Sendromu

Diğer adıyla miyoklonik atonik nöbetli epilepsi olarak da bilinen Doose sendromu, erkek çocuklarda daha sıktır. Genellikle gelişimi ve kranyal görüntüleme normaldir. En sık görülen nöbet tipi hafif veya şiddetli görülebilen miyoklonik ya da miyoklonik-atonik nöbetlerdir. Tonik-klonik nöbetler de olguların % 75-90'ında ilk bulgu olarak ortaya çıkar. Olguların % 50'sinde sıklıkla miyoklonilere eşlik eden kısa süreli absans nöbetleri görülür. Non-konvulzif status epileptikus oranı % 30'dur ve aile öyküsü sıktır.

Miyoklonik Absans Epilepsisi

Ortalama 7 yaşta görülür ve erkek çocuklarda daha sıktır. Olguların % 50'sinde nöbetler öncesinde mental retardasyon vardır. Miyoklonik absans nöbetleri, jeneralize tonik-klonik veya atonik nöbetler, absans statusu görülebilir. Miyoklonik absans nöbetleri, bilinç değişikliğine eşlik eden, bilateral ritmik miyokloniler şeklinde görülür. Miyokloniler asimetrik ve günde çok sayıda olur ve 8-

60 saniye sürelidir. Kognitif değişiklikler nöbetlerle birlikte progrese olabilir. LGS'ye dönüşen olgular bildirilmiştir.

İnteriktal EEG'de jeneralize, fokal, multifokal diken ve yavaş dalga deşarjları görülür. İktal EEG'de 3 Hz diken ve yavaş dalga aktivitesi görülür. Nöbetler hiperventilasyon, uykudan uyanma ve ışık uyarana duyarlıdır. Tedaviye yanıt çocukluk çağı absans epilepsisi kadar iyi değildir.

KENDİLİĞİNDEN SONLANAN TEDAVİYE YANITLI EPİLEPSİLER

(İDİOPATİK FOKAL EPİLEPSİLER)

Yaşla ilişkili ortaya çıkan, görüntülemeye herhangi bir yapısal lezyona rastlanmayan, normal motor ve mental gelişimi ve normal nörolojik muayene bulgularının görüldüğü selim seyirli bir gruptur. Bu başlık altında üç önemli sendrom yer almaktadır (11).

Santro-temporal dikenli selim çocukluk çağı epilepsisi 'Selim Rolandik Epilepsi'

En sık 7-10 yaş arasında görülen, genellikle tek veya seyrek nöbetlerin olduğu ve nöbetlerinin % 80-90'ının NREM uykusu sırasında görüldüğü bir sendromdur. Fokal nöbetler tüm nöbetlerin % 70-80'ini oluşturur. Nöbet sırasında ağız veya yüzün bir yarı-

- Neurology 2012;78 (24):1974Y1980. doi:10.1212/WNL.0b013e318259e2cf.
4. Riikonen R. Long-term outcome of patients with West syndrome. *Brain Dev* 2001;23(7): 683Y687. doi:10.1016/S0387-7604(01)00307-2.
 5. Markand ON. Lennox-Gastaut syndrome (childhood epileptic encephalopathy). *J Clin Neurophysiol*, 2003; 20: 426-41.
 6. Vigeveno F, Arzimanoglou A, Plouin P and Specchio N. Therapeutic approach to epileptic encephalopathies. *Epilepsia*, 2013; 54 (8): 45-50.
 7. Lagae L. Dravet syndrome. *Curr Opin Neurol*, 2021 Apr 1;34(2):213-218. doi: 10.1097/WCO.0000000000000902.
 8. Mastrangelo M. Lennox-Gastaut Syndrome: A State of the Art Review. *Neuropediatrics*. 2017 Jun;48(3):143-151. doi: 10.1055/s-0037-1601324. Epub 2017 Mar 27.
 9. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia* 2010;51(4):676Y685. doi:10.1111/j.1528-1167.2010.02522.x
 10. Wiwattanadittakul N, Depositario-Cabacar D, Zelleke TG. Electrical status epilepticus in sleep (ESES) - Treatment pattern and EEG outcome in children with very high spike-wave index. *Epilepsy Behav*. 2020 Apr;105:106965. doi: 10.1016/j.yebeh.2020.106965. Epub 2020 Mar 8. PMID: 32155577
 11. Panayiotopoulos, CP. A clinical guide to epileptic syndromes and their treatment. 2nd edition, New York: Springer, 2010.
 12. Suleiman J, Brilot F, Lang B, Vincent A, Dale RC. Autoimmune epilepsy in children: Case series and proposed guidelines for identification. *Epilepsia*, 2013;54:1036-45.
 13. Irani SR, Vincent A. The expanding spectrum of clinically- distinctive, immunotherapy- responsive autoimmune encephalopathies. *Arq Neuropsiquiatr* 2012; 70:300-304.



Çocukluk Çağında Sık Görülen Nörolojik Hastalıklar

Prof. Dr. Özgül Ekmekci

SEREBRAL PALSİ

Serebral palsi çocukluk döneminde en sık görülen gelişimsel bozukluklar ve nörolojik hastalıklardan birisidir. İlk tanımlandığında zor doğum, doğum sırasında ve yenidoğan döneminde hipoksi nedeniyle ileride ekstremitelerde gelişen spastisite ve kas iskelet deformiteleri olarak tanımlanmıştır. Ancak yıllar içinde serebral palsi tanımlaması değişmiştir. 2006 yılında kabul edilen son tanımlamaya göre serebral palsi fetüs ve bebekte gelişmekte olan immatür beyinde progresif olmayan, hasarlanma, lezyon sonucu oluşan kalıcı, progresif olmayan ancak zaman içinde değişebilen motor fonksiyon kaybı, postür ve hareket bozuklukları olarak tanımlanmaktadır.(1,2) Serebral palside ana özellik motor fonksiyon bozukluğudur, bu bozukluk çocukluktan itibaren yaşam boyu devam eder ancak progresif değildir sadece yaşa bağlı olarak, serebral matürasyonun da etkisi ile klinik tablo değişebilir. Ana özellik olan motor fonksiyon bozukluğunun yanısıra duyu, algı ve kognitif fonksiyonlarda bozukluklar, iletişim-davranış sorunları, epilepsi ve sekonder kas-iskelet deformiteleri, bozuklukları da sıklıkla eşlik eder. Tüm bu fonksiyonlardaki bozukluklar yaşam kalitesini etkiler. Tedavi ve rehabilitasyon bebeklikten itibaren tüm yaşam boyunca devam eder, erişkin dönemde de serebral palsili hastaların nörolojik izlemeleri önemlidir.

Epidemiyoloji

Serebral palsi insidansının her 1000 canlı doğumda 1,5-3 civarında olduğu tahmin edilmektedir.(3) Risk gruplarına göre görülme sıklığı değişkenlik gösterir. Preterm doğumlarda görülme oranı daha yüksektir ve gestasyonel yaş, düşük doğum ağırlığı ile ilişkilidir. Preterm bebeklerde risk daha yüksek olsa da tüm serebral palsi olgularının yarısından daha azı preterm bebeklerden oluşmaktadır. Postnatal nedenlerle de serebral palsi oluşmaktadır.

Risk Faktörleri

Serebral palsi için birçok risk faktörü tanımlanmıştır ancak bu risk faktörlerine sahip çocukların tümünde serebral palsi gelişmezken, serebral palsili çocukların yarıya yakını zamanında doğmuş ve yenidoğan döneminde risk tanımlanmayan çocuklardır.(3,4) Epidemiyolojik çalışmalarda perinatal risk faktörlerinin eskiden düşünülen aksine daha az olduğu saptanmıştır. Tüm serebral palsili olgular değerlendirildiğinde %75 prenatal faktörler, %10-18'inde infantil dönem ve yenidoğan dönemindeki risk faktörlerinin etkili olduğu bulunmuştur.(5)

Serebral palsinin multifaktöryel bir hastalık olduğu öne sürülmektedir. Santral sinir sisteminin gelişim sürecinde bir çok faktör bu gelişime zarar verebilir. Bu risk faktörleri prekonsepsiyonel; annenin genel sağlığı ile ilişkili faktörler, prenatal; gebelik süresince ortaya çıkan riskler, perinatal ve yenidoğan, bebeklik sürecindeki riskler olarak sınıflandırılabilir.(5,6)

Konsepsiyon öncesi risk faktörleri içinde annenin anne yaşı, diyabet, hipertansiyon gibi sistemik hastalıkları, ilaç/madde kullanımı, malnütrisyon, enfeksiyonlar, toksik maddeye maruziyet, gebeliği etkileyebilecek immün sistem bozuklukları, infertilite ve infertilite tedavisi, spontan abortus – intrauterin fetus ölümü öyküsü, fazla sayıda gebelik öyküsü ve bu gebelikler arasında aralığın kısa olması, önceden serebral palsili çocuk öyküsü, sosyoekonomik durum yer alır.

Prenatal risk faktörleri ise gebelikte vajinal kanama, plasenta anomalileri, plasentanın erken ayrılması, çoğul gebelik, gebelik sırasında annenin sistemik hastalıkları, intrauterin enfeksiyonlar, fetal kalp hızında değişiklik, tokolitik kullanımı, eklampsi, oligohidramnios, polihidramnios, erken membran rüptürü, intrauterin gelişim geriliği/baskılanması, intrauterin hipoksidir.

Perinatal dönemdeki risk faktörleri de prematür doğum, sezeryan ile doğum, vakum veya forseps yardımı ile doğum öyküsü, uzamış travay, indüksiyon uygulaması, asfiksi ve mekonyum aspirasyonudur.

Postnatal yenidoğan dönemi ve bebeklik döneminde en önemli risk faktörleri respiratuvar distress sendromu, solunum desteği uygulanma gereksinimi, enfeksiyonlar (özellikle menenjit ve sepsis), hiperbilirubinemi, hipoglisemi, hipotiroksinemi, intrakraniyal hemoraji, yenidoğan nöbetleridir. Yenidoğan döneminden sonra 5 yaşa dek kafa travması, enfeksiyon, boğulma gibi edinsel nedenlerle de serebral palsi gelişebilir. Bu olgular tüm serebral palsiler içinde %10'dan az bir gruptur.

Bu risk faktörlerini kendi içinde incelediğimizde, infertilite tedavisi, invitro fertilizasyon çoğul gebelik riskini, prematür doğum ve düşük doğum ağırlığı olasılığını artırır ve serebral palsi riskinin artmasına neden olur. Çoğul gebeliklerde fetüs sayısı arttıkça risk artar. Monozigotik ikizlerde riskin dizigotik ikizlere göre daha fazla olduğu görülmüştür, bu durum plasental vasküler nedenlere bağlanmıştır. İkiz gebeliklerde fetüslerden birinin intrauterin ölümü, trombolitik maddelerin salınımı ve hemodinamik değişiklikler ile yaşayan fetüste beyin hasarı oluşma riskini artırmaktadır. Intrauterin gelişme geriliği serebral gelişimi özellikle gri cevher gelişimini etkileyerek serebral palsi riskini arttırmaktadır. Termde doğmuş ancak intrauterin gelişme geriliği olan bebeklerde serebral palsi riski 10-30 kat yüksek bulunmuştur.(3,7) İntrauterin enfeksiyonlar, koryoamniyonit, plasental enfeksiyon riski arttırmaktadır. Özellikle plasental enfeksiyon hipoksi-iskemi oluşturarak, fetusta inflamatuvar sitokin artışına yol açarak hasarı arttırabilir. Prematür doğum gestasyonel yaşla ilişkili olarak serebral palsi riskini arttırmaktadır. Özellikle periventriküler lökomalazi ve intraventriküler hemoraji prematür bebeklerde serebral palsi ile ilişki ana patolojilerdir.

Hipoksik iskemik ansefalopati risk faktörleri içinde özel bir tabloyu oluşturur. Tanı nörolojik muayene bulguları, doğumun ilk 1 saati içinde kord kan gazı veya arteriyel kan gazında metabolik asidoz bulguları ile konmaktadır. Düşük APGAR skoru tanıma önemlidir. İzlemde nöbet, multisistem organ yetmezliği eklenebilir. MR görüntüleme bulguları tanı için destekleyicidir. Beyin watershed alanlarda, derin yapılar da iskemik bulguları, germinal matrix hemorajisi, periventriküler lökomalazi, ventrikülomegali, ince korpus kallozum yenidoğan döneminde hipoksik iskemik ansefalopatiji düşündürülen görüntüleme bulgularıdır.(3,8,9)

Yenidoğan döneminde görülen nöbetler hipoksik iskemik ansefalopatili bebeklerde görülebildiği gibi, perinatal strok veya santral sinir sistemi enfeksiyonunun da bir belirtisi olabilir bu nedenle risk göstergesi olarak kabul edilir.

Patogenez

Serebral palside birçok risk faktörü tanımlanmış ve multifaktöryel bir hastalıktır ancak hala net aydınlatılmamış yönleri vardır.

Tanı metodları ve obstetrik yaklaşımlardaki ilerlemelere rağmen günümüzde hala daha serebral palsili çocuk insidansı devam etmekte ve serebral palsililerin bir kısmında neden saptanamamaktadır. Farklı gestasyonel yaşlarda matürasyonla ve risk faktörleri ile ilişkili olarak farklı beyin alanlarının etkilenme yatkınlığı değişkenlik göstermektedir.

Patogeneizde en çok ilişkilendirilen hipoksidir. İn utero hipoksi genellikle plasental yetmezlik, plasenta ve kord anomalileri, plasental abruption nedeniyle oluşur. Fetusun uzun süreli kronik hipoksisi beyin ve kafa çevresi gelişimini etkiler. Doğum sırasında da hipoksi görülebilir ancak doğum sırasında hipoksinin şiddetli olması veya uzun süreli anoksi oluşması gerekir, doğum sırasında kontraksiyonların oluşturduğu hafif hipoksiden koruyucu mekanizmalar vardır.(3)

Patogeneizde öne sürülen bir diğer mekanizma inflamasyon ve sitokinlerdir. Özellikle preterm bebeklerde IL6, IL8 ve diğer pro-inflamatuvar sitokinlerin serebral palsy gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda amniyotik sıvıda IL6 düzeyleri ile intraventriküler hemoraji arasında ilişki, artmış IL6, IL1 alfa ve TNF alfa düzeyleri ile periventriküler lökomalazi arasında ilişki saptanmıştır. Bunun yanında maternal enfeksiyon ve ateş yüksekliğinin de fetal kan ve beyinde sitokin düzeylerinde artışa neden olduğu gösterilmiştir. (3,10)

Son yıllarda serebral palsyde genetik faktörlerden ve bu genetik faktörler ile çevresel faktörlerin etkileşiminden söz edilmektedir. Serebral palsili çocuklarda konjenital anomali prevalansı genel popülasyona göre daha yüksektir. Monozigotik ikizlerde dizigotik olanlara göre serebral palsy görülme oranı daha yüksek bulunmaktadır, bunun yanında akraba evliliklerinde de serebral palsy riski 2-5 kat daha fazladır. Bu bulgular genetik yatkınlığı destekler yöndedir.(3,11,12) Serebral palsy olgularında yapılan kohort tabanlı tüm ekzom ve tüm genom dizilimi ve kopya sayısı varyantı (CNV) çalışmaları vardır. Bu genetik çalışmalar sonucunda serebral palsy tanı kriterlerinin revize edilmesini öneren çalışmalar bulunmaktadır.(13)

Erken Klinik Özellikler

Serebral palsy tanısı sıklıkla 12-24 ay civarında konmaktadır. (14) Ancak yenidoğan ve bebeklik döneminde serebral palsy riskini düşündürücü erken bulgular olabilir. Özellikle risk faktörü tanımlanan bebeklerin erken dönemde muayenesi ve izlemi önemlidir. Erken dönemde kuşkulandıran bulgulardan bir tanesi bebeğin aşırı uysal, ilgisiz veya iritabl olmasıdır. Yenidoğan döneminde beslenme, emme güçlüğü de sık bulgulardan birisidir.

Gelişimsel reflekslerin izlemi de bebeklik döneminde serebral palsy için önemlidir. Normal gelişimde postür ile ilişki tonik boyun refleksi, tonik labirint refleksi gibi birçok refleks 3-6. Ayda kaybolur. Gelişimsel reflekslerin abartılı olması, zamanında kaybolmaması, integre olmaması serebral palsyde görülen bulgulardır.

Dil retraksiyonu, tonik ısırma, oral hipersensitivite, grimacing gibi anormal oromotor hareketler gözlenebilir. Baş kontrolünün olmaması erken bulgulardan birisidir. Gelişim basamaklarının düzeltilmiş gestasyonel yaşa uygun izlenmesi tanı için yol göstericidir. Serebral palsili çocuklarda en sık geciken motor gelişim basamakları 8.ayda halen desteksiz oturamama, 18.ayda yürüyememe, 1 yaşından önce el fonksiyonlarında erken asimetri olmasıdır. Özellikle risk faktörü olmayan çocuklarda gelişim basamaklarında gecikme uyarıcı olmalıdır.

Bebeklik döneminde hareketlerin gözlemine dayanan Prechtel Genel Hareket Analizi gibi analizler, özellikle riskli bebeklerin değerlendirilmesinde kullanılır.(15) Bu hareket analizinde 2 özel hareket patterni serebral palsy için yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip bulunmuştur. Bu hareketlerden biri "cramped synchro-

nous general movements" olarak isimlendirilen hareketlerdir. Doğum sonrası 2. aya kadar spontan hareket yeteneğinin patolojik oluştuğunu gösterir. Bu hareket patterninde ekstremiteler ve gövde hareketleri aynı anda başlayıp aynı anda biter. Bu analizde serebral palsy için öngürücülerden diğeri de "fidgety" hareketlerin yokluğudur. Doğum sonrası sonrası 3-5 aylık dönemdeki normal hareket patterni fidgety hareketler olarak isimlendirilir. Hareketler boyun, omuz, kalça ve ekstremitelerde kıpır kıpır, çeşitli acı hareketler şeklindedir. Bu hareketlerin yokluğu serebral palsy için anlamlıdır.(15)

Serebral palsy sınıflaması ve ana klinik özellikler

Sıklıkla 18-24 ay sonrasında klasik serebral palsy alt tiplerine uyan bulgular ortaya çıkar. Serebral palsyinin temel klinik özellikleri motor fonksiyonlar, tonus ve postürdeki bozukluklar ile karakterizedir. Parezi, spastisite, hiperrefleksi, patolojik refleks varlığı, klonus gibi piramidal bulgular, distoni, diskinezi, kore, atetoz gibi ekstrapiramidal bulgular ve ataksi görülebilir. Şiddetli motor fonksiyon bozukluğu olan bireylerde istemli hareket primitif refleksleri uyandırabilir, istemli hareket sırasında tek bir eklem izole hareketi imkansız hale gelip, ekstremitenin tüm segmentlerine yayılabilir. Yaşla birlikte, serebral matürasyon ile klinik özellikler değişebilir, örneğin erken çocuklukta spastik özellikler belirgin olan bir hastada ergenlik döneminde distoni daha belirgin hale gelebilir.

Serebral palsy sınıflaması motor bozukluğun temel özelliklerine göre yapılmaktadır.(1) Sık kullanılan sınıflamalardan birisi Ingram tarafından yapılan sınıflamadır. Bu sınıflama nörolojik sendrom tipi, lokalizasyon ve semptom şiddetine dayanır. Ingram sınıflamasına göre klinik tipler;

- Diplejik serebral palsy; spastik parezi özellikle alt ekstremitelerde hakimdir. 3-4 ekstremitelerde etkilenebilir, Ancak mutlaka alt ekstremitelerde tutulumu baskındır.
- Hemiplejik serebral palsy; alt veya üst ekstremitelerde hakim olabilir, unilateraldir.
- Tetraplejik serebral palsy; üst ekstremitelerde baskındır, ciddi motor dizabilite ve eşlik eden ciddi nörolojik etkilenme vardır.
- Ataksik serebral palsy; bilateral veya unilateral olabilir.
- Diskinetik serebral palsy; distoni, atetoid, koreik tipte istem dışı hareketler görülebilir. Tek ekstremitelerde, unilateral veya 3-4 ekstremitelerde görülebilir.
- Mikst serebral palsy

Tüm bu tiplerde motor bozukluk hafif, orta veya şiddetli derecede olabilir.

Hagberg'in sınıflamasına göre ise tipler;

- Spastik sendromlar; monoparezi, hemiparezi, dipleji, triparezi, tetraparezi olarak ayrılır
- Ekstrapiramidal (diskinetik) sendromlar; subkortikal derin yapı hasarı ile oluşur
- Ataksi sendromları; serebellar hasarı ile oluşur.

SCPE (Surveillance of Cerebral Palsy in Europe) daha basit bir sınıflama önermektedir. (2) Bu daha basit sınıflamaya göre alt tipler;

- Spastik tip; Bilateral veya unilateral olarak 2 alt gruba ayrılır.
- Diskinetik tip; distonik (hipertonik-hipokinetik) ve kore-atetoid (hipotonik-hiperkinetik) olarak 2 alt gruba ayrılır
- Ataksik tip

Mikst tiplerde baskın özelliğe göre sınıflama önerilmektedir.

Motor fonksiyon bozukluğunun şiddetini ölçen sınıflamalar da bulunmaktadır. Bunlar, Kaba motor fonksiyon sınıflama sistemi (GMFCS), Manuel yetenek sınıflama sistemi (MACS), Bimanuel ince motor fonksiyon (BFMF) sınıflama ve ölçekleridir.(16-19)

Tanı ve Ayırıcı Tanı

Tanıda klinik görünüm, ayrıntılı öykü, risk faktörlerinin tanımlanması, yenidoğan dönemi özellikleri, özellikle riskli çocukların nörogelişim için yakın izlemi, muayene ile son motor performansın değerlendirilmesi, görüntüleme metodları önemlidir. Erken tanı için yüksek riskli bebeklerde yenidoğan döneminde MR %86-89 sensitif, Prechtl Genel Hareket Analizi %98 sensitif, Hammersmith neonatal nörolojik muayene (HINE) %90 sensitif bulunmuştur.(20)

Görüntüleme metodlarında ultrasonografi ve MR üzerine yapılmış çalışmalar bulunmaktadır, ancak MR daha duyarlıdır. Yenidoğan döneminde MR'da yüksek riski gösteren MR bulguları; beyaz cevher hasarı, özellikle kistik periventriküler lökomalazi, periventriküler hemoraji, progresif ventrikülomegali, derin gri cevher yapılarında hasar, sereballar hemoraji, gelişimsel malformasyonlardır (lizensefali, mikrogri, kortikal displazi gibi). MR normal saptanan çocuklarda genetik ve metabolik nedenler de mutlaka araştırılmalıdır.(4) MR'da saptanan hasarın özellikleri, gelişimin hangi evresinde hasarlanma olduğu konusunda da yardımcı olur. Serebral malformasyonlar gebeliğin ilk 20 haftasında, periventriküler lökomalazi 24-34 haftada, gri cevher hasarı 34.haftadan sonra oluşmaktadır.(4,10)

SCPE, MR özelliklerini de sınıflamıştır. (21) Bu sınıflamaya göre MR özellikle 5 gruba ayrılmıştır;

- Maldevelopment
- Beyaz cevher hasarı baskın
- Gri cevher hasarı baskın
- Çeşitli
- Normal

Myelinizasyon süreci yaşamın ilk yılında devam ettiği için, ilk MR normal ise 2 yaş sonrası tekrarlanması önerilmektedir.

Aile öyküsü, progresif gidiş, normal kraniyal görüntüleme, risk faktörü tanımlanmayan olgularda genetik ve nörometabolik nedenler araştırılmalıdır.(22,23)

Eşlik Eden Diğer Özellikler

Serebral palside epilepsi, entelektüel dizabilite, konuşma bozukluğu, işitme bozukluğu, vizüel bozukluklar, ağrı, davranış bozukluğu, dikkat eksikliği, otizm, uyku bozuklukları, kalça dizpalzisi, kemik-iskelet bozuklukları, yutma bozukluğu, beslenme bozukluğu, fiziksel gelişimde gerilik, aspirasyon riskinde artış ve akciğer sorunları, üriner sistem sorunları eşlik edebilir. Genellikle motor dizabilitesi fazla olan çocuklarda daha fazla komorbidite eşlik eder.

Serebral palsy olgularında epilepsi görülme oranı farklı çalışmalarda %15-60 arasında değişmektedir. En sık yaşamın ilk 4-5 yılında genellikle ilk 1 yılda ortaya çıkar. Serebral palsy tipine göre epilepsi görülme oranı değişkenlik gösterir. Tetraparetik ve hemiparetik tiplerde daha fazla görülürken, ataksik tipte daha az sıklıkta görülür.(24) Mental retardasyonu olan serebral palsilerde ve yeni doğan döneminde nöbet öyküsü olanlarda epilepsi riski daha fazladır.(25)

Serebral palsili çocuklarda entelektüel bozukluk görülme oranı %40-65 arasında değişmektedir. Tetraparetik serebral palsilerde, ciddi kaba motor fonksiyon bozukluğu olanlarda ve epilepsilerde mental retardasyon görülme oranı daha fazladır.(26)

Tedavi Yaklaşımı

Serebral palside tedavi yaklaşımı multidisiplinerdir. Rehabilitasyon erken dönemde başlanmalıdır. Özellikle nöral plastisite için tedavinin erken başlanması önemlidir ve rehabilitasyon yaşam boyu sürer. Motor fonksiyon bozukluğuna yönelik rehabilitasyon yanında spastisiteye yönelik medikal tedavi, botulinum toksin uygulamaları, baklofen pompası uygulaması, selektif dorsal rhisotomy, selektif periferik nörotomi gibi cerrahi uygulamalar seçilmiş olgularda uygulanabilir. Düzeltici ortopedik cerrahi girişimler uygun olgularda seçilerek uygulanabilir. Ekstrapiramidal bulgulara yönelik tıbbi tedavi gerekli olgularda uygulanmalıdır. Epilepsi tedavisi antinöbet ilaçlardan, dirençli olgularda ketojenik diyet, uygun olgularda nöral modülasyon ve epilepsi cerrahisine dek uygulanabilir. Yutma güçlüğü, aspirasyon riski, beslenme güçlüğü olan hastalarda PEG ile beslenme uygulanabilir.

Motor disfonksiyonun rehabilitasyonu yanında, konuşma terapisi de konuşma bozukluğu olan olgularda uygulanmalıdır. Özel eğitim uygulaması ve aile destek programları da bu multidisipliner yaklaşımın bir parçasıdır.(1)

ÇOCUK VE ERGENLERDE BAŞAĞRISINDA TANI

Baş ağrısı çocuk ve ergenlerde sık rastlanan ve yaşam kalitesini etkileyen, ciddi ayırıcı tanı yapılmasını gerektiren bir yakındır. Çocukluk ve ergenlik döneminde baş ağrısı %60 oranında tanımlanmaktadır ve bu yaş grubunda migren %7,7-9 oranında görülmektedir.(27,28)

Çocuk ve ergenlerde migren yaşam kalitesini, okul performansını diğer kronik hastalıklar kadar etkileyen bir hastalıktır. Ayrıca migrenli çocukların 2/3'sinde migren erişkin dönemde de devam etmektedir.(29,30)

Baş ağrısı ile başvuran bir çocuk hastada tanıda en önemli yaklaşım, yaşamsal bir tehdit oluşturan sekonder bir nedene bağlı ağrının dışlanmasıdır. Bunun için ayrıntılı öykü, nörolojik ve sistemik muayene, görüntüleme metodları, gerekirse beyin omurilik sıvısı incelemesine dek ayrıntılı incelemeler gerekir.

Öyküde primer baş ağrıları için özellikler

Ağrının başlangıcı, sıklığı, lokalizasyonu, süresi, şiddeti, ağrının karakteri sorgulanmalıdır. Küçük çocuklarda ağrının özelliklerini tanımlamak zor olabilir. Ergenler ve büyük çocuklar ağrı şiddetini puanlayabilir, çocuklarda ağrı yüz ölçüğü kullanılabilir.

Ağrıya eşlik eden yakınmalar ve bulgular da sorgulanmalıdır. Migrenli küçük çocukların 1/3'ünde, büyük çocuklar ve ergenlerin 2/3'ünde ağrı başlamadan önce uyarıcı yakınma ve bulgular olur. Bu yakınma ve bulgular; yüzde soluklaşma, yorgunluk, iritabilite, mood değişiklikleri, sık esneme gibi yakınmalardır.(31) Migren aurası da çocuklarda ve adölesanlarda tanımlanabilir. En sık görülen görsel aurası, bazen duyuşsal semptomlar, konuşma bozukluğu, motor konuşma bozukluğu, motor semptomlar da görülebilir. (32) Görme alanında kayıp, ışık çakması, görme alanında çizgilenmeler sorulmalıdır, bazen küçük çocuklar bu bulguları net tanımlayamaz. Bu yakınmaların baş ağrısı ile zamansal ilişkisi, süresi de önemlidir, özellikle epileptik olaylardan ayırmada yardımcıdır. Güçsüzlük, parezi gibi bulgular özellikle familial hemiplejik migrende görülür.

Migren semptomlarının sorgulanması gerekir. İşığa hassasiyet, sese hassasiyet, bulantı kusma tanı kriterleri içinde tanımlanan semptomlardır. Küçük çocuklarda soluklaşma, iştahsızlık, yorgunluk, bayılma hissi olabilir, büyük çocuklar koku hassasiyeti tanımlayabilir. Küçük çocuklarda sıklıkla bu semptomlar anne-baba tarafından gözlemlenir.(33)

Konjunktival kızarıklık, lakrimasyon, nazal konjesyon, rinore, pitoz, kulakta basınç hissi, fasiyal flushing migrenli çocuklarda sıklıkla görülen otonomik semptomlardır. Migrende sıklıkla bilateraldir, unilateral olması daha çok trigeminal otonomik sefaljide görülür.(33,34)

Ağrı sonrasında da bazı yakınmalar devam eder. Özellikle yorgunluk, kognitif etkilenme, bulantı ağrı sonrasında da devam edebilir. Çocuklarda susama, bazı gıdalara karşı istek, somnolans gibi yakınmalar eklenebilir.(33)

Küçük çocuklarda siklik kusma atakları, karın ağrısı atakları, benign paroksizmal vertigo, paroksizmal tortikollis gibi periyodik sendromlar gelişmekte olan beynin migren öncüsü olarak görülebilir. Bunlardan siklik kusma ve abdominal migren ergenlikte de devam edebilir. (35)

Migrenli çocuklarda eşlik eden komorbiditeler de sorgulanmalı ve araştırılmalıdır. Özellikle obezite, epilepsi, atopik bozukluklar, anksiyete, depresyon, dikkat eksikliği, kognitif etkilenme, narcolepsi ve huzursuz bacaklar gibi uyku bozuklukları migrenli çocuklar ve ergenlerde daha sık görülebilmektedir. Bunun yanında öyküde aile öyküsü, sosyal öyküde, ebeveyn özellikleri, ilişkileri de dikkatle sorgulanmalıdır.(33)

Sekonder başağrıları için uyarıcı özellikler

Öykü ve muayanedeki bazı özellikler sekonder başağrıları için uyarıcıdır. Ateş yüksekliği, ağrının akut başlangıcı, kafa travması öyküsü, kilo kaybı, kusma (migren dışı nedenler ile de olabilir), romatolojik, hematolojik, vasküler, immünolojik komorbiditelerin varlığı, ilaç ve madde kullanımı öyküsü, nöbet geçirme öyküsü sekonder nedenlerin araştırılması için uyarıcıdır.(33,36)

Ağrının ani başlangıcı ve yeni ortaya çıkışı önemli, gök gürültüsü başağrısı çocuklarda da nadiren görülebilir ve subaraknoidal kanama, reversibl vazokonstriksiyon sendromu gibi nedenlerle ortaya çıkabilir. Uykuda veya sabah erken saatte başlayan başağrısı sıklıkla intrakraniyal lezyonlarla birliktedir. Çocuklarda da uyku apne, huzursuz bacaklar gibi uyku bozukluklarına bağlı sabah başağrıları tanımlanmaktadır. Pozisyon ile ağrıda değişkenlik olması da uyarıcı bir bulgudur. Yatar pozisyon ile azalıp, oturmak, ayağa kalkmak ile artan ağrı daha çok intrakraniyal hipotansiyon ve postürü taşıyıcı sendromunda görülür. Tam tersi yatar pozisyonda artan ağrı daha çok intrakraniyal basınç artışı ve idyopatik intrakraniyal hipertansiyonda tanımlanır. Valsalva manevrası, öksürme, ıkınma gibi hareketler ile ağrı Chiari malformasyonu gibi intrakraniyal anomaliler ile birlikte görülebilir. Ağrı patterninde değişkenlik, progresif olarak kötülen ağrı sekonder başağrıları için uyarıcıdır.

Anamnezde aile öyküsünün olmaması kesin olmasa da primer başağrılarından uzaklaştırabilir, sıklıkla migren için aile öyküsü vardır. Küçük yaşta, özellikle 5-7 yaş altındaki çocuklarda başağrısında mutlaka sekonder başağrıları dışlanmalıdır.

Nörolojik muayenede ataksi, papil ödem, göz hareket bozuklukları, fokal bulgular, kognitif bozukluk, davranış bozukluğu, ense sertliği sekonder nedenler için uyarıcı bulgular olarak ele alınmalıdır.(33,36)

KAYNAKLAR

1. Sadowska M, Sarecka-Hujar B, Kopyta I. Cerebral Palsy: Current Opinions on Definition, Epidemiology, Risk Factors, Classification and Treatment Options. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2020 Jun 12;16:1505-1518.
2. Christine C, Dolk H, Platt MJ, Colver A, Prasauskiene A, Krägeloh-Mann I; SCPE Collaborative Group. Recommendations from the SCPE collaborative group for defining and classifying cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol Suppl*. 2007 Feb;109:35-38.

3. Michael-Asalu A, Taylor G, Campbell H, Lelea LL, Kirby RS. Cerebral Palsy: Diagnosis, Epidemiology, Genetics, and Clinical Update. *Adv Pediatr*. 2019 Aug;66:189-208.
4. McIntyre S, Morgan C, Walker K, Novak I. Cerebral palsy--don't delay. *Dev Disabil Res Rev*. 2011;17(2):114-129.
5. Reddihough DS, Collins KJ. The epidemiology and causes of cerebral palsy. *Aust J Physiother*. 2003;49(1):7-12.
6. McIntyre S, Taitz D, Keogh J, Goldsmith S, Badawi N, Blair E. A systematic review of risk factors for cerebral palsy in children born at term in developed countries. *Dev Med Child Neurol*. 2013 Jun;55(6):499-508.
7. MacLennan AH, Thompson SC, Gecz J. Cerebral palsy: causes, pathways, and the role of genetic variants. *Am J Obstet Gynecol*. 2015 Dec;213(6):779-788.
8. Bano S, Chaudhary V, Garga UC. Neonatal Hypoxic-ischemic Encephalopathy: A Radiological Review. *J Pediatr Neurosci*. 2017 Jan-Mar;12(1):1-6.
9. Executive summary: Neonatal encephalopathy and neurologic outcome, second edition. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Neonatal Encephalopathy. *Obstet Gynecol*. 2014 Apr;123(4):896-901.
10. Jacobsson B, Hagberg G. Antenatal risk factors for cerebral palsy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2004 Jun;18(3):425-436.
11. van Eyk CL, Corbett MA, MacLennan AH. The emerging genetic landscape of cerebral palsy. *Handb Clin Neurol*. 2018;147:331-342.
12. Fahey MC, MacLennan AH, Kretzschmar D, Gecz J, Krueger MC. The genetic basis of cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 2017 May;59(5):462-469.
13. Lewis SA, Shetty S, Wilson BA, et al. Insights From Genetic Studies of Cerebral Palsy. *Front Neurol*. 2021 Jan 21;11:625428. doi: 10.3389/fneur.2020.625428.
14. Novak I, Morgan C, Adde L, et al. Early, Accurate Diagnosis and Early Intervention in Cerebral Palsy: Advances in Diagnosis and Treatment. *JAMA Pediatr*. 2017 Sep 1;171(9):897-907.
15. Prechtl H F. Qualitative changes of spontaneous movements in fetus and preterm infant are a marker of neurological dysfunction. *Early Hum Dev*. 1990;23(3):151-158.
16. Palisano RJ, Cameron D, Rosenbaum PL, Walter SD, Russell D. Stability of the gross motor function classification system. *Dev Med Child Neurol*. 2006 Jun;48(6):424-428.
17. Palisano RJ, Rosenbaum P, Bartlett D, Livingston MH. Content validity of the expanded and revised Gross Motor Function Classification System. *Dev Med Child Neurol*. 2008 Oct;50(10):744-750.
18. Öhrvall AM, Krümlinde-Sundholm L, Eliasson AC. The stability of the Manual Ability Classification System over time. *Dev Med Child Neurol*. 2014 Feb;56(2):185-189.
19. Elvrum AK, Andersen GL, Himmelmann K, et al. Bimanual Fine Motor Function (BFMF) Classification in Children with Cerebral Palsy: Aspects of Construct and Content Validity. *Phys Occup Ther Pediatr*. 2016;36(1):1-16.
20. Novak I, Morgan C, Adde L, et al. Early, Accurate Diagnosis and Early Intervention in Cerebral Palsy: Advances in Diagnosis and Treatment. *JAMA Pediatr*. 2017 Sep 1;171(9):897-907.
21. Himmelmann K, Horber V, De La Cruz J, et al. MRI classification system (MRICS) for children with cerebral palsy: development, reliability, and recommendations. *Dev Med Child Neurol*. 2017 Jan;59(1):57-64.
22. Leach EL, Shevell M, Bowden K, Stockler-Ipsiroglu S, van Karnebeek CD. Treatable inborn errors of metabolism presenting as cerebral palsy mimics: systematic literature review. *Orphanet J Rare Dis*. 2014 Nov 30;9:197.
23. Pearson TS, Pons R, Ghaoui R, Sue CM. Genetic mimics of cerebral palsy. *Mov Disord*. 2019 May;34(5):625-636.
24. Wallace SJ. Epilepsy in cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 2001 Oct;43(10):713-717.
25. Sellier E, Uldall P, Calado E, et al. Epilepsy and cerebral palsy: characteristics and trends in children born in 1976-1998. *Eur J Paediatr Neurol*. 2012 Jan;16(1):48-55.
26. Reid SM, Meehan EM, Arnup SJ, Reddihough DS. Intellectual disability in cerebral palsy: a population-based retrospective study. *Dev Med Child Neurol*. 2018 Jul;60(7):687-694.

27. Abu-Arafeh I, Razak S, Sivaraman B, Graham C. Prevalence of headache and migraine in children and adolescents: a systematic review of population-based studies. *Dev Med Child Neurol*. 2010 Dec;52(12):1088-1097.
28. Wöber-Bingöl C. Epidemiology of migraine and headache in children and adolescents. *Curr Pain Headache Rep*. 2013 Jun;17(6):341.
29. Powers SW, Patton SR, Hommel KA, Hershey AD. Quality of life in childhood migraines: clinical impact and comparison to other chronic illnesses. *Pediatrics*. 2003 Jul;112 (1 Pt 1): e1-5.
30. Brna P, Dooley J, Gordon K, Dewan T. The prognosis of childhood headache: a 20-year follow-up. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2005 Dec;159(12):1157-60.
31. Cuvellier JC, Mars A, Vallée L. The prevalence of premonitory symptoms in paediatric migraine: a questionnaire study in 103 children and adolescents. *Cephalalgia*. 2009 Nov;29(11):1197-1201.
32. Balestri M, Papetti L, Maiorani D, et al. Features of aura in paediatric migraine diagnosed using the ICHD 3 beta criteria. *Cephalalgia*. 2018 Oct;38(11):1742-1747.
33. Szperka C. Headache in Children and Adolescents. *Continuum (Minneapolis)*. 2021 Jun 1;27(3):703-731.
34. Gelfand AA, Reider AC, Goadsby PJ. Cranial autonomic symptoms in pediatric migraine are the rule, not the exception. *Neurology*. 2013 Jul 30;81(5):431-436.
35. Özge A, Faedda N, Abu-Arafeh I, Gelfand AA, et al. Experts' opinion about the primary headache diagnostic criteria of the ICHD-3rd edition beta in children and adolescents. *J Headache Pain*. 2017 Nov 23;18(1):109.
36. Dodick DW. Pearls: headache. *Semin Neurol*. 2010 Feb;30(1):74-81.



Miyopatiler

Prof. Dr. Hacer Durmuş Tekçe

Miyopati, kası etkileyen hastalıkların genel adıdır. Vücudun en geniş dokusu, kası etkileyen hem kalıtsal hem kazanılmış pek çok hastalık vardır. Bu bölümde, görece daha sık görülen miyopatiler tartışılacaktır.

KALITSAL MIYOPATİLER

Kalıtsal miyopatiler, kasın yapısı ya da fonksiyonunda önemli olan proteinleri kodlayan genlerdeki bozukluklara ikincil ortaya çıkan, çoğunlukla ilerleyici seyirli hastalıklardır. Kalıtsal miyopatiler, oldukça heterojen bir gruptur; özellikle, genetik alanında olan gelişmeler ile kalıtsal miyopatiler her geçen gün çeşitlenmektedir. Kalıtsal miyopatiler, bebeklilikte hatta anne karnında bulgu vereceği gibi, geç başlangıçlı olan formları da vardır. En ön planda olan bulgu, kas zaafıdır ve sıklıkla proksimal kaslarda baskındır. Kas zaaf dağılımı, tanı konusunda önemli ipuçları sağlayabilir.

KALITSAL KAS DİSTROFİLERİ

Kas distrofileri kas liflerinin histopatolojik olarak tekrarlayıcı yıkım (nekroz), tamir (rejenerasyon) süreçlerini birlikte gösteren, sonuçta nekrozun galip gelmesi ile kas lifi kaybı, bu kaybın yerini alan endomizyal ve perimizyal yağ ve bağ dokusu artışı ile karakterize genetik hastalıklardır. Hastalık herhangi bir yaşta başlayabilir, farklı ağırlıkta ancak genellikle ilerleyici kas zaafı ile seyrederek, serum kreatin kinaz (CK) değerleri genellikle çok yüksektir (1).

Kas distrofileri, kas zaafının dağılımına göre 3 grupta incelenebilir: Başlıca omuz ve kalça kavşağını tutan "kavşak tipi kas distrofileri (limb girdle muscular dystrophies/LGMD)", özel kas zaafı dağılımı gösteren miyopatiler ve ilk yaşta başlayan, hipotoni ve kontraktürlerin belirgin olduğu "konjenital müküller distrofileri" (Tablo 1).

1. KAVŞAK TİPİ KAS DİSTROFİLERİ

Kavşak tipi kas distrofileri, özellikle omuz ve kalça kavşağındaki kasları tutan, X'e bağlı, otozomal resesif (OR) veya otozomal dominant (OD) kalıtılabilen genetik olarak oldukça heterojen bir grup kas distrofisidir (Tablo 1) (2). Otozomal dominant kalıtılanlar daha nadir görülür (%5-10) (3). LGMD'lerin insidansı, ülkeden ülkeye değişmekle birlikte yüzde 1 ile 6 arasında olduğu düşünülmektedir (4). Ülkemizde, hala sıklıkla görülmekte olan akraba evlilikleri nedeniyle OR kalıtılanların sıklığının daha yüksek olması beklenebilir. Günümüzde LGMD'lere neden olan 50'den fazla gen saptanmıştır (5). Bu genlerinin çoğu; kas membran stabilitesi(6), fonksiyonel distroglük kompleksinin kurulması(7) ve kas tamir mekanizmasından(8) sorumlu proteinleri kodlamaktadır. Bu proteinlerden herhangi birinin eksikliğinde kas hücresi membranının bütünlüğünü koruyamaz ve kas harabiyetine neden olur. Ülkemizde bu konuda yapılmış epidemiyolojik bir çalışma olmamakla birlikte, klinik tecrübemize göre en sık görülen LGMD tipleri, dünyadaki dağılıma benzer şekilde distrofinopatiler, disferlinopati ve kalpainopatilerdir (9-12).

1. Distrofinopatiler:

LGMD'ler arasında en sık görülenleri X'e bağlı resesif kalıtılan distrofinopatilerdir(13). Duchenne müküller distrofiye (DMD) çocukluk çağından en sık kas distrofisidir ve distrofin proteininin hiç sentezlenmemesine yol açan mutasyonlar sonucunda ortaya çıkar. Çocuklar doğumda normaldir ama yürümeye başladıklarından

dan itibaren daha ağırkanlı ve yavaş çocuklar oldukları, sık kucak istedikleri ailenin dikkatini çeker. Çocuğun 3-4 yaşından itibaren yürümesi bozulmaya başlar, daha "paytak" yürür, merdiven çıkarken çabuk yorulur. Yıllar içinde hastalık ilerleyici seyrederek ve hastalığın doğal seyrinde genellikle 12- 13 yaşında çocuklar tekerlekli sandalyeye bağlanır (14). Kardiyomiyopati hastalarda önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir, onlu yaşlardan itibaren yaşla beraber görülme sıklığı giderek artar, 18 yaşın üstündeki neredeyse tüm hastalarda kardiyomiyopati saptanır (15).

DMD'de, serum kreatin kinaz (CK) değerleri normalin 10 katı kadar yüksektir. Hastalığın ileri dönemlerinde çok ciddi kas zaafı ve atrofi gelişen hastalarda; kas lifi azalması sonucunda CK değeri düşük saptanabilir (16).

Bir erkek çocukta; erken çocukluk döneminde başlayan proksimal baskın kas zaafı ve baldırlarda psödohipertrofi, çok yüksek CK saptandığında, öncelikle **DMD** düşünülmeli (çocukluk çağıının en sık kas distrofisi olduğu göz önünde bulundurularak) ve elektromiyografi (EMG) ve kas biyopsisi gibi görece invazif işlemlerden önce uygun genetik incelemenin yapılmalıdır. Genetik incelemelerde her zaman bir bozukluk gösterilemeyebilir. Özellikle bu durumlarda kas biyopsisi değerlidir. Kas biyopsisinde distrofik değişikliklerin yanı sıra immunohistokimyasal yöntemler ile distrofin proteinin yokluğu gösterilebilir (17).

Distrofin proteinin, değişmiş de olsa, kısmi olarak sentezlenebildiği durumlarda ise hastalığın daha hafif fenotipi olan **Becker müküller distrofi (BMD)** gelişir (13, 18). Becker müküller distrofi de erkek hastalarda görülür. Genelde 7 yaşından sonra başlar, hatta dördüncü dekatta başlayan hastalar bildirilmiştir (19). Hastalar, çoğunlukla alt ekstremitelerde belirgin simetrik kas zaafı ile başvururlar. SMA'dakinin aksine kuadriseps femoris veya gluteus maksimus kasındaki zaaf, iliopsoas kasına göre daha belirgindir, bazen tek hastalık bulgusu olabilir. Nörolojik muayenede baldırlarda psödohipertrofi dikkati çeker (20). Tekerlekli sandalyeye bağlanma yaşı 16-80 yaş arasında değişebilir ya da hiç tekerlekli iskemleyle bağlanmayabilirler (13). İskelet kasındaki etkilenmeye orantısız şekilde kalp kası tutulumu erkendir ve en sık ölüm nedenidir, henüz hastalar yürüyebilirken hatta kas zaafı belirgin değilken bile kardiyomiyopati gelişebilir (21, 22). Bu nedenle hastalar kardiyak açıdan yakından takip edilmelidir.

Distrofinopati taşıyıcılarında, miyalji ve ılımlı CK yükseklikleri görülebilir ama nadiren de olsa ciddi kas zaafı da gözlenebilir. Manifest taşıyıcılığın klinik ağırlığı ve başlangıç yaşı oldukça değişkendir (23). Manifest taşıyıcılık denen bu durumunun, özellikle distrofinopati aile öyküsü yok ise tanısı oldukça güç olabilir. Taşıyıcılarda kas güçsüzlüğü olmasa da, dilate kardiyomiyopati geliştiği bildirildiğinden bu açıdan takip edilmelidirler (24).

İskelet kasının temel proteinlerinden biri olan distrofini kodlayan DMD geni, insan genomundaki en büyük genlerden biridir ve yetmiş dokuz ekzon içerir. Bu gendeki delesyonlar (%65), duplikasyonlar (%5-10), küçük mutasyonlar (bir ekzondan kısa delesyonlar, insersiyonlar, kesim yeri mutasyonları, nokta mutasyonları %25-30) ve nadiren de intronik mutasyonlar distrofinopatilere yol açar (25, 26). *Multipleks ligasyon bağımlı prob* amplifikasyon (MLPA) yönteminin geliştirilmesi ile duplikasyonlar da saptanabilmekte ve taşıyıcılar kolaylıkla taranabilmektedir ve şu anda en sık kullanılan tarama yöntemidir, ancak MLPA yöntemi ile nokta

mutasyonları saptanamaz (27). Özellikle genetik bozukluğa yönelik tedavilerin ortaya çıkması ile altta yatan bozukluğun tam olarak saptanması önem kazanmıştır. Klinikleri güçlü bir şekilde DMD/BMD'yi telkin eden ve/veya kas biyopsisi ile doğrulanmış hastalarda genetik inceleme için bir sonraki basamak yeni kuşak dizileme ya da Sanger dizileme yöntemi ile tüm DMD genini dizi-

leme olmalıdır (28). Hastaların %2-7 kadarında ise tüm bu gelişmiş yöntemlere rağmen mutasyon gösterilmeyebilmektedir (29). Taşıyıcı olan annelerin, her gebeliğinde bozukluğu çocuğuna aktarma riski %50'dir. BMD'li babaların erkek çocukları etkilenmez, ancak tüm kız çocukları taşıyıcıdır.

Tablo 1. Kas distrofilerinin sınıflaması

KAVŞAK TİPİ KAS DİSTROFİLERİ "LIMB GIRDLE MUSCULAR DYSTROPHIES" (LGMD)	
X'e BAĞLI RESESİF GEÇİŞLİ (Xp21) (Distrofinopatiler)	a) Duchenne tipi kas distrofisi (DMD) b) Becker tipi kas distrofisi (BMD) c) Açık distrofinopati taşıyıcıları
OTOZOMAL DOMİNANT GEÇİŞLİ	a) LGMD 1A - Miyotilin b) LGMD 1B- Lamin A/C c) LGMD 1C- Caveolin 3 d) LGMD 1D- DNAJB6 e) LGMD 1E- Desmin f) LGMD 1F- TNPO3 g) LGMD 1G- HNRPD h) LGMD 1H- 3p23
OTOZOMAL RESESİF GEÇİŞLİ	a) LGMD 2A- Calpain 3 b) LGMD 2B- Disferlin c) LGMD 2C- γ -Sarkoglikan d) LGMD 2D- α -Sarkoglikan e) LGMD 2E- β -Sarkoglikan f) LGMD 2F- δ - Sarkoglikan g) LGMD 2G- Teletonin h) LGMD 2H- TRIM32 i) LGMD 2I- FKRP j) LGMD 2J- Titin k) LGMD 2K- POMT1 l) LGMD 2L- ANOS m) LGMD 2M- Fukutin n) LGMD 2N- POMT2 o) LGMD 2O- POMGnT1 p) LGMD 2P- DAG1 q) LGMD 2Q- Plektin r) LGMD 2R- Desmin s) LGMD 2S- TRAPPC11 t) LGMD 2T- GMPPB u) LGMD 2U- ISPD
ÖZEL KAS ZAAFI DAĞILIMI VEYA KLİNİK TABLO GÖSTEREN KAS DİSTROFİLERİ	
KONTRAKTÜRLE GİDEN MİYOPATİLER	a) Emery-Dreifuss kas distrofisi (EDMD) (en sık X ile ilişkili, otozomal dominant ve resesif formları da var) b) Ullrich ve Bethlem Miyopatisi c) Sert omurga (Rigid spine) sendromları
YÜZ KASLARININ TUTULUMU İLE GİDEN DİSTROFİLER	a) Miyotonik distrofi (DM1) b) Fasyoskapulohumeral distrofi (FSHD) c) Okülofaringeal kas distrofisi (OFMD)
KONJENİTAL KAS DİSTROFİLERİ	
	a) Merozin eksikliği- MDC1A b) Kollajen VI Eksikliği ile gidenler c) Distroglikanopatiler d) <i>SEPN1</i> ile ilişkiliiler e) <i>LMNA</i> ile ilişkiliiler

Günümüzde, distrofinopati tedavi olanakları sınırlıdır. Hastalar, kardiyomyopati, solunum tutulumu ve skolyoz gelişimi açısından yakından takip edilmeli ve hastaya uygun fizik tedavi planlanmalıdır. Kortikosteroid tedavisinin DMD'li hastalarda kas gücünü ve fonksiyonunu koruduğu gözlenmiştir (30). Başlangıç yaşı hala tartışmalıdır ancak 2 yaşında önce başlaması önerilmemek-

tedir (31). Genellikle, motor gelişimin hastalarda platoya ulaştığı veya yavaşladığı 4-8 yaş arasında başlaması tercih edilmektedir. Steroid tedavisine başlamadan kar ve zararları aile ile iyi tartışılarak karar verilmelidir. DMD'ye yönelik çok sayıda farklı gen tedavisi gündemdedir(32), ancak sadece DMD'de anlamsız nokta mutasyonlarına yönelik olan ataluren tedavisi EMA onayı; ekzon 51'e yönelik ekzon atlama tedavisi olan eteplirsen, ekzon 53 atlama yöne-

lik golodirsen, ekzon 45 atlatmaya yönelik casimersen FDA onayı almış durumdadır ve Faz 3 klinik çalışması sürmektedir (30, 33). Bu tedavilerin uzun süreli sonuçları konusunda yeterli çalışma henüz bulunmamaktadır.

DMD'de kullanılan steroid tedavisinin BMD'deki yeri tartışmalıdır(34) ve genellikle kar zarar oranı göz önünde tutulduğunda kullanılmamaktadır (35).

2. Otozomal resesif ve otozomal dominant kavşak tipi kas distrofileri (LGMD):

LGMD'lerde klinik özellikler ayırıcı tanı için bazı ipuçları sağlasa da tanı koydurucu değildir. Hastaların hemen hepsinde öncelikle alt ekstremite proksimallerinden başlayan güçsüzlük mevcuttur. Özellikle gluteus maksimus zaafi erken başlar ve belirgindir. Güçsüzlük genellikle simetrik, ancak ANOS ile ilişkili LGMD2L'de asimetri hiç de azımsanmayacak ölçüde bildirilmiştir (36, 37). Baldırlarda psödohipertrofi sıklıkla eşlik eder. Baldırlarda düzleşme ve parmak ucunda yürüyememe "**disferlinopati**" için önemli bir ipucu olabilir. Kalpainopatilerde, skapula alata saptanabilir. Göz ve yüz kasları tutulumu beklenmez. Kardiyak tutulum değişkendir, özellikle LGMD1 A, B, D, E ve LGMD2 B, C, (D), F, G, I, M, N, R, T, U, W, X tiplerinde çeşitli ölçülerde kardiyak tutulum gözlenir (38). Serum CK düzeyleri hemen hepsinde çok yüksek saptanmaktadır, ancak hastalığın son dönemlerinde kas atrofisi çok ileri düzeyde olduğunda hafif yüksek ya da normal saptanabilir. Kas biyopsisinde, çoğu kas distrofisi ortak özellikler gösterse de; özellikle immünohistokimyasal incelemeler ve western blot yöntemi genetik tanı öncesi yardımcı olabilir. Daha az invazif bir yöntem olan uyuk kas manyetik rezonans görüntülemelerindeki seçici kas tutulumu kalıpları genetik inceleme öncesinde yol gösterici olabilir (39). Kesin tanı ancak genetik incelemeler ile konulabilir, yeni jenerasyon sekanslama yöntemleri (NGS) ile hastaların tanı almaları kolaylaşmıştır. NGS çoklu gen panellerine rağmen hastaların %25 kadarına tanı konulamamaktadır (40). Böyle durumlarda tüm ekzom dizi analizi yapılması düşünülebilir (41).

LGMD'lerde tedavi yakın zamana kadar fizik tedavi, kardiyak tutulum, solunum tutulumu ve skolyoz takibi ve bunların tedavisi ile sınırlıdır(42). Ancak günümüzde hala devam etmekte olan çok sayıda gen tedavi çalışması umut vaat etmektedir (43-45).

2. MIYOTONİK DİSTROFİ

1. Miyotonik Distrofi Tip 1

Miyotonik distrofi tip 1 (DM1), iskelet kası başta olmak üzere, düz kaslar, göz, kalp, endokrin ve santral sinir sistemi gibi birden çok sistemi tutabilen bir hastalıktır. DM1 erişkin çağın en sık görülen kas distrofilerinden biridir (46). Klinik bulgular, hafiften ağıra kadar geniş bir dağılım gösterir ancak benzer fenotipler hafif, klasik ve konjenital olmak üzere üç grupta toplanabilir.

DM1, OD kalıtlı ve *DMPK* geninde ifade edilmeyen bölgede CTG üçlü nükleotid tekrar artışının neden olduğu bir bozukluktur (47, 48). Tekrar sayısındaki artış sonucunda; geniş CUG tekrarı taşıyan RNA'lar nükleusta kalır, düzenleyici görevi gören pek çok alternatif kesim proteininin aktivitesini değiştirir. Alternatif kesilme kontrol bozuklukları sonucunda hastalığın bulguları gelişir (49). Tekrar sayısı ile hastalığın ağırlığı arasında bir ilişki mevcuttur, tekrar sayısı arttıkça bulgular daha ağır seyredir. Normal bireylerde tekrar 5-37 arasında değişir, 37'nin üstü patolojik sayılır (50). Tekrar sayısı 38-49 arasında olan bireyler genelde asemptomatiktir ancak daha geniş tekrar sayısı taşıyanların hastalığın belirgin hale geldiği çocuk sahibi olma riskleri vardır. Bu durum premütasyon olarak adlandırılır (51). Hastalık, bir sonraki nesilde daha erken başlayabilir ve daha ağır seyredebilir. Bu durum antisipasyon olarak nitelendirilir.

I. Klasik DM1

DMPK geninde tekrar sayısı 100-1000 arasında olan hastalarda genelde klasik DM1 gelişir. Başlangıç yaşı genelde 20-30 yaş arasındadır, nadiren 40 yaşından sonra başlayabilir. DM1'de yüz kasları tutulumu belirgindir. Levator palpebra superior kasının tutulması sonucunda pitoz gelişir, diğer yüz kasları, masseter ve temporal kaslardaki atrofi ve zayıflık ve sıklıkla eşlik eden frontal kellik sonucunda ise tipik yüz görünümü oluşur (52). Boyun fleksör kasları zayıftır. Ekstremiteler kaslarının distalleri tutulumu belirgindir, parmak fleksör kaslarının tutulumu dikkat çeker. Zaaf genellikle yavaş ilerleyici seyredir. Kas hiperekstabilitesinin neden olduğu istemsiz kas kasmaları ve gecikmiş relaksasyon, yani miyotoni, özellikle kas zaafının geri planda olduğu erken dönemlerinde gözlenebilir ama kas zaafi belirginleştikçe zaman içinde azalır, muayenede hiç saptanmayabilir.

Miyotonik distrofide, EMG incelemesinde özellikle distal kaslarda miyotonik boşalmalar ve miyopati ile uyumlu değişiklikler saptanır. Serum CK düzeyi güçsüzlüğü olan hastalarda hafifçe yüksek, asemptomatik bireylerde ise normal olarak saptanır. Klinik çok tipik olduğu için kas biyopsisi önerilmez ancak yapıldığında artmış internal nükleus oranı, yüzük lifler ve tip bir liflerde atrofi gözlenir. Hastalığın kesin tanısı genetik inceleme ile konulur.

Tipik kas zaafi dağılımının yanı sıra, frontal kellik, kardiyak tutulum, endokrin, solunum ve gastrointestinal sistem tutulumu gözlenebilir (48). Klasik formu taşıyan hastaların %90'ında elektrokardiyogramında ileti bozuklukları gözlenir, yine bu hastalarda kardiyak kökenli ani ölümler sıklıkla (53, 54). Kardiyomiyopati sık görülmez. Kardiyak tutulum ayrıca hastalarda önemli bir mortalite nedenidir ve hastaların kardiyak açıdan yakın takibi şarttır. Hastalarda solunum tutulumu da sık görülmektedir. Santral hipoventilasyon görülebileceği gibi(55) diyafragmanın zaafi da solunum problemlerine neden olur. Özellikle hastalığın ileri dönemlerinde yutma problemleri belirginleştikçe aspirasyon pnömonisi önemli bir sorun haline gelmeye başlar (56). Mental retardasyon, hastalığın konjenital formlarında gözlenebilirken, erişkin dönemde başlayan hastalarda belirgin bilişsel tutulum beklenmez, ancak kişilik bozuklukları ve psikiyatrik problemler sıklıkla (57, 58). Posterior subkapsüler katarakt-hastalarda sıklıkla gözlenir, hastalığın herhangi bir döneminde saptanabilir (59). Disfaji, konstipasyon, ishal atakları sık görülen gastrointestinal sistem tutulumu bulgularıdır (60). Hastalığın seyrinde çeşitli endokrin tutulumlar gözlenebilir. Testiküler atrofi ve buna ikincil infertilite, insülin direnci ve paratiroid hormon eksikliği en sık görülen endokrin sorunlardır(52).

Miyotonik distrofi tip 1'li hastalardaki ilerleyici güçsüzlüğe özgü bir tedavi bulunmamaktadır, ancak hastalar fizyoterapiden fayda görebilirler. Hastaların sistemik tutulumları açısından takibi önemlidir. Miyotoni, eğer hastaların günlük yaşamını etkiler düzeyde ise mexiletine veya karbamazepin gibi tedaviler önerilebilir. Hastalığın altında yatan genetik bozuklukluğa daha iyi anlamamız özgün gen tedavilerinin önünü açmıştır. Özellikle CTG tekrarına ikincil oluşan RNA toksitesinin önüne geçilmesi fikri ile geliştirilen sessizleştirici (antisense) tedaviler ile fare modellerinde umut verici sonuçlar elde edilmiştir (61, 62).

II. Hafif DM1

Genelde CTG tekrar sayısı 50-150 arasında değişen bireylerde gözlenir. Başlangıç yaşı 20- 70 arasında değişebilir. Hafif DM1, hafif miyotoni ve katarakt ile karakterizedir; beklenen yaşam süresini etkilemez (63).

III. Konjenital DM1

İki bin ve üzerindeki CTG tekrarının varlığında neonatal dönemde başlayan ve ağır bir tablo olan konjenital DM1 ortaya çıkar(64). Konjenital DM1 ise doğumda hipotoni ve jeneralize güç-

süzlük, sıklıkla solunum yetersizliği ve erken ölüm ile karakterizedir; yaşayabilen hastalarda mental retardasyon siktir (65). Hemen her zaman büyük tekrarları aktaran annedir, bu nedenle DM1 hastalarının anneleri de olası DM1'e yönelik olarak test edilmelidir.

2. Miyotonik Distrofi Tip 2:

Miyotonik distrofi tip 2 (DM2), miyotoni ve kas zaafı ile karakterize, OD kalıtılan bir hastalıktır. Kardiyak ileti kusurları, posterior subkapsüler katarakt, diyabet ve testiküler yetersizlik klinik tabloya eşlik edebilir (66). Hastalığın başlangıç yaşı genellikle 20-60 yaş arasında değişmekle birlikte nadiren çocukluk çağında da gözlenebilir. Başlangıç bulgusu, çoğunlukla kaslarda ağrı ve sertliktir, bununla birlikte miyotoni başlangıç bulgusu olarak karşımıza çıkabilir (67).

En erken etkilenen kaslar boyun ve el parmak fleksörleridir. Ardından güçsüzlük, dirsek ekstansörleri, kalça fleksör ve ekstansörlerine yayılır. Fasyal zaaf olabilir ancak nadirdir. Miyotoni, DM2'li etkilenen bireylerin hemen hepsinde vardır ancak nadiren ciddi yakınmaya sebep olabilir. Hastaların çoğunda dalgalanan, epizodik ağrı rapor edilmiştir.

Serum CK düzeyi hafif yüksek ya da normal bulunabilir. Asemptomatik DM2'li hastalarda CK yüksekliği saptanabilir (68). EMG incelemesinde miyotoni ve özellikle ekstremitelelerin proksimalinde belirgin miyopatik motor ünite potansiyelleri miyopati ile uyumlu değişiklikler gözlenir (69).

Miyotonik distrofi tip2'ye, kromozom 3q21'de yer alan "zinc finger protein 9- ZNF9" geninin 1. intronundaki kompleks tekrar motifi (TG)_n(TCTG)_n(CCTG)_ndeki CCTG tekrarındaki artışın neden olduğu düşünülmektedir(70). Tekrar sayısındaki artış 75-11000 arasında değişmekle birlikte genellikle 5000 civarındadır.

Hastalığa özgü tedavi günümüzde bilinmemektedir. Ancak DM1'de benzer mekanizma ile antisense oligonükleotit tedavilerinin umut vaat edici olduğu düşünülmektedir (62).

3. FASYOSKAPULOHUMERAL DİSTROFİ

Fasyoskapulohumeral distrofi (FSHD), tipik olarak yirmi yaş öncesinde yüz mimik kaslarında, skapula ve humerus çevresindeki kaslarda zaaf ile kendini gösteren bir hastalıktır ve erişkin çağın görece sık görülen distrofilerindendir (71). OD kalıtılan bir kas hastalığıdır(72) ancak klinik bulguların penetransı aileler arasında değişkenlik gösterir, ancak etkilenmiş aile bireylerinin %30'u kendilerinde var olan zaafın farkında olmayabilir. Bu nedenle, FSHD'den şüphelenilen ailelerdeki tüm bireyleri muayene etmek önemlidir. Erkekler kadınlara göre daha sık semptomatik olurlar. Kadın ve erkeklerdeki bu penetrans farkının nedeni açıklanamamıştır (73).

Başlangıç yaşı 3-44 yaş arasında değişmekle birlikte 75 yaş gibi ileri başlangıç yaşları da bildirilmiştir (71). Hastalık belirtilerinde genellikle önce yüz, sonra sırasıyla kol ve bacak kasları tutulur. En erken klinik bulgu sıklıkla çocukluk çağında gözleri yarı aralık uyuma, gözleri tam sıkamama ve ılık çalmakta güçlütür. Yüz mimik kasları; orbikülaris okuli, zigamatikus, orbikülaris oris kasları erken dönemde etkilenir. Asimetrik tutulum hastalığın karakteristik özelliklerindedir. Hastalar göz kapaklarını dirence karşı tam olarak kapayamazlar ve uykuda gözleri tam kapanmayabilir. Hastalar horizontal bir gülümsemeye sahiptir ("transvers gülümseme") ancak dudaklarını büzemezler. Alt yüz yarındaki atrofi nedeniyle dudaklar belirginleşir ve "Bouche de tapir", tapir dudak olarak isimlendirilen görünüme neden olur.Tipik olarak çiğneme kasları ve ekstraoküler kaslar korunur (74).

Skapulayı yerinde tutan kaslar da hastalığın, görece erken dönemlerinde zayıflar ve durum kanat skapula (skapula alata) gö-

rünümüne neden olur. Bu kaslardaki zaaf sonucunda, omuzun yukarı ve yana abduksiyonu sırasında mekanik olarak aşağıda kalması gereken skapula burada tutulamaz ve yukarı kayarak bu hareketler sırasında trapez kasını da iterek yukarı çıkar ve hörgüçlenme denen görünümüne neden olur. Deltoid kası hastalığın erken dönemlerinde görece korunmuştur, ancak pektoral kasın sternokostal başı çoğunlukla atrofikdir. Biceps brachii ve triseps brachii kaslarının belirgin atrofi ve zaafına karşın önkol kas kütesinin görece korunması "Temel reis kolu" diye adlandırılan görünüme neden olur. Alt ekstremitede en önce etkilenen kas genellikle tibialis anterior kasıdır, hastalar nadiren düşük ayak ile başvuruabilirler (75). Gastrokinemius kası çoğunlukla normal güçtedir ancak hipertrofik görünüm sergileyebilir. Kas tutulumu pelvik kaslara ilerleyebilir, hiperlordotik postür ve paytak yürüyüşe neden olabilir. Hastaların %20'si hastalığın ilerleyen dönemlerinde tekerlekli sandalyeye ihtiyaç duyarlar. Hastalık, beklenen yaşam süresini kısaltmaz, ancak erken başlayan hastalarda daha ağır seyredebilir.

Hastalarda, kardiyomiyopati gözlenmez. Labil hipertansiyon, artimi ve iletim blokları nadiren gözlenmektedir (76). Solunum kasları genelde korunmuştur, hastaların ancak %1'inde ilerleyen dönemlerde solunum desteği ihtiyacı doğabilir. *Pektus ekskavatum* sıklıkla eşlik eden bir deformitedir. Bazı hastalarda, yalnız odiyometrik testlerle ortaya konabilen, yüksek frekanslı tonlara karşı ilerleyici işitme azalması bulunur (77). Retinal telenjektaziler ve retina dekolmanı ile birlikte görülen FSHD, "Coats hastalığı" olarak tanımlanmıştır. FSHD'deki retinal hastalıkların sıklığının %60 civarında olduğu saptanmıştır (75).

Serum CK düzeyi normal ya da yükselmiş olabilir, ancak genelde normalin 3-5 kat üst düzeyini geçmez. Eğer CK 1500 IU/L'yi geçiyorsa alternatif tanıları aklı gelmelidir. Elektromiyografi çoğunlukla hafif miyopatik değişiklikler gösterir (72). Klinik yine çok tipik olduğundan kas biyopsisi önerilmez. Kas biyopsisinde, sıklıkla kronik miyopatik değişiklikler gözlenir ancak bazen eşlik edebilen inflamatuvar reaksiyon o kadar yoğun olabilir ki inflamatuvar bir miyopati ile karışabilir (72). Kesin tanı, genetik inceleme ile konulabilir ama genetik inceleme yöntemi zorluğu nedeniyle pek çok merkezde yapılamamaktadır.

Hastaların yaklaşık %95'inde kromozom 4q35'in subtelemorik bölgesinde yer alan D4Z4 lokusunun tekrar sekansında "kontraksiyon mutasyonu" gözlenir. D4Z4 lokusu *DUX4* olarak isimlendirilen hipotetik "double homeodomain" genini içerir. Etkilenmiş kişilerde, D4Z4 lokusunda her iki allelde 11-100 tekrar ünitesi bulunmaktadır. Hasta bireylerde ise bir allelde normal tekrar sayısı varken, diğer allelde 1-10 tekrar ünitesi bulunmaktadır. Hastalıkta antispasyon, ilk olarak Zatz ve arkadaşları tarafından, birden fazla kuşağın etkilendiği ailelerde, ebeveynlerin çocuklarından daha az şiddette etkilenmesine dayanılarak önerilmiştir(73). Daha yakın tarihli veriler ise bu görünürdeki antispasyonun penetranstaki cinsiyet farklılığının sonucu ortaya çıktığını düşündürmektedir. Etkilenmiş annenin etkilenmiş erkek çocukları antispasyondan çok cinsiyet farklılığı nedeniyle daha ağır etkilenmektedirler.

Hastalığın kesin tedavisi günümüzde henüz bilinmemektedir, ancak hastalar fizyoterapiden belirgin fayda görürler. Uygun hastalarda, cerrahi olarak skapulotorasik artrodez yöntemi ile kol hareketlerinin kısıtlılığını azaltabilir. Düşük ayak gelişmiş hastalarda ayak-bilek artrodezleri mobiliteyi artırıp düşmeleri önleyebilir. Sensörinöral işitme kaybı saptanırsa uygun olarak tedavi edilmeli-

dir. Hastaların gece uyurken gözlerini tam kapayamamaları nedeniyle oluşacak keratit, geceleri gözleri kapama ve nemlendiriciler kullanılarak önlenebilir. Genetik tedavi çalışmaları sürmektedir.

4. OKÜLOFARİNGEAL MÜSKÜLER DİSTROFİ

Okülofaringeal müsküler distrofi (OFMD) çoğunlukla OD ve nadiren OR kalıtılabilen, genellikle 40 ila 60 yaş arasında başlayan, ilerleyici simetrik pitoz ve yutma güçlüğü ile kendini gösteren nadir bir kalıtsal kas hastalığıdır(78). Hastalık ilerlerken yavaş ilerleyici bir yutma güçlüğü ve proksimal ekstremite kaslarında güçsüzlük eklenebilir. İleri yaşta başladığından, myastenia gravis (MG) ile ayırıcı tanısının yapılması gerekir. Aile öyküsünün varlığı, pitozun simetrik olması, düzelmemesi, progresif seyretmesi, çift görme ve fluktuasyon gibi sık görülen miyastenik yakınmaların olmaması ve elektrofizyolojik bulgular ile MG'den ayrılabilir.

Hastalığın en ilk ve en belirgin klinik bulgusu olan pitoz, hemen her zaman bilateraldir, ancak nadiren asimetrik olabilir. Göz hareketleri çoğunlukla korunmuştur, ancak hafif bir yukarı bakış kısıtlılığı görülebilir. Disfaji ilerleyicidir ve hastalarda ciddi kilo kaybına neden olabilir. Güçsüzlük genellikle hafiftir ve genelde, özellikle alt ekstremitede olmak üzere, proksimal ekstremite kaslarına sınırlı kalır, yavaş ilerleyicidir, ancak ağır seyreden homozigot olgularda nadiren proksimal kas zaafına bağlı olarak tekerlekli sandalyeye bağlanma gözlenmiştir. Beklenen hayat süresinde kısalma gözlenmez(79).

Serum CK düzeyi normal veya hafifçe yükselmiş olabilir. Elektrofizyolojik incelemeler miyopati ile uyumludur. Kas patolojisinde, kas lifleri arasında çap farkı ile endomizyal bağ dokusunda artış ve sitoplazmik bazofilik kırmızı çerçevesi vakuoller görülür (80). Klinik ve miyopatolojik bulgular yol göstericidir, kesin tanı genetik inceleme ile konulur.

Okülofaringomüsküler distrofiye neden olan genetik kusur, 14. Kromozomun uzun kolunda yer alan (14q11.2-q13) polialanin bağlayan protein, nükleer 1'de (*PABPN1*, *PABN1*, *PABP2*) alanin kodlayan trinükleotidlerdeki tekrar sayısının artışıdır. *PABPN1* geninin 1. ekzonundaki GCG sayısı normal popülasyonda bireylerin %98'inde altıdır ((GCG)₆), ancak %2'sinde yedi tekrar ((GCG)₇) görülebilir. Tekrar sayısındaki artış toplumdan topluma 8-13 arasında değişse de, OFMD'nin OD formuna neden olan en sık tekrar sayısı (GCG)₉'dur (79).

PABPN-1 proteini, nükleusta lokalizedir ve iskelet kasında eksprese olur. Bu proteinin görevi mRNA'nın poliadenilasyonu. Mutasyona uğramış *PABPN-1* proteini, kimyasal denatürasyona ve enzimatik degradasyona dirençlidir. Proteindeki değişikliklerin, OFMD patofizyolojisinde nasıl bir rol oynadığı tartışmalıdır.

Blefaroplasti, pitoz günlük yaşamı etkileyecek düzeyde olduğunda uygulanabilir. Hastalar yutma fonksiyonları açısından yakından takip edilmelidir. Yutma güçlüğü için krikofaringeal kasa cerrahi girişim ve botulinum toksini uygulamaları önerilmektedir ama bu konuda geniş çaplı klinik çalışmalar bulunmamaktadır. Genetik tedavi çalışmaları sürmektedir.

5. EMERY-DREIFUSS MÜSKÜLER DİSTROFİSİ (EDMD)

EDMD, erken çocukluk döneminde gelişen eklem kontraktürleri ile kendini gösteren, zaafın daha geri planda olduğu görülen nadir bir grup kas distrofidir (81). Klasik triadında, skapulopereoneal kas zaafı, erken kontraktürler ve kardiyak aritmilerdir. OD, OR veya X-linked kalıtılabilir (81). En sık tipi, X-bağlantılı kalıtılan ve emerin proteinin eksikliği sonucu gelişen tipidir. OD ve OR formların ek sık nedeni *LMNA* genindeki mutasyonlardır. Tanıda kas biyopsisi yardımcıdır.

*Kas zaafı belirgin olmadığı halde ağır kontraktürü olan hastalarda mutlaka akla gelmelidir, çünkü hastalarda erken dönemde

ölümcül olabilen kardiyak aritmiler gelişebilir.

6. KONJENİTAL MÜSKÜLER DİSTROFİLER

Konjenital müsküler distrofiler, doğumda ya da erken bebeklikte kas zaafı ile kendini gösteren, kas biyopsisinde distrofik değişiklikler saptanan, klinik ve genetik olarak heterojen bir grup hastalığın genel adıdır (82). Hastalıkların büyük bölümü, OR geçişlidir. Alt tiplerinin belirlenmesinde hastanın öyküsü, aile öyküsü, sistemik, nörolojik ve göz muayenesi, kranyal görüntüleme, serum CK düzeyleri ve kas biyopsisi (özellikle immunohistokimya) yol göstericidir ancak kesin tanı moleküler genetik incelemeler ile konabilir. Ayırıcı tanı için ipuçları aşağıda sıralanmıştır.

*Santral sinir sistemi tutulumu, mental-motor retardasyon, nörolojik muayenede kas psödohipertrofi ve piramidal bulgular, göz bulguları, kardiyomiyopati, çok yüksek serum CK düzeyleri, kranyel MR'da yapısal bozukluklar ve migrasyon anomalileri: (83,84) (*POMT1*, *POMGnT1*, *FKRP*, *FKTN*, *LARGE*)

*Erken dönemde ciddi solunum tutulumu, kardiyak aritmiler, hızlı baş kontrolünün kaybı, aksiyal hipotoni, normal ya da hafif yüksek CK: *LMNA* ilişkili konjenital müsküler distrofi (*LMNA* aynı zamanda EDMD nedenidir!)(81).

*Yaygın proksimal ve distal kontraktürler, skolyoz, torasik kifoz ve sert sırt gibi iskelet anomalileri, doğumda eklem anomalileri, ilk dekatta yavaş ilerleyici solunum sıkıntısı, hipertrofik skar, keloidlerin varlığı, normal ya da hafif yüksek CK: Ullrich konjenital müsküler distrofi (Kollajen VI eksikliği)(84, 85).

*Santral sinir sistemi tutulumu, mental-motor retardasyon, ilaç ile kolay kontrol altına alınabilen nöbetler, kranyel görüntülemelerde 6. aydan itibaren saptanabilen ak madde değişiklikleri: Primer merozin eksikliği (laminin alpha-2 eksikliği)(85, 86).

7. KONJENİTAL MİYOPATİLER

Konjenital miyopatiler; nadir görülen, kalıtsal ve kas biyopsisinde özgün histopatolojik bulguları olan heterojen bir grup kas hastalığıdır(87, 88). OD, OR veya X'e bağlı kalıtılan formları vardır. Hastalık, karakteristik olarak, bebeklikte ya da erken çocukluk döneminde hipotoni ve güçsüzlük ile başlar ve çoğunlukla belirgin bir ilerleme göstermez ya da yaşla yavaş bir ilerleyiş gözlenir(89). Konjenital hipotoni öyküsü olan ve yavaş ilerleyici kas zaafından yakınan, motor gelişim basamaklarında geri kalan çocuklarda, özellikle fasyal zaaf varsa ayırıcı tanıda konjenital miyopatiler akla gelmelidir. Hastalığın ağırlığı değişkendir.

Serum CK değeri normal ya da hafif yüksektir, EMG normal ya da miyopatik olabilir (88, 90). Konjenital miyopatiler, kas biyopsisindeki histopatolojik özelliklerine göre sınıflandırılmaktadır (90):

a) Protein birikimi ile seyreden miyopatiler: Nemalin miyopati, "Cap" hastalığı, "Reducing" cisimcikli miyopati, Hiyalin cisimcikli miyopati

b) Korlu miyopatiler: "Central core" miyopati (CCM), "Multi-Minicores" miyopati (MMN) (91)

c) Santral nükleuslu miyopatiler: Sentronükleer miyopatiler

d) Lif tipi orantısızlığı ile seyreden miyopatiler: Konjenital lif tipi orantısızlığı miyopatisi

Klinik olarak bu alt tipleri birbirinden ayırmak oldukça güçtür, kesin tanı moleküler genetik inceleme ile konabilir.

METABOLİK MİYOPATİLER

Metabolik miyopatiler, kas hücresinin enerji metabolizmasındaki bozukluğa ikincil ortaya çıkan bir grup kas hastalığıdır (92, 93, 94). Bu grup altta yatan bozukluğa göre üç ana grupta sınıflandırılabilir:

- Karbonhidratların ATP'ye yıkılmamasına ikincil gelişen "glikojen depo hastalıkları"(92, 95)
- Yağ asitlerinin oksidasyonunun bozulduğu "lipid birikim miyopatileri"
- Mitokondride oksidatif fosforilasyon bozukluğunun ön planda olduğu "mitokondriyal miyopatiler" (96, 97)

Hastalığın neden olduğu tablolar, bebeklik döneminde başlayan ağır zaaf ve birden çok sistemi tutabilen ağır bir miyopati-den; erişkin döneminde sadece egzersizle olan kas kramplarına kadar değişebilir (98). Enerji açığı yaratan hastalıklarda egzersiz intoleransı sık ve önemli bir bulgudur. Bazı metabolik hastalıklar, aşırı enerji gerektiren durumlarda (ağır egzersiz, açlık gibi) rabdomiyoliz ve buna bağlı miyoglobüri oluşturur. Tekrarlayan rabdomiyoliz atakları öyküsü olan, değişken CK değerleri olan (çok yüksekte normale dalgalanan) hastalarda ayırıcı tanıda metabolik miyopatiler düşünülmelidir. Tanıda kas biyopsisi oldukça faydalı olabilir.

1. LİPİD DEPO HASTALIKLARI

Kas kasılması için gerekli olan lipid aktarım veya yıkım yolu bozukluklarına bağlı olarak gelişen, egzersiz intoleransı veya kas zaafı kendini gösteren bir grup metabolik hastalıktır (99). Yoğun egzersiz ve özellikle açlık durumlarında rabdomiyoliz gelişebilir (100). Bazen ilerleyici kas zaafı olabilir. Bazen, karaciğer tutulumu, bazı durumlarda ise ensefalopati (Reye sendromuna benzer tablo) ve sıklıkla kalp tutulumu gibi sistemik bulgular eşlik edebilir.

Bu yolun, kas lifleri içindeki nötral lipidlerin aktarımı veya yıkımı sırasında bloke olması hem enerji açığı ortaya çıkarır, hem de yıkılamayan lipidlerin hücreler içinde birikmesine (bazı tiplerinde) neden olur. Belirtiler de bu iki faktöre bağlı olarak ortaya çıkar. Kas veya sistemik karnitin eksikliği (101), karnitin palmitil transferaz I ve II (CPT I ve II) eksikliği (102), karnitin-acilkarnitin translokaz eksikliği, kısa-, orta-, uzun- ve çok uzun- zincirli acil-koenzimA dehidrogenaz eksiklikleri, elektron transfer flavoprotein defekti, koenzim-Q (CoQ10) eksikliği, miyopati yapan lipid (veya lipid-mitokondri) depo hastalıklarıdır.

Serum CK düzeyi normal veya hafif yüksektir, rabdomiyoliz dönemlerinde çok yükselebilir. EMG'de miyopati bulguları vardır. Kas biyopsisinde kas lifleri içinde lipid depolanması gösterilebilir ancak bazı tiplerde lipid birikimi gözlenmeyeceği unutulmamalıdır. Biyokimyasal incelemeler yardımcı olabilir, genetik inceleme kesin tanı koydurucu olur.

Bugün için bilinen kesin bir tedavi yoktur. Karnitin eksikliğinde 3gm/gün L-karnitin kullanılabilir. Elektron transfer flavoprotein defektleri riboflavin (B2 vitamini), koenzim-Q (CoQ10) eksikliği ise CoQ10 tedavisine dramatik yanıt verir. Ancak, başlıca kardiyomyopatinin, ayrıca gelişebilecek ensefalopatinin iyileştirilmesi en önemli yaklaşımlardan biridir. Bunun yanında hastanın hastalık hakkında bilinçlendirilmesi, diyetin düzenlenmesi, rabdomiyolize yol açan açlık, oruç, aşırı egzersiz gibi aktivitelerden kaçınmasının sağlanması önemlidir.

2. GLİKOJEN DEPO HASTALIKLARINA ÖRNEK: POMPE HASTALIĞI

Glikojen depo tip 2, asit maltaz eksikliği ya da lizozomal asit alfa glukozidaz eksikliği isimleri ile de anılan Pompe Hastalığı, lizo-

zomal asit alfa glukozidaz (GAA) eksikliğine ikincil ortaya çıkan ve iskelet kası ve kalp başta olmak üzere pek çok dokuda glikojen birikimi ile giden nadir kalıtsal bir hastalıktır(103).

Klasik infatıl ve geç başlangıçlı olmak üzere iki formu vardır. Pompe'de, enzim replasman tedavisi (ERT) 2006 yılında hem FDA hem EMA onayı almıştır (104). Herediter kas hastalıklarında ilk tedavi örneklerinden biri olması ve ülkemizde de hastalığın tedavisinde kullanılıyor olması nedeniyle, ayrıntılı olarak tartışılmıştır. Klasik formu, infantil pompe; hayatın ilk birkaç ayında bulgu verir, ağır ve jeneralize kas zaafı, hipotoni ve hipertrofik kardiyomyopati ile karakterizedir. Hastaların tüm motor gelişim basamakları geridir. Solunum tutulumu gelişir, yutma bozukluğu vardır. Makroglissi gözlenir. Kalp yetersizliğine ikincil hepatomegali gözlenebilir. Hastalığın doğal gidişatında, hastalar tedavi almadıklarında genelde ilk bir yıl içinde kaybedilirler. Tedavi olasılıkları göz önünde bulundurulduğunda kalp yetersizliği olan bütün hipotonik bebeklerde infantil Pompe Hastalığından şüphelenilmeli ve bu yönde testler yapılmalıdır.

Geç başlangıçlı juvenil ve erişkin formunda ise başlangıç yaşı oldukça değişkendir (103, 105). Genelde 12 aylıktan sonra başlar ancak 66 yaş gibi oldukça geç başlangıç yaşları da tarif edilmiştir. Hastalığın belirtileri hafif miyaljiden, ağır ilerleyici kas zaafına kadar değişebilir. Ama hastalığın en tipik özelliği ilerleyici kas zaafı ve erken solunum tutulumudur. Zaaf dağılımı kavşak tipi kas distroflerine benzerdir, öncelikle ekstremitelerin proksimal kaslarını tutar (106). Paraspinal ve abdominal kaslar yine erken etkilenen kaslardır. Diyafram tutulumuna ikincil erken solunum tutulumu hastalığın önemli bir bulgusudur (107, 108). Hastaların ufak bir kısmında hastalığın solunum tutulumu ile başlayabileceği akıldadır tutulmalıdır (109). Zaman içinde klasik fenotipte ek olarak disfaji, dizartri, osteoporoz, uyku apne, ince lif nöropatisi, işitme kaybı, üriner sistem ve anal sfinkter tutulumu, aşırı yorgunluk, kardiyak aritmiler, intrakraniyel anevrizmalar gibi bulgular da gözlenmiş ve erişkin başlangıçlı Pompe Hastalığının multisistem bir hastalık olduğu ortaya konmuştur (110, 111). Pompe hastalarının serum CK genelde yüksektir ancak erişkin başlangıçlı hastalarda normal olabileceği akıldadır tutulmalıdır. EMG'de miyopatik MÜP'lerin yanı sıra, özellikle paraspinal kaslarda miyonik ve kompleks repetitif deşarjlar görülebilir. Kas biyopsisinde, lizozomal glikojen depolanması ile giden vakuollü miyopati saptanır, erişkin başlangıçlı hastalarda vakuol sayısının çok az olabileceği hatta hiç saptanmayabileceği unutulmamalıdır. Tanı, GAA enzim aktivitesinin eksikliğinin gösterilmesi ile konur. Enzim aktivitesi; kanda, kuru kan noktalarında (dried blood spots/DBS) ve fibroblast kültüründe ölçülebilir. Infantil formunda enzim aktivitesi ya yoktur ya da %1'in altındadır. Erişkin formundaysa genelde %30'un altındadır (106). Erişkin başlangıçlı Pompe Hastalığının ayırıcı tanısında, kavşak tipi kas distroflerini, lipid birikim miyopatileri, mitokondriyal miyopatiler, kavşak tipi myasthenia gravis, gibi proksimal güçsüzlükle gidebilen hastalıklar akla gelmelidir. Lizozomal GAA eksikliği, 17q25.2-q25.3 yer alan GAA genindeki bozukluklara ikincil ortaya çıkar (103). Bu gende hastalığa yol açacak 500'den fazla mutasyon tanımlanmıştır. Geç başlangıçlı Pompe hastalarında enzim replasman tedavisi başladığından beri çok sayıda gözlemsel açık etiketli seri yayınlanmıştır (112, 113). Çalışmalarda tedavi alan grupların genelde fayda gördüğü ancak hasta özelinde tedaviye yanıtın çok değişken olduğu gözlenmiştir. Yakın zamanlı bir meta-analizde mortalitenin tedavi alan grupta 5 kat daha az olduğu bildirilmiştir(114). Aynı derlemede zorunlu vital kapasitede ilk aylarda bir düzelmenin ardından tedavi almayan gruplara göre daha yavaş bir düşme gözlemlendiği saptanmıştır. Yine 6 dakika yürüme testinde tedavi alan gruplarda düzelleme gözlenmiştir. Daha etkin olabileceği düşünülen enzim replasman tedavileri ile ilgili klinik çalışmalar sürmektedir. ERT alternatif gen tedavileri ilgili pre-klinik çalışmalar da

mevcuttur (115). Erişkin başlangıçlı Pompe Hastalığında erken solunum tutulumu açısından hastalar yakından takip edilmelidir (108). Ayrıca fizyoterapinin önemi büyüktür.

MALİGN HİPERTERMİ

Malign hipertermi (MH), hassasiyeti olan kişilerde halotan gibi anestezikler veya depolarizan kas gevşeticisi süksinilkolin ile tetiklenen, hipermetabolik kriz olarak kendini gösterir (116, 117). Çocukluk ve genç erişkinlikte görülme sıklığı daha fazladır. Hastaların birçoğunda daha önce sorunsuz bir şekilde anestezi alma öyküsü vardır ve çoğu hasta MH öncesinde asemptomatiktir, bazı hastalarda CK hafif yüksek saptanabilir. Klasik MH bulguları, trismus, iskelet kası rijiditesi, rabdomiyoliz ve hipertermidir. Hastalarda, rabdomiyolize ikincil kaslarda ağır ödem ve böbrek yetersizliği gelişebilir. Ağır ataklar, özellikle tanı geç konulduğunda ölümcül seyredebilir. Kriz geliştiği anda tetikleyen anestetik madde hemen kesilmelidir. Hastaya vakit kaybetmeden, sarkoplazmik retikulumdan aşırı kalsiyum salınım eğilimini önlediği ya da inhibe ettiği düşünülen "dantrolen" uygulanmalıdır (118). Bu arada hasta, olası elektrolit bozuklukları, asidoz, kardiyak aritmiler ve böbrek yetersizliği açısından takip edilmelidir. Hasta atak sonrasında MH ve tetikleyicileri açısından bilgilendirilmelidir.

MH'nin patofizyolojisinde, çeşitli anestetikler ile tetiklenen kas hücresi sitoplazmasında aşırı kalsiyum birikmesine yol açan genetik bozukluklar rol oynar. Artmış sitozolik kalsiyum, kasta hiperaktivite ve hipermetabolizmayı tetikler. MH, çoğunlukla OD kalıtlıdır, ancak sporadik hastalar da vardır. Genetik bozukluğu saptanabilen hastaların büyük çoğunluğunda ryanodin reseptörü RYR1 geninde mutasyon bulunmuştur (119). MH ile allelik ve nadir bir konjenital miyopati olan santral kor miyopatisinde de MH eğilimi görülür. MH ile allelik ve nadir bir konjenital miyopati olan santral kor miyopatisinde de MH eğilimi görülür. Az sayıda ailede, CACNA1S ve SCN4A genlerinde MH ilişkili bozukluklar gösterilmiştir. Hastaların %50 kadarında ise MH ile ilişkili olduğu gösterilmiş genlerde bozukluk saptanmaz. OD kalıtım paterni göz önünde bulundurularak diğer aile bireyleri de MH konusunda uyarılmalıdır.

OTOİMMUN İNFLAMATUVAR MİYOZİT

İleri yaşta, subakut başlayan kas zaafı ve CK yüksekliğinin varlığında öncelikli olarak kazanılmış nedenler akla gelmelidir (120, 121). Bu yaş grubunda en sık kazanılmış miyopati nedenleri ilaçlar (özellikle ileri yaşta sık kullanılan statin grubu ilaçlar, kortikosteroidler, kolşisin) ve endokrinopatilerdir (hipo veya hipertiroidi, hipoparatiroidi, D vitamini eksikliği).

Hastanın ilaç kullanımı ayrıntılı sorgulanmalı ve öncelikli olarak endokrinopatiler dışlanmalıdır. Miyozitlerde tedavinin erken başlanması zaafın artmasını ve sekelin kalmasını azaltacağından, daha nadir de olsa mutlaka ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Özellikle son yıllarda miyozit ilişkili antikolların bulunması ile yeni sendromlar tanımlanmaya başlamış ve sınıflanma değişmeye başlamış olsa da bu bölümde hem dermatomyozit, polimiyozit, sporadik İBM gibi klasik sendromlar daha ayrıntılı tartışılacak, yeni tanımlanan anti-sentetaz sendromu ve otoimmün nekrotizan miyozit konusunda da bilgi verilecektir.

*Miyozit ilişkili en sık görülen otoantikolar: anti-Ro52, anti-PM-Scl, anti-Ku ve anti-U1RNP. *Hastaların %20-30 bilinen antikolar için negatif: Seronegatif miyozit

A. Polimiyozit(122): Polimiyozit, ileri yaşta, kadın hastalarda daha sık olmak üzere, subakut gelişen proksimal kas zaafı ve CK yüksekliği ile karakterizedir. Kas biyopsisinde sağlam liflerin çevresinde inflamatuvar hücrelerin varlığı ve MHC-1 pozitifliği tanı koydurucudur.

B. Dermatomyozit(123, 124): Klinik olarak polimiyozite benzer ancak kendine özgü cilt bulguları eşlik eder: Malar raş, heliotropik ödem, ekstremitelerin ekstansör yüzlerinde gözlenen Gottron papülleri, yaka ve şal belirtisi. Kas biyopsisinde perimiyozal inflamasyon ve perifasiküler atrofi görülmesi tanı koydurucudur. Dermatomyozit, kanser ile ilişkilidir. Bu hasta grubunda özellikle genitoüriner maligniteler ısrarla taranmalıdır.

C. Otoimmün nekrotizan miyozit (ONM)(125, 126): Simetrik, proksimal baskın kas zaafı, çok yüksek CK değerleri ve nekrozun ön planda olduğu, inflamasyonun minimal olduğu kas biyopsisi ile karakterizedir. Heterojen bir gruptur: anti-HMGCR51(127), anti-SRP(128, 129) ve oto-antikör-negatif ONM. Özellikle seronegatif ONM malignite ile ilişkilidir. Hastalarda statin maruziyeti sıklıkla ve öyküde mutlaka sorgulanmalıdır(130).

D. Sporadik İnklüzyon Cisimcikli Miyozit (s-IBM): Klasik olarak inflamatuvar miyopatiler altında incelenirse de, diğer miyozitler ile önemli farklar taşır(131, 132).

- Başlangıç yaşı ileri
- Erkeklerde daha sık
- Distal baskın zaaf
- En sık tutulan kas kuadriseps femoris kası ve parmak fleksörleri
- Asimetrik olabilir
- Yavaş ilerleyici zaaf
- İmmüsupresif tedaviye iyi cevap vermez(133).

Serum CK değeri yüksektir, iğne EMG'de miyojen değişikliklerin yanında nörojenik değişiklikler de gözlenebilir. Kas biyopsisinde, miyopatik değişikliklerin yanında polimiyozite benzer değişiklikler, non-nekrotik lifler çevresinde endomiyozal inflamasyon, kırmızı çerçevesi vakouller ve elektron mikroskopisinde intrasellüler amyloid depolanması veya 15-18 nm filamentler görülebilir.

E. Anti-sentetaz sendromu (ASS): Anti-sentetaz otoantikollarının görüldüğü, miyozitler altında sınıflansa da aslında birden çok sistemi tutan bir hastalıktır(134). Bazen miyozit eşlik etmeden görülebilir. İntertisiyel akciğer hastalığı sıklıkla ve ilerleyici seyreder. Ayrıca inflamatuvar artrit, işçi eli görünümü ve Raynaud fenomeni de eşlik edebilir.

KAYNAKLAR

1. Walton JN, Nattrass FJ. On the classification, natural history and treatment of the myopathies. *Brain : a journal of neurology.* 1954;77(2):169-231.
2. Franzini-Armstrong AGEaC. *Myology, Basic and Clinical.* 3rd Edition ed. Franzini-Armstrong AGEaC, editor. New York: McGraw-Hill; 2004.
3. Bushby K. Report on the 12th ENMC sponsored international workshop--the "limb-girdle" muscular dystrophies. *Neuromuscular disorders : NMD.* 1992;2(1):3-5.
4. Mah JK, Korngut L, Fiest KM, Dykeman J, Day LJ, Pringsheim T, et al. A Systematic Review and Meta-analysis on the Epidemiology of the Muscular Dystrophies. *Can J Neurol Sci.* 2016;43(1):163-77.
5. Pegoraro E, Hoffman EP. Limb-Girdle Muscular Dystrophy Overview. 1993.
6. Hack AA, Groh ME, McNally EM. Sarcoglycans in muscular dystrophy. *Microsc Res Tech.* 2000;48(3-4):167-80.
7. Herrmann R, Straub V, Blank M, Kutzick C, Franke N, Jacob EN, et al. Dissociation of the dystroglycan complex in caveolin-3-deficient limb girdle muscular dystrophy. *Human molecular genetics.* 2000;9(15):2335-40.
8. Defour A, Van der Meulen JH, Bhat R, Bigot A, Bashir R, Nagaraju K, et al. Dysferlin regulates cell membrane repair by facilitating injury-triggered acid sphingomyelinase secretion. *Cell Death Dis.* 2014;5:e1306.
9. Lo HP, Cooper ST, Evesson FJ, Seto JT, Chiotis M, Tay V, et al. Limb-girdle muscular dystrophy: diagnostic evaluation, frequency and

- clues to pathogenesis. *Neuromuscular disorders* : NMD. 2008;18(1):34-44.
10. Guglieri M, Magri F, D'Angelo MG, Prella A, Morandi L, Rodolico C, et al. Clinical, molecular, and protein correlations in a large sample of genetically diagnosed Italian limb girdle muscular dystrophy patients. *Human mutation*. 2008;29(2):258-66.
 11. Murphy AP, Straub V. The Classification, Natural History and Treatment of the Limb Girdle Muscular Dystrophies. *Journal of neuromuscular diseases*. 2015;2(s2):S7-S19.
 12. Iyadurai SJ, Kissel JT. The Limb-Girdle Muscular Dystrophies and the Dystrophinopathies. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2016;22(6, Muscle and Neuromuscular Junction Disorders):1954-77.
 13. Darras BT, Miller DT, Urion DK. Dystrophinopathies. 1993.
 14. Bello L, Morgenroth LP, Gordish-Dressman H, Hoffman EP, McDonald CM, Cirak S. DMD genotypes and loss of ambulation in the CINRG Duchenne Natural History Study. *Neurology*. 2016;87(4):401-9.
 15. Nigro G, Comi LI, Politano L, Bain RJ. The incidence and evolution of cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy. *International journal of cardiology*. 1990;26(3):271-7.
 16. Zatz M, Rapaport D, Vainzof M, Passos-Bueno MR, Bortolini ER, Pavanello Rde C, et al. Serum creatine-kinase (CK) and pyruvate-kinase (PK) activities in Duchenne (DMD) as compared with Becker (BMD) muscular dystrophy. *Journal of the neurological sciences*. 1991;102(2):190-6.
 17. Hoffman EP, Fischbeck KH, Brown RH, Johnson M, Medori R, Loike JD, et al. Characterization of dystrophin in muscle-biopsy specimens from patients with Duchenne's or Becker's muscular dystrophy. *The New England journal of medicine*. 1988;318(21):1363-8.
 18. Koenig M, Beggs AH, Moyer M, Scherpf S, Heindrich K, Bettecken T, et al. The molecular basis for Duchenne versus Becker muscular dystrophy: correlation of severity with type of deletion. *American journal of human genetics*. 1989;45(4):498-506.
 19. Yazaki M, Yoshida K, Nakamura A, Koyama J, Nanba T, Ohori N, et al. Clinical characteristics of aged Becker muscular dystrophy patients with onset after 30 years. *European neurology*. 1999;42(3):145-9.
 20. Deymeier F, Serdaroglu P, Poda M, Gulsen-Parman Y, Ozcelik T, Ozdemir C. Segmental distribution of muscle weakness in SMA III: implications for deterioration in muscle strength with time. *Neuromuscular disorders* : NMD. 1997;7(8):521-8.
 21. Cox GF, Kunkel LM. Dystrophies and heart disease. *Curr Opin Cardiol*. 1997;12(3):329-43.
 22. Connuck DM, Sleeper LA, Colan SD, Cox GF, Towbin JA, Lowe AM, et al. Characteristics and outcomes of cardiomyopathy in children with Duchenne or Becker muscular dystrophy: a comparative study from the Pediatric Cardiomyopathy Registry. *Am Heart J*. 2008;155(6):998-1005.
 23. Soltanzadeh P, Friez MJ, Dunn D, von Niederhausern A, Gurvich OL, Swoboda KJ, et al. Clinical and genetic characterization of manifesting carriers of DMD mutations. *Neuromuscular disorders* : NMD. 2010;20(8):499-504.
 24. Hoogerwaard EM, van der Wouw PA, Wilde AA, Bakker E, Ippel PF, Oosterwijk JC, et al. Cardiac involvement in carriers of Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Neuromuscular disorders* : NMD. 1999;9(5):347-51.
 25. Roberts RG, Bobrow M, Bentley DR. Point mutations in the dystrophin gene. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1992;89(6):2331-5.
 26. Bladen CL, Salgado D, Monges S, Foncuberta ME, Kekou K, Kosma K, et al. The TREAT-NMD DMD Global Database: analysis of more than 7,000 Duchenne muscular dystrophy mutations. *Human mutation*. 2015;36(4):395-402.
 27. Gatta V, Scarciolla O, Gaspari AR, Palka C, De Angelis MV, Di Muzio A, et al. Identification of deletions and duplications of the DMD gene in affected males and carrier females by multiple ligation probe amplification (MLPA). *Human genetics*. 2005;117(1):92-8.
 28. Okubo M, Minami N, Goto K, Goto Y, Noguchi S, Mitsuhashi S, et al. Genetic diagnosis of Duchenne/Becker muscular dystrophy using next-generation sequencing: validation analysis of DMD mutations. *Journal of human genetics*. 2016;61(6):483-9.
 29. Dent KM, Dunn DM, von Niederhausern AC, Aoyagi AT, Kerr L, Bromberg MB, et al. Improved molecular diagnosis of dystrophinopathies in an unselected clinical cohort. *Am J Med Genet A*. 2005;134(3):295-8.
 30. Mendell JR, Moxley RT, Griggs RC, Brooke MH, Fenichel GM, Miller JP, et al. Randomized, double-blind six-month trial of prednisone in Duchenne's muscular dystrophy. *The New England journal of medicine*. 1989;320(24):1592-7.
 31. Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, Case LE, Clemens PR, Cripe L, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. *The Lancet Neurology*. 2010;9(1):77-93.
 32. Robinson-Hamm JN, Gersbach CA. Gene therapies that restore dystrophin expression for the treatment of Duchenne muscular dystrophy. *Human genetics*. 2016;135(9):1029-40.
 33. Bushby K, Finkel R, Wong B, Barohn R, Campbell C, Comi GP, et al. Ataluren treatment of patients with nonsense mutation dystrophinopathy. *Muscle & nerve*. 2014;50(4):477-87.
 34. Johnsen SD. Prednisone therapy in Becker's muscular dystrophy. *Journal of child neurology*. 2001;16(11):870-1.
 35. Angelini C, Peterle E. Old and new therapeutic developments in steroid treatment in Duchenne muscular dystrophy. *Acta myologica : myopathies and cardiomyopathies : official journal of the Mediterranean Society of Myology*. 2012;31(1):9-15.
 36. Sarkozy A, Deschauer M, Carlier RY, Schrank B, Seeger J, Walter MC, et al. Muscle MRI findings in limb girdle muscular dystrophy type 2L. *Neuromuscular disorders* : NMD. 2012;22 Suppl 2:S122-9.
 37. Witting N, Duno M, Petri H, Krag T, Bundgaard H, Kober L, et al. Anoctamin 5 muscular dystrophy in Denmark: prevalence, genotypes, phenotypes, cardiac findings, and muscle protein expression. *Journal of neurology*. 2013;260(8):2084-93.
 38. Vissing J. Limb girdle muscular dystrophies: classification, clinical spectrum and emerging therapies. *Current opinion in neurology*. 2016;29(5):635-41.
 39. Mercuri E, Pichiecchio A, Allsop J, Messina S, Pane M, Muntoni F. Muscle MRI in inherited neuromuscular disorders: past, present, and future. *J Magn Reson Imaging*. 2007;25(2):433-40.
 40. Ankala A, da Silva C, Gualandi F, Ferlini A, Bean LJ, Collins C, et al. A comprehensive genomic approach for neuromuscular diseases gives a high diagnostic yield. *Annals of neurology*. 2015;77(2):206-14.
 41. Ghaoui R, Cooper ST, Lek M, Jones K, Corbett A, Reddel SW, et al. Use of Whole-Exome Sequencing for Diagnosis of Limb-Girdle Muscular Dystrophy: Outcomes and Lessons Learned. *JAMA neurology*. 2015;72(12):1424-32.
 42. Narayanaswami P, Carter G, David W, Weiss M, Amato AA. Evidence-based guideline summary: Diagnosis and treatment of limb-girdle and distal dystrophies: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Issues Review Panel of the American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine. *Neurology*. 2015;84(16):1720-1.
 43. Mendell JR, Rodino-Klapac LR, Rosales XQ, Coley BD, Galloway G, Lewis S, et al. Sustained alpha-sarcoglycan gene expression after gene transfer in limb-girdle muscular dystrophy, type 2D. *Annals of neurology*. 2010;68(5):629-38.
 44. Grose WE, Clark KR, Griffin D, Malik V, Shontz KM, Montgomery CL, et al. Homologous recombination mediates functional recovery of dysferlin deficiency following AAV5 gene transfer. *PLoS one*. 2012;7(6):e39233.
 45. Thompson R, Straub V. Limb-girdle muscular dystrophies - international collaborations for translational research. *Nat Rev Neurol*. 2016;12(5):294-309.
 46. Theadom A, Rodrigues M, Roxburgh R, Balalla S, Higgins C, Bhattacharjee R, et al. Prevalence of muscular dystrophies: a systematic literature review. *Neuroepidemiology*. 2014;43(3-4):259-68.
 47. Brook JD, McCurrach ME, Harley HG, Buckler AJ, Church D, Aburatani H, et al. Molecular basis of myotonic dystrophy: expansion of a trinucleotide (CTG) repeat at the 3' end of a transcript encoding a protein kinase family member. *Cell*. 1992;69(2):385.
 48. Bird TD. Myotonic Dystrophy Type 1. 1993.
 49. Wojtkowiak-Szlachcic A, Taylor K, Stepniak-Konieczna E, Sznajder LJ, Mykowska A, Sroka J, et al. Short antisense-locked nucleic acids (all-

- LNAs correct alternative splicing abnormalities in myotonic dystrophy. *Nucleic Acids Res.* 2015;43(6):3318-31.
50. New nomenclature and DNA testing guidelines for myotonic dystrophy type 1 (DM1). The International Myotonic Dystrophy Consortium (IDMC). *Neurology.* 2000;54(6):1218-21.
 51. Martorell L, Monckton DG, Sanchez A, Lopez De Munain A, Baiget M. Frequency and stability of the myotonic dystrophy type 1 pre-mutation. *Neurology.* 2001;56(3):328-35.
 52. Turner C, Hilton-Jones D. The myotonic dystrophies: diagnosis and management. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry.* 2010;81(4):358-67.
 53. Breton R, Mathieu J. Usefulness of clinical and electrocardiographic data for predicting adverse cardiac events in patients with myotonic dystrophy. *Can J Cardiol.* 2009;25(2):e23-7.
 54. Groh WJ, Groh MR, Saha C, Kincaid JC, Simmons Z, Ciafaloni E, et al. Electrocardiographic abnormalities and sudden death in myotonic dystrophy type 1. *The New England journal of medicine.* 2008;358(25):2688-97.
 55. Rubinsztein JS, Rubinsztein DC, Goodburn S, Holland AJ. Apathy and hypersomnia are common features of myotonic dystrophy. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry.* 1998;64(4):510-5.
 56. Howard RS, Wiles CM, Hirsch NP, Spencer GT. Respiratory involvement in primary muscle disorders: assessment and management. *Q J Med.* 1993;86(3):175-89.
 57. Modoni A, Silvestri G, Pomponi MG, Mangiola F, Tonali PA, Marra C. Characterization of the pattern of cognitive impairment in myotonic dystrophy type 1. *Archives of neurology.* 2004;61(12):1943-7.
 58. Delaporte C. Personality patterns in patients with myotonic dystrophy. *Archives of neurology.* 1998;55(5):635-40.
 59. Garrott HM, Walland MJ, O'Day J. Recurrent posterior capsular opacification and capsulorhexis contracture after cataract surgery in myotonic dystrophy. *Clin Exp Ophthalmol.* 2004;32(6):653-5.
 60. Ronnblom A, Forsberg H, Danielsson A. Gastrointestinal symptoms in myotonic dystrophy. *Scand J Gastroenterol.* 1996;31(7):654-7.
 61. Muntoni F, Wood MJ. Targeting RNA to treat neuromuscular disease. *Nat Rev Drug Discov.* 2011;10(8):621-37.
 62. Klein AF, Dastidar S, Furling D, Chuah MK. Therapeutic Approaches for Dominant Muscle Diseases: Highlight on Myotonic Dystrophy. *Curr Gene Ther.* 2015;15(4):329-37.
 63. Arsenault ME, Prevost C, Lescault A, Laberge C, Puymirat J, Mathieu J. Clinical characteristics of myotonic dystrophy type 1 patients with small CTG expansions. *Neurology.* 2006;66(8):1248-50.
 64. Rakocevic-Stojanovic V, Savic D, Pavlovic S, Lavrnjic D, Stevic Z, Basta I, et al. Intergenerational changes of CTG repeat depending on the sex of the transmitting parent in myotonic dystrophy type 1. *Eur J Neurol.* 2005;12(3):236-7.
 65. Spranger M, Janssen B, Rating D, Spranger S (Disease picture of myotonic muscular dystrophy in patients with large CTG triplet expansion]. *Der Nervenarzt.* 1999;70(2):131-5.
 66. Sansone VA. The Dystrophic and Nondystrophic Myotonias. *Continuum (Minneapolis Minn).* 2016;22(6, Muscle and Neuromuscular Junction Disorders):1889-915.
 67. Day JW, Ricker K, Jacobsen JF, Rasmussen LJ, Dick KA, Kress W, et al. Myotonic dystrophy type 2: molecular, diagnostic and clinical spectrum. *Neurology.* 2003;60(4):657-64.
 68. Merlini L, Sabatelli P, Columbaro M, Bonifazi E, Pisani V, Massa R, et al. Hyper-CK-emia as the sole manifestation of myotonic dystrophy type 2. *Muscle & nerve.* 2005;31(6):764-7.
 69. Schoser BG, Schneider-Gold C, Kress W, Goebel HH, Reilich P, Koch MC, et al. Muscle pathology in 57 patients with myotonic dystrophy type 2. *Muscle & nerve.* 2004;29(2):275-81.
 70. Liquori CL, Ricker K, Moseley ML, Jacobsen JF, Kress W, Naylor SL, et al. Myotonic dystrophy type 2 caused by a CCTG expansion in intron 1 of ZNF9. *Science.* 2001;293(5531):864-7.
 71. Tawil R. Facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Neurotherapeutics: the journal of the American Society for Experimental Neurotherapeutics.* 2008;5(4):601-6.
 72. Statland JM, Tawil R. Facioscapulohumeral Muscular Dystrophy. *Continuum (Minneapolis Minn).* 2016;22(6, Muscle and Neuromuscular Junction Disorders):1916-31.
 73. Zatz M, Marie SK, Cerqueira A, Vainzof M, Pavanello RC, Passos-Bueno MR. The facioscapulohumeral muscular dystrophy (FSHD1) gene affects males more severely and more frequently than females. *Am J Med Genet.* 1998;77(2):155-61.
 74. Lemmers R, Miller DG, van der Maarel SM. Facioscapulohumeral Muscular Dystrophy. 1993.
 75. van der Kooij AJ, Visser MC, Rosenberg N, van den Berg-Vos R, Wokke JH, Bakker E, et al. Extension of the clinical range of facioscapulohumeral dystrophy: report of six cases. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry.* 2000;69(1):114-6.
 76. Laforet P, de Toma C, Eymard B, Becane HM, Jeanpierre M, Fardeau M, et al. Cardiac involvement in genetically confirmed facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Neurology.* 1998;51(5):1454-6.
 77. Brouwer OF, Padberg GW, Ruys CJ, Brand R, de Laat JA, Grote JJ. Hearing loss in facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Neurology.* 1991;41(12):1878-81.
 78. Trollet C, Gidaro T, Klein P, Perie S, Butler-Browne G, Lacau St Guily J. Oculopharyngeal Muscular Dystrophy. 1993.
 79. Brais B. Oculopharyngeal muscular dystrophy. *Handb Clin Neurol.* 2011;101:181-92.
 80. Coquet M, Vital C, Julien J. Presence of inclusion body myositis-like filaments in oculopharyngeal muscular dystrophy. Ultrastructural study of 10 cases. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 1990;16(5):393-400.
 81. Yunisova G, Ceylaner S, Oflazer P, Deymeer F, Parman YG, Durmus H. Clinical and genetic characteristics of Emery-Dreifuss muscular dystrophy patients from Turkey: 30 years longitudinal follow-up study. *Neuromuscular disorders: NMD.* 2022.
 82. Bertini E, D'Amico A, Gualandi F, Petrini S. Congenital muscular dystrophies: a brief review. *Seminars in pediatric neurology.* 2011;18(4):277-88.
 83. Johnson K, Bertoli M, Phillips L, Topf A, Van den Bergh P, Vissing J, et al. Detection of variants in dystroglycanopathy-associated genes through the application of targeted whole-exome sequencing analysis to a large cohort of patients with unexplained limb-girdle muscle weakness. *Skeletal muscle.* 2018;8(1):23.
 84. Foley AR, Mohassel P, Donkervoort S, Bolduc V, Bonnemann CG. Collagen VI-Related Dystrophies. In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, et al., editors. *GeneReviews(R).* Seattle (WA)1993.
 85. Brockington M, Sewry CA, Herrmann R, Naom I, Dearlove A, Rhodes M, et al. Assignment of a form of congenital muscular dystrophy with secondary merosin deficiency to chromosome 1q42. *American journal of human genetics.* 2000;66(2):428-35.
 86. Mercuri E, Sewry CA, Brown SC, Brockington M, Jungbluth H, DeVile C, et al. Congenital muscular dystrophy with secondary merosin deficiency and normal brain MRI: a novel entity? *Neuropediatrics.* 2000;31(4):186-9.
 87. Cassandrini D, Trovato R, Rubegni A, Lenzi S, Fiorillo C, Baldacci J, et al. Congenital myopathies: clinical phenotypes and new diagnostic tools. *Italian journal of pediatrics.* 2017;43(1):101.
 88. Claeyss KG. Congenital myopathies: an update. *Developmental medicine and child neurology.* 2020;62(3):297-302.
 89. Colombo I, Scoto M, Manzur AY, Robb SA, Maggi L, Gowda V, et al. Congenital myopathies: Natural history of a large pediatric cohort. *Neurology.* 2015;84(1):28-35.
 90. Maggi L, Scoto M, Cirak S, Robb SA, Klein A, Lillis S, et al. Congenital myopathies—clinical features and frequency of individual subtypes diagnosed over a 5-year period in the United Kingdom. *Neuromuscular disorders: NMD.* 2013;23(3):195-205.
 91. Fusto A, Cassandrini D, Fiorillo C, Codemo V, Astrea G, D'Amico A, et al. Expanding the clinical-pathological and genetic spectrum of RYR1-related congenital myopathies with cores and minicores: an Italian population study. *Acta neuropathologica communications.* 2022;10(1):54.
 92. DiMauro S, Spiegel R. Progress and problems in muscle glycogenoses. *Acta myologica: myopathies and cardiomyopathies: official journal of the Mediterranean Society of Myology.* 2011;30(2):96-102.
 93. Darras BT, Friedman NR. Metabolic myopathies: a clinical approach; part I. *Pediatric neurology.* 2000;22(2):87-97.

94. Darras BT, Friedman NR. Metabolic myopathies: a clinical approach; part II. *Pediatric neurology*. 2000;22(3):171-81.
95. Eymard B, Laforet P (Metabolic myopathies in adulthood. Features and clues for diagnosis]. *La Revue de medecine interne*. 2001;22 Suppl 3:328s-37s.
96. Taivassalo T, Jensen TD, Kennaway N, DiMauro S, Vissing J, Haller RG. The spectrum of exercise tolerance in mitochondrial myopathies: a study of 40 patients. *Brain : a journal of neurology*. 2003;126(Pt 2):413-23.
97. DiMauro S, Schon EA. Mitochondrial disorders in the nervous system. *Annual review of neuroscience*. 2008;31:91-123.
98. Berardo A, DiMauro S, Hirano M. A diagnostic algorithm for metabolic myopathies. *Current neurology and neuroscience reports*. 2010;10(2):118-26.
99. Bruno C, DiMauro S. Lipid storage myopathies. *Current opinion in neurology*. 2008;21(5):601-6.
100. Herman J, Nadler HL. Recurrent myoglobinuria and muscle carnitine palmitoyltransferase deficiency. *The Journal of pediatrics*. 1977;91(2):247-50.
101. Longo N, Amat di San Filippo C, Pasquali M. Disorders of carnitine transport and the carnitine cycle. *American journal of medical genetics Part C, Seminars in medical genetics*. 2006;142C(2):77-85.
102. DiMauro S, DiMauro PM. Muscle carnitine palmitoyltransferase deficiency and myoglobinuria. *Science*. 1973;182(4115):929-31.
103. Lim JA, Li L, Raben N. Pompe disease: from pathophysiology to therapy and back again. *Frontiers in aging neuroscience*. 2014;6:177.
104. Cho A, Kim SJ, Lim BC, Hwang H, Park JD, Kim GB, et al. Infantile Pompe disease: clinical and genetic characteristics with an experience of enzyme replacement therapy. *Journal of child neurology*. 2012;27(3):319-24.
105. Gokyigit MC, Ekmekci H, Durmus H, Karli N, Koseoglu E, Aysal F, et al. A database for screening and registering late onset Pompe disease in Turkey. *Neuromuscular disorders : NMD*. 2018;28(3):262-7.
106. Preisler N, Lukacs Z, Vinge L, Madsen KL, Husu E, Hansen RS, et al. Late-onset Pompe disease is prevalent in unclassified limb-girdle muscular dystrophies. *Molecular genetics and metabolism*. 2013;110(3):287-9.
107. Mellies U, Stehling F, Dohna-Schwake C, Ragette R, Teschler H, Voit T. Respiratory failure in Pompe disease: treatment with noninvasive ventilation. *Neurology*. 2005;64(8):1465-7.
108. Shah NM, Sharma L, Ganeshamoorthy S, Kaltsakas G. Respiratory failure and sleep-disordered breathing in late-onset Pompe disease: a narrative review. *Journal of thoracic disease*. 2020;12(Suppl 2):S235-S47.
109. Sixel BS, Silva LD, Cavalcanti NC, Penque GM, Lisboa S, Horovitz DD, et al. Respiratory manifestations in late-onset Pompe disease: a case series conducted in Brazil. *Jornal brasileiro de pneumologia : publicacao oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia*. 2017;43(1):54-9.
110. Korlimarla A, Lim JA, McIntosh P, Zimmerman K, Sun BD, Kishnani PS. New Insights into Gastrointestinal Involvement in Late-Onset Pompe Disease: Lessons Learned from Bench and Bedside. *Journal of clinical medicine*. 2021;10(15).
111. Korlimarla A, Lim JA, Kishnani PS, Sun B. An emerging phenotype of central nervous system involvement in Pompe disease: from bench to bedside and beyond. *Annals of translational medicine*. 2019;7(13):289.
112. Golan L, Goker-Alpan O, Holida M, Kantola I, Klopotoski M, Kuusisto J, et al. Evaluation of the efficacy and safety of three dosing regimens of agalsidase alfa enzyme replacement therapy in adults with Fabry disease. *Drug design, development and therapy*. 2015;9:3435-44.
113. Stepien KM, Hendriksz CJ, Roberts M, Sharma R. Observational clinical study of 22 adult-onset Pompe disease patients undergoing enzyme replacement therapy over 5years. *Molecular genetics and metabolism*. 2016;117(4):413-8.
114. Schoser B, Stewart A, Kanters S, Hamed A, Jansen J, Chan K, et al. Survival and long-term outcomes in late-onset Pompe disease following aglucosidase alfa treatment: a systematic review and meta-analysis. *Journal of neurology*. 2017;264(4):621-30.
115. Lim JA, Yi H, Gao F, Raben N, Kishnani PS, Sun B. Intravenous Injection of an AAV-PHPB Vector Encoding Human Acid alpha-Glucosidase Rescues Both Muscle and CNS Defects in Murine Pompe Disease. *Molecular therapy Methods & clinical development*. 2019;12:233-45.
116. Rosenberg H, Pollock N, Schiemann A, Bulger T, Stowell K. Malignant hyperthermia: a review. *Orphanet journal of rare diseases*. 2015;10:93.
117. Pinyavat T, Rosenberg H, Lang BH, Wong CA, Riazi S, Brady JE, et al. Accuracy of malignant hyperthermia diagnoses in hospital discharge records. *Anesthesiology*. 2015;122(1):55-63.
118. Kobayashi S, Yano M, Suetomi T, Ono M, Tateishi H, Mochizuki M, et al. Dantrolene, a therapeutic agent for malignant hyperthermia, markedly improves the function of failing cardiomyocytes by stabilizing interdomain interactions within the ryanodine receptor. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;53(21):1993-2005.
119. Wu S, Ibarra MC, Malicdan MC, Murayama K, Ichihara Y, Kikuchi H, et al. Central core disease is due to RYR1 mutations in more than 90% of patients. *Brain : a journal of neurology*. 2006;129(Pt 6):1470-80.
120. Lundberg IE, Fujimoto M, Vencovsky J, Aggarwal R, Holmqvist M, Christopher-Stine L, et al. Idiopathic inflammatory myopathies. *Nature reviews Disease primers*. 2021;7(1):86.
121. Leclair V, Lundberg IE. New Myositis Classification Criteria-What We Have Learned Since Bohan and Peter. *Current rheumatology reports*. 2018;20(4):18.
122. Lundberg IE, de Visser M, Werth VP. Classification of myositis. *Nature reviews Rheumatology*. 2018;14(5):269-78.
123. Cobos GA, Femia A, Vleugels RA. Dermatomyositis: An Update on Diagnosis and Treatment. *American journal of clinical dermatology*. 2020;21(3):339-53.
124. Yang SH, Chang C, Lian ZX. Polymyositis and dermatomyositis - challenges in diagnosis and management. *Journal of translational autoimmunity*. 2019;2:100018.
125. Kassardjian CD, Lennon VA, Alfugham NB, Mahler M, Milone M. Clinical Features and Treatment Outcomes of Necrotizing Autoimmune Myopathy. *JAMA neurology*. 2015;72(9):996-1003.
126. Liang C, Needham M. Necrotizing autoimmune myopathy. *Current opinion in rheumatology*. 2011;23(6):612-9.
127. Basharat P, Lahouti AH, Paik JJ, Albayda J, Pinal-Fernandez I, Bichile T, et al. Statin-Induced Anti-HMGCR-Associated Myopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;68(2):234-5.
128. Zhao Y, Zhang W, Liu Y, Wang Z, Yuan Y. Factors associated with refractory autoimmune necrotizing myopathy with anti-signal recognition particle antibodies. *Orphanet journal of rare diseases*. 2020;15(1):181.
129. Zhao Y, Liu X, Zhang W, Yuan Y. Childhood autoimmune necrotizing myopathy with anti-signal recognition particle antibodies. *Muscle & nerve*. 2017;56(6):1181-7.
130. Meyer A, Troyanov Y, Drouin J, Oligny-Longpre G, Landon-Cardinal O, Hoa S, et al. Statin-induced anti-HMGCR myopathy: successful therapeutic strategies for corticosteroid-free remission in 55 patients. *Arthritis research & therapy*. 2020;22(1):5.
131. Amato AA, Barohn RJ. Inclusion body myositis: old and new concepts. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2009;80(11):1186-93.
132. Lahouti AH, Amato AA, Christopher-Stine L. Inclusion body myositis: update. *Current opinion in rheumatology*. 2014;26(6):690-6.
133. Barohn RJ, Amato AA, Sahenk Z, Kissel JT, Mendell JR. Inclusion body myositis: explanation for poor response to immunosuppressive therapy. *Neurology*. 1995;45(7):1302-4.
134. Witt LJ, Curran JJ, Strek ME. The Diagnosis and Treatment of Antisynthetase Syndrome. *Clinical pulmonary medicine*. 2016;23(5):218-26.

İPUCU TABLOLARI

Tablo A. Oküler bulguların ön planda olduğu miyopatiler:

- Her yaşta: Mitokondriyal miyopatiler
- Bebeklik-Çocukluk çağı: Konjenital miyopatiler
- Genç erişkin: Miyotonik distrofi, okülofaringodistal miyopati
- >50 yaş: Okülofaringeal müsküler distrofi

*Konjenital miyastenik sendromları (KMS) ayırıcı tanıda düşün, bazı KMS'lerde yüksek CK ve miyopatik EMG görülebilir!

Tablo B. Ön planda distal zaaf ile seyreden miyopatiler

- Miyotonik distrofi tip 1 (Yüz tutulumu!)
- Miyoshi miyopatisi (ANO5 ya da Disferlinopati- parmak ucunda yürüyemem, düz baldır, çok yüksek CK!)
- Miyofibriler miyopatiler (Tipik kas biyopsisi!)
- Herediter inkluzyon cisimcikli miyopati (Kuadriseps iyi korunmuş!)
- Bazı konjenital miyopatiler (Nemalin rod)
- Okülofaringodistal miyopati (Tipik yüz tutulumu)
- FSHD (Tipik yüz tutulumu, asimmetrik, tibialis anterior zaafi)
- Udd, Welander gibi nadir pür distal miyopatiler

Tablo C. Asimetrik kas zaafi ile seyreden miyopatiler

- Fasyoskapulohumoral distrofi
- Anoctomin 5 ile ilişkili LGMD
- Inkluzyon cisimcikli miyozit
- Manifest distrofinopati taşıyıcıları

Tablo D. Erken dönemde solunum tutulumunun ön planda olduğu miyopatiler

- Erişkin Pompe hastalığı (Hastalık solunum tutulumu ile başlayabilir)
- Miyotonik distrofi tip 1 (Santral hipoventilasyon da eşlik eder)
- Okülofaringodistal miyopati
- İnflamatuvar miyopatiler
- Konjenital miyopatiler (Nemalin rod, santral kor gibi)
- Miyofibriler miyopatiler (Desminopati, αβ kristalin gibi)
- Erken solunum tutulumu ile giden distal miyopati

Tablo E. Kardiyak tutulumun belirgin olduğu miyopatiler**Kardiyomiyopatiye neden olan miyopatiler**

- Distrofinopatiler
- Glikojen depo hastalıkları (İnfanıl Pompe, Debrancher Enzim Eksikliği, Branching Enzim eksikliği) Geç başlangıçlı Pompe'de kardiyomiyopati görülmez!
- Desminopatiler
- LGMD2I (FKRP ilişkili)
- Bazı konjenital miyopatiler (Nemalin rod, miyozin ile ilişkili)
- Karnitin eksiklikleri
- Mitokondriyal sitopatiler
- Alkolik miyopati
- Amiloid miyopati

Kardiyak aritmi ile seyreden miyopatiler

- Emery-Dreifuss müsküler distrofi (erken kontraktür gördüğünde düşün!)
- Miyotonik distrofi tip 1
- Mitokondriyal sitopatiler
- Yağ oksidasyon defektleri
- İnflamatuvar miyopatiler

Tablo F. Miyozit spesifik ve miyozit ilişkili oto-antikörler(120)

Oto-antikör	Hedef Antijen	İlişkili Klinik
Miyozit spesifik		
Anti-Jo1	Histidyl-tRNA synthetase	ASS
Anti-Ha/YRS	Tyrosyl-tRNA synthetase	ASS
Anti-Zo	Phenylalanyl-tRNA synthetase	ASS
Anti-EJ	Glycyl-tRNA synthetase	ASS
Anti-PL-7	Threonyl-tRNA synthetase	ASS
Anti-OJ	Isoleucyl-tRNA synthetase	ASS
Anti-KS	Asparaginyl-tRNA synthetase	ASS, sıklıkla izole interstisyel Akciğer hastalığı, artrit
Anti-PL-12	Alanyl-tRNA synthetase	ASS
Anti-Mi-2	Nucleosome remodelling deacetylase complex	Klasik DM
Anti-TIF1	Transcriptional intermediary factor 1	Sadece DM, sıklıkla kanser ile ilişkili (40–75%), ağır hastalık
Anti-MDA5	Melanoma differentiation-associated protein 5	Miyozitsiz DM ya da miyozit çok hafif, ağır cilt bulguları
Anti-SAE	Small ubiquitin-like modifier activating enzyme	Önce klasik cilt bulguları ardından miyozit, yutma güçlüğü, kanser ile ilişkili olabilir
Anti-NXP2	Nuclear matrix protein 2	DM, kalsinozis, erişkinde artmış kanser riski
Anti-SRP	Signal recognition particle	ONM, akut başlangıçlı, ağır seyirli nekrotik, tedaviye dirençli
Anti-HMGCR	3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA reductase	ONM, statin ile ilişki olabilir
Anti-FHL1a	Four and a half LIM domains 1	Ağır kas zaafı
Miyozit ilişkili		
Anti-PM-Scl	Human exosome protein complex	PM, DM, skleroderma ile overlap
Anti-U1RNP	U1 small nuclear RNP	MCTD
Anti-Ku	Regulatory subunit of DNA-dependent protein kinase	Skleroderma ile overlap, interstisyel akciğer hastalığı
Anti-RuvBL1 and anti-RuvBL2a	Nuclear proteins RuvBL1/2	Skleroderma ile overlap
Anti-Ro (52, 60)	TRIM21, ring-shaped protein binding Y RNAs	Ağır interstisyel Akciğer hastalığı
Anti-cN-1A	Cytosolic 5'-nucleotidase 1A	IBM, pSS, SLE
ASS: anitsentetaz sendromu, DM: dermatomiyozit, ONM: otoimmün nekrotizan miyozit, PM: polimiyozit, MCTD: mikst kollajen doku hastalığı, pSS: primer Sjögren hastalığı		



Nöropatiler

Prof. Dr. A. Esra Gürsoy

Periferik nöropatiler en sık nörolojik hastalıklardan biridir. Prevalansı tüm yaş gruplarında %1-2,5, ileri yaşlarda ise %7-8 civarındadır, 65 yaş üzerinde bu oranın arttığı bilinmektedir (1). Periferik nöropatiler engelliliğe ve yaşam kalitesinde bozulmaya yol açabilen nörolojik hastalıklardan biri olarak önemli bir sağlık problemidir. Periferik nöropatileri değerlendirirken en önemli unsur tedavi edilebilir bir nedene bağlı olup olmadığının hızlıca anlaşılmasıdır. Polinöropati yaklaşık 10 hastadan birinde otoimmün nedenlere bağlıdır ve uygun tedavi ile düzelme şansı vardır (2). Aynı zamanda toksik, infeksiyöz, nutrisyonel ve paraneoplastik nöropatilerin doğru tanısı ile tedavi olasılıkları artar. Son yıllarda herediter nöropatilerin bir kısmında da tedavi seçeneklerinin gelişmesi periferik nöropatlere nörologların doğru yaklaşımını daha önemli hale getirmiştir.

Periferik sinirler duysal, motor ve otonomik işlevlere sahiptirler. Motor sinirleri oluşturan, omurilik ön boynuzunda yerleşmiş alt motor nöronların aksonları ön kökten omuriliğe terk ederler ve nöromüsküler kavşakta son bulurlar. Periferik duysal aksonların hücre gövdeleri ise omuriliğin dışında, interventrebral foramende yerleşimli arka kök ganglionu içindedir. Buradaki pseudo bipolar duysal nöronların periferik uzantıları periferik sinir içinde yer alırken santral uzantıları arka kök yoluyla omuriliğe girerler. Ön ve arka kökün birleşmesi ile spinal sinir adı verilen yapı oluşur. Spinal sinirler ise arka ve ön dallara ayrılırlar. Arka dal paraspinal bölgeyi innerve eder, duysal ve motor işlevlere sahiptir. Ön dal ise pleksus yapılarına katılarak periferik sinirleri oluşturur. Periferik sinirlerin büyük kısmı motor, duysal ve otonom fonksiyonlara sahip sinir liflerini içeren karma sinirler şeklindedir ama bazı periferik sinirler sadece duysal veya motor fonksiyonlara sahip olabilir. Otonomik sinir sistemi sempatik ve parasempatik liflerden oluşur (3,4).

Periferik sinir lifleri çap ve ileti özelliklerine göre başlıca üç gruba ayrılır: A, B ve C lifleri. A lifleri çapları geniş, kalın miyelinli liflerdir ve sinir iletimleri hızlıdır. Kas iççiklerinden gelen afferent lifler, derinin kalın miyelinli hızlı ileten duysal afferentleri ve omurilik ön boynuzunda yer alan motor hücrelerin kaslara giden efferent lifleri bu gruptadırlar. B lifleri daha ince miyelinli olup preganglionik otonomik efferent lifleri içerir. C lifleri küçük çaplı miyelinsiz lifleri içerir. Postganglionik otonomik efferent lifler ve ağrı, ısı duyumunda görevli somatik afferent liflerin çoğunluğu bu gruptadırlar (3,4).

Periferik nöropatiler farklı nedenlere bağlı gelişebilirler, bunlar arasında genetik, travmatik, metabolik, toksik, neoplastik-paraneoplastik, otoimmün ve inflamatuvar süreçler, infeksiyonlar yer alır. Tüm bu etiolojiler periferik sinirler üzerinde farklı etkilere yol açarlar. Bir kısmı miyelin kılıf bozukluklarına yol açarken, bir kısmı periferik sinirin aksonunun kendisinin hasarlanmasına neden olur. Miyelin kusuruna zamanla aksonal hasarın da katılması söz konusudur. Bazı durumlarda ise etkilenme seçici olarak sinirin hücre gövdesinde olur. Bu duruma nöronopati/ ganglionopati adı verilir. Sinir etkilenmesinin patofizyolojik doğasının belirlenmesi tanı ve tedavi alternatiflerinin belirlenmesinde yol göstericidir (4,5).

Periferik nöropatiler tutulum yerlerine göre fokal, multifokal veya yaygın olabilir. Fokal tek bir sinir tutulumu mononöropati olarak adlandırılır. Sıklıkla travma, bası gibi nedenlerle ilişkilidir. Tuzak nöropatiler arasında karpal tünel sendromu, ulnar sinir tuzak nöropatileri, radial sinir tuzak nöropatileri, peroneal sinir tuzak nö-

ropatileri ve lateral femoral kutanöz sinir tuzak nöropatileri sık rastlanılanlardır. Daha nadir olarak iskemi, tümör invazyon ya da basısı, infeksiyon, irradyasyon mononöropati nedeni olarak karşımıza çıkabilir (6,7,8).

Multifokal tutulum mononöropati multipleks olarak adlandırılır. Birden fazla sinirin değişik ekstremitelerde aynı nedene bağlı sıklıkla asimetrik, ardışık ya da aynı anda etkilenmesidir. Bazen multifokal lezyonlar hızlı bir yayılım gösterir ve konflüans bir polinöropati halinde görülebilir (6,7,8).

Periferik sinirlerin aynı nedene bağlı yaygın etkilenmesi ise polinöropati olarak adlandırılır. Polinöropatiler sıklıkla duysal ve motor liflerin kombine olarak etkilenmesine yol açar fakat bazı nedenler motor, duysal ve otonomik lifleri seçici olarak ayrı ayrı da tutabilir. Polinöropatilerde patofizyolojik süreç nedene bağlı olarak demiyelinizan ya da aksonal doğada olabilir (6,7,8).

Genel Değerlendirme

Periferik nöropatili bir hastayı değerlendirirken nöroloji uzmanının 3 amacı olmalıdır.

1. Lezyon nerede?
2. Etiyoloji ne?
3. Uygun tedavi seçenekleri neler?

Lezyon nerede sorusunun cevabını bulmak için ayrıntılı bir anamnez, ayrıntılı bir nörolojik muayene ve elektrofizyolojik inceleme büyük önem taşır. Hastanın yakınmalarına neden olan lezyonun santral sinir sistemi, ön kök ön boynuz, pleksus, tek bir periferik sinir, çoklu periferik sinir, yaygın periferik sinir, nöromüsküler kavşak veya kasları etkileyen patolojiyle ilişkili olup olmadığı değerlendirilmelidir. Ayrıntılı nörolojik muayene ile motor ve duysal bulguların dağılımı ve şiddeti, duysal modalitelerin ayrıntılı değerlendirilmesi, derin tendon refleksleri, patolojik reflekslerin varlığı, fasikülasyon ve atrofi varlığı ve eşlik eden diğer sistemik ve nörolojik bulgular lokalizasyon konusunda yol göstericidir. Elektrofizyolojik incelemelerin de nörolojik muayenenin bir uzantısı olduğu unutulmamalıdır, anamnez ve elde edilen bulgulara göre elektrofizyolojik değerlendirmenin yapılması lezyon lokalizasyon ve natürünün doğru tespitini sağlayacaktır (6-10).

Periferik nöropatiler pek çok nedene bağlı ortaya çıkabilir. Nedenler iki ana başlıkta incelenirler, edinsel nöropatiler ve herediter nöropatiler (Tablo 1) (8).

İyi bir anamnez, semptom ve nörolojik muayene bulgularının ayrıntılı değerlendirilmesi geniş etiyojik spektrum içerisinde doğru nedene yönelmemizi sağlayacaktır. Klinik öyküden hastalığın zamansal gelişimi ve süresi, aile hikayesi, ağrı olup olmaması, ateş, gece terlemeleri, kilo kaybı olup olmadığı, nörotoksik ilaç ve maddelere maruziyet, eşlik eden diğer tıbbi durumlar ve alışkanlıklar ayrıntı ile öğrenilmelidir. Zamansal sürecin akut, subakut ya da kronik olması ayırıcı tanı listesini daraltır. GBS, porfirik nöropatiler, vaskülitler, bazı toksik nöropatiler, diyabetik lumbosakral radikülopleksus nöropatileri akut-subakut seyir gösteren nöropatilerdir. Herediter nöropatiler ise yıllar içerisinde çok yavaş ilerleyici seyre sahiptirler. Semptom ve bulguların dağılımının değerlendirilmesi büyük önem taşır. Belirti ve bulguların sadece tarafların distalinde mi yoksa proksimal ve distal tutulumun birlikte mi ol-

duğu, tutulumun simetrik mi yoksa asimmetrik mi olduğu tespit edilmelidir (6-12).

Tablo 1. Periferik Nöropati Nedenleri	
EDİNSEL	
Metabolik bozukluklar ve nutrisyonel nedenler	Diabetes mellitus (DM) Böbrek yetmezliğine bağlı Karaciğer yetmezliğine bağlı Vitamin yetersizlikleri
İmmün bozukluğa bağlı	Guillain-Barré sendromu (GBS) Kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropati (KİDP) ve varyantları Anti-MAG distal edinsel demiyelinizan simetrik nöropati Multifokal motor nöropati (MMN) Radikülopleksus nöropatisi: servikal, torakal, lumbosakral Vaskülit Sarkoidoz
İnfeksiyona bağlı	Herpes zoster Lepra, Lyme, HIV, CMV ve Epstein-Barr ile ilişkili, Hepatit B/C
Kanser ve lenfoproliferatif hastalıklarla ilişkili	Lenfoma, miyeloma ve kanserle ilişkili Paraneoplastik subakut duyuşal nöronopati Primer amiloidoz
İlaçlar veya toksinler	Kemoterapiye bağlı Diğer ilaçlar Ağır metaller ve endüstriyel toksinler, Alkol
Mekanik/kompresif	Radikülopati Mononöropati
Etyolojisi bilinmeyen	Kriptojenik duyuşal ve duyuşal-motor nöropati Amiyotrofik lateral skleroz
HEREDİTER	
Charcot-Marie-Tooth hastalığı ve ilişkili hastalıklar	
Herediter duyuşal-otonom nöropati	
Ailesel brakiyal pleksopati	
Ailesel amiloidoz	
Porfiri	
Diğer nadir periferik nöropatiler	Fabry hastalığı, metakromatik lökodistrofi, adrenolökodistrofi, Refsum hastalığı, Tangier hastalığı
Motor nöron hastalığı	Spinal müsküler atrofi Ailesel amiyotrofik lateral skleroz X-e bağlı bulbospinal müsküler atrofi Herediter motor nöropati Herediter spastik parapleji
(İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji, 4. baskı, Acarlı, Çakar, Parman, Öge'den alıntı yapılmıştır)	

Distal Simetrik Polinöropatiler

Polinöropatilerin büyük kısmı uzunluk bağımlı duysal ve motor modalitelerin etkilendiği distal simetrik nöropatilerdir. Aksonal dejenerasyon süreci periferik sinir aksonlarının distalinden başlayıp proksimale doğru ilerler (dying back nöropati). Distal simetrik polinöropatilerde belirti ve bulgular en uzun aksonların ulaştığı ekstremitelerde distallerinden başlar. Yakınmalar giderek alt ekstremitelerde proksimallerine doğru yayılır, belirtiler dizlere ulaştığında belirti ve bulgular üst ekstremitelerde distallerinde de görülür. Muayene ile önce eldiven çorap tarzı duyu kusuru saptanır, kas güçsüzlüğü eklendiğinde önce alt, daha sonra üst ekstremitelerde distallerde görülür. Derin tendon refleksi de öncelikle distallerde alınamaz hale gelir. Aşıl refleksi kaybını sürece içerisinde diğer tendon reflekslerinin azalma ve kaybı izler. Birçok neden distal simetrik polinöropatilere yol açabilir, fakat birçok hastada birden fazla neden bir aradadır. Hastaların bir kısmında (yaklaşık %40) neden saptanamaz (idiyopatik ya da kriptojenik duysal periferik nöropati). Altta yatan risk faktörlerinin tanınması önemlidir, çünkü ancak sorumlu nedenin ortadan kaldırılması ve altta yatan hastalığın tedavi edilmesi ile progresyon durdurulup semptomlarda iyileşme sağlanabilir (8,9,10,11,12,13,14).

Distal simetrik polinöropatilerin en sık nedeni olguların %32-53'ünü oluşturan diyabetik polinöropatilerdir. Metabolik diğer nedenler arasında kronik böbrek ve karaciğer yetmezlikleri yer alır. Sık rastlanılan diğer nedenlerden biri alkole bağlı toksik nöropatilerdir. Kronik alkolizmde %25-66 oranında distal simetrik polinöropati görülür (8,13,14).

Kalıtısal nedenler arasında Charcot-Marie-Tooth (CMT) hastalığı en sık rastlanılan formdur. CMT 1 demiyelinizan, CMT 2 ise aksonal formdadır. CMT distal zaaf ve ağrısız duyu kaybı ile ilk iki dekada ortaya çıkar, sıklıkla pes kavus deformitesi, çekiç parmak ve bacaklarda distal atrofi görülür. Motor belirtiler ön plandadır. CMT'de başlangıç yaşının erken olması ve pozitif duysal semptomların olmaması ayırt ettirici özelliklerdir. (8,15) Familial amiloid polinöropati (FAP) tedavi edilebilir olması ve tedavi edilmediğinde ölüme yol açması nedeniyle kalıtısal nöropatiler arasında büyük öneme sahiptir. Transtiretin, apolipoprotein A1 ve gelsolin genlerindeki mutasyonlara bağlıdır. Bu mutasyonlar protein stabilizasyonunu bozar, periferik sinir ve diğer dokularda amiloid depozitleri birikir. FAP ilerleyicidir, erken otonomik özellikler, bilateral karpal tünel sendromu, açıklanamayan kardiyomyopati ve aile hikayesi bu tanıyı düşündürülen önemli ipuçlarıdır. Son yıllarda FAP tedavisinde de gelişmeler sağlanmıştır. Tafamidis meglumine, ve oligonokleotid gen terapileri (patisiran ve inotersen) bu fatal seyirli hastalık için umut verici tedavi seçenekleri olmuşlardır. Yeni gelişen bu tedaviler sonrası karaciğer transplantasyonu daha az sıklıkla yapılmaktadır (15,16,17).

Vitamin B12, E, B6, B1 eksiklikleri, bakır yetersizliği nutrisyonel nedenler arasındadır. En sık rastlanılan B12 yetmezliğidir. Diyetle bağlı (vegan diyet) veya pernisiyoz anemi, inflamatuvar barsak hastalıkları, gastrik by pass cerrahisi gibi emilim bozukluklarında görülür. Vitamin B1 yetersizliği alkoliklerde ve beslenme bozukluğu olan hastalarda düşünülmelidir. Subakut başlayan ve progresif seyreden aksonal sensorimotor polinöropatiye yol açar, kalp yetmezliği ve kognitif problemler tabloya eşlik eder. Vitamin B6'nın hem eksikliğinin hem yüksek dozunun nöropatiye yol açabileceği unutulmamalıdır. Vitamin B6 toksisitesi düşük düzeylerde distal simetrik polinöropatiye yol açarken yüksek düzeyde maruziyet ataksik duysal nöronopati tablosuna neden olur (18,19,20).

İlaçlara bağlı distal simetrik polinöropatiler vinkristin, sisplatin, taksol ve bortezomib gibi kemoterapötikler, kolşisin, dapson, fenitoin, amiadron, INH, etambutol, leflunomid, piridoxin, metronidazol kullanımına bağlı gelişebilir (Tablo 2) (18,19,20).

Tablo 2. Periferik nöropatiye neden olan ilaç ve toksinler

Nörotoksin Tipi	Nöropati Yapan Toksinler
Kemoterapötikler	Paklitaksel, Sisplatin, oxaliplatin, vinkristin, bortezomib, talidomid
Antibiyotikler	Klorokin, dapson, izoniazid, metronidazol, nitrofurantoin
Antiarritmikler	Amiadaron, perheksilin, hidralazin
Diğer ilaçlar	Kolşisin, altın tuzu, fenitoin, disülfiram, piridoksin
Ağır metaller	Kurşun (düşük el), arsenik, talyum (alopesi), civa
Organik solventler	N-hexan, akrilamid, vacor

Otoimmün nedenler arasında romatoid artrit, sistemik lupus eritematosus, sjögren sendromu ve sarkoidoz sayılabilir. İnfeksiyonlar arasında HIV, Hepatit B ve C, Lyme akıldta tutulmalıdır (8,21,22).

Neoplastik nedenler arasında önemi bilinmeyen monoklonal gamapati (MGUS), multipl miyelom ve primer amiloidoz yer alır. Monoklonal gamapatiler 50 yaş üzer prevalansı %3-4 arasında görece sık rastlanılan bir durumdur. MGUS yılda %1 oranında multipl miyeloma ilerler. Multipl miyelomda başlangıçta %11-13 distal simetrik polinöropati görülür ve hastalık süreci boyunca bu oran %75'lere ulaşır. Hafif zincirli amiloidoz otoimmün bulguların eşlik ettiği nadir görülen progresif distal simetrik polinöropati nedenlerindedir. POEMS sendromu ise polinöropati, organomegali, endokrinopati, monoklonal protein ve cilt değişikliklerinin görüldüğü klonal plazma hücre bozukluğudur. POEMS sendromu distal zaaf ve duysal kayba yol açan, elektrofizyolojik incelemelerde demiyelinizasyonun saptandığı progresif nöropatiye yol açar ve demiyelinizasyon nedeniyle KIDP ile karıştırılabilir. Monoklonal gamapatiler antikör aracılı nöropati sendromlarına neden olabilir. Anti MAG nöropati yavaş ilerleyici distal zaaf, uyuşma ve tremora neden olur. Sinir ileti incelemelerinde distal demiyelinizasyon saptanır (8,23,24).

Duysal Nöronopatiler

Duysal nöronopatiler uzunluğa bağlı olmayan asimmetrik duysal kayıp ve ataksiye neden olur. Hastalar denge sızlık yakınması ile başvururlar, muayenede vibrasyon ve pozisyon duyusunda kayıp saptanır. Bu bulgular arka kök ganglionlarının etkilendiğini düşündürür. En sık nedenler paraneoplastik (küçük hücreli akciğer kanserinde anti-Hu antikörleri ile ilişkili) ve Sjögren sendromudur. İdiyopatik formları da tanımlanmıştır. Benzer bulgular medulla spinalis arka kordon tutulumunda da saptanabilir, spinal tutulumlarda bulgular daha simetrik, ayrıca sıklıkla piramidal bulgular eşlik eder (25,26).

Motor Nöropatiler

Simetrik Bulgular: Herediter motor nöropatilerde duysal yakınmalar olmadan distal motor bulgularla giden bir nöropati saptanır, yavaş ilerleyici simetrik, distal zaafa ve refleks azalma ve kaybına neden olur. Sinir ileti incelemelerinde motor yanıt amplitüdüleri düşük bulunur. Akut gelişen motor tutulum akut motor aksonal polinöropati düşündürülebilir. GBS, KIDP, porfirik nöropati, kurşun nöropatisi ve CMT'de de motor bulgular baskın olabilir. Sadece motor bulgular varsa ayırıcı tanılar arasında miyopatiler, nöromusküler kavşak hastalıkları, bulbospinal muskuler atrofi (Kennedy hastalığı) ve SMA da yer alır (5,6,7,8,9,10).

Asimmetrik Bulgular: ALS en sık rastlanılan ve asimmetrik motor zaafı ortaya çıkan motor nöron hastalığıdır. Başlangıç bulgusu

hastaların %80'inde tek bir ekstremitede, %20 'sinde ise bulber kasların etkilenmesi ile olur ve diğer bölgelere süreç içerisinde yayılır. ALS'de alt motor nöron bulgularına eşlik eden üst motor nöron bulguları mevcuttur. ALS varyantları arasında sadece üst motor nöron tutulumunun olduğu Primer Lateral Skleroz ve alt motor nöron tutulumunun olduğu Progressif Müsküler Atrofi yer alır (5,6,7,8,9,10).

Multifokal motor nöropati ALS ayırıcı tanısında her zaman düşünülmesi gereken asimmetrik motor tutulum yapan bir hastalıktır. Sıklıkla üst ekstremitelerden başlar. Hastaların yarısında monoklonal anti GM1 antikörleri saptanır, elektrofizyolojik incelemede parsiyel ileti blokları görülebilir. Tedavi edilebilir bir hastalık olduğu için doğru tanı önemlidir. Tedavi tercihi intravenöz immunoglobulindir (5,6,7,8,9,10,27).

Otonom Nöropatiler

Otonom bulguların varlığı (ortostatik hipotansiyon, terleme regülasyonunda bozulma, mesane, barsak ve seksüel fonksiyonu bozuklukları) varsa ve/veya otonom testlerde patoloji saptanıyorsa semptomların zamansal sürecine göre ön tanılar belirlenir. Kronik durumlarda diyabet öncelikle düşünülmesi, diyabet yoksa amiloid nöropatisi (ailesel ve edinsel), paraneoplastik duysal nöronopati (malign inflamatuvar duysal poligangliyonopati), HIV'le ilişkili otonom nöropati ve çocukluk çağındaki ya da genç hastalarda herediter duysal-otonom nöropati (HSAN) akla gelmelidir. Akut ise akut pandizotonomik nöropati (idyopatik, otoimmün, paraneoplastik), GBS, porfir ve toksik (vinkristin, vacor) nöropatiler düşünülmalıdır (28).

Ağrılı Nöropatiler

Polinöropatinin ağrılı olup olmaması da ayırıcı tanılarının belirlenmesinde önemli bir ipucu sağlar. Ekstremitelerde distallerinde ağrılı parestezilere yol açan, ağrı ve ısı duyusunun etkilendiği ve otonom bulguların eşlik ettiği nöropatilerde tutulum ince liflerdedir. Diyabet, kriptomjenik duysal polinöropatiler, GBS, amiloidoz, arsenik ve talyuma bağlı toksik nöropatiler, HIV, Fabry hastalığı ve vaskülitler (asimmetrik olabilir) ağrılı polinöropati nedenlerini oluştururlar (29,30). HSAN ince liflerin seçici tutulduğu bir polinöropatidir. Fabry hastalığı X kromozomunda alfa galaktosidaz A gen mutasyonu bağlı gelişir ve dokularda globotriaseramid gibi toksik metabolitlerin birikimine yol açar. İnce lif nöropatisine bağlı sıklıkla genç yaşlarda el ve ayaklarda paroksizmal yanıcı ağrılara yol açar. Eşlik eden anjiyokeratom, korneal ve retinal defektler, böbrek hastalığı, serebrovasküler ve kardiyovasküler hastalıklar ortaya çıkar. Agalsidaz beta ile enzim replasman tedavisi, migalstat (oral şaperon tedavisi) ile tedavi edilebilir kalıtsal nöropatiler arasında girmiştir (31,32).

Poliradikülönöropatiler

Belirti ve bulguların dağılımı da polinöropati nedenlerinin belirlenmesinde hedefe yönelmeyi sağlayan önemli ipuçları içerir. Kas kuvvetsizliği proksimal kaslarda belirginse ya da distal zaafa proksimal zaaf da eşlik ediyorsa tutulumun kök tutulumu olduğunu ya da uzunluktan bağımsız olduğunu düşündürür. Bu durum immün aracılı nöropatilerde (GBS/KIDP), diabetik radikulopleksus nöropatilerinde görülür (6,7,8,9,10,33,34,35,36).

Mononöropati multiplaks

Asimmetrik motor tutulumu duysal belirti ve bulgular eşlik ediyorsa mononöropati multiplaks nedenleri araştırılmalıdır. Mononöropati multiplaksda tek tek sinirlerin tutulumu yamalı, asimmetrik zaaf ve uyuşmaya neden olur. Vaskülitik mononöritis multiplaks multifokal sinir infarktlarına bağlı gelişir. Periferik sinir sistemi vaskülitleri sistemik nedenlere bağlı olabilir, hastalarda sinir tutu-

lumuna kilo kaybı, konstitüsyonel semptomlar, raş, erişkin başlangıçlı astım/sinüzit gibi bulguların eşlik edip etmediğine dikkat edilmelidir. En sık nedenler arasında poliarteritis nodosa, mikroskobik polianjiitis, romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus, granülamatöz polianjiitis, eozinofilik vaskülit, kriyoglobulinemi (sıklıkla Hepatit C ilişkili), sjögren sendromu, sarkoidoz ve infeksiyöz vaskülopatiler yer alır. Vaskülitik mononöritis multipleksde intravenöz yüksek doz steroidlerle birlikte yüksek doz siklofosamid ve daha sonra azatiyoprin tedavisi en sık kullanılan tedavi stratejisidir. Asimetrik tutulum KİDP multifokal varyantları, lepra, herediter basınca duyarlı polinöropatide de görülebilir (6,7,8,9,10).

Kranyal sinir tutulumu polinöropatilerde nadirdir ve DM, GBS, Lyme hastalığı, sarkoidoz, difteri düşünülmelidir (6,7,8).

Periferik nöropatileri değerlendirirken sistemik muayene bulguları da büyük önem taşır. Vaskülitlerde purpura, livedo retikularis, kriyoglobulinemilerde purpura, fabry hastalığında anjiokeratoz, leprada deride hipopigmentasyon, POEMS sendromunda deride hiperpigmentasyon, refsum hastalığında iktiyoz, arsenik ve talyum zehirlenmesinde Mees çizgilerinin tanınması yol gösterici olur (6,7,8,9,10).

Periferik nöropatili bir hastayı değerlendirirken özetle Tablo 3'de yer alan tüm özelliklerin yanıtları verilmiş olmalıdır (6,7,8,9,10).

Tablo 3. Periferik Nöropatilerde Yanıtlanması Gereken Sorular	
1. Periferik sinirlerin hangi kısmı etkilenmiş?	Motor, duysal, otonomik veya kombinasyon
2. Zaafın dağılımı nasıl?	Sadece distal ya da distal + proksimal Fokal, asimetrik, simetrik
3. Duysal tutulum bulgularının özelliği?	Isı kaybı, yanıcı- batıcı ağrı (ince lif) Vibrasyon/propriosepsiyon kaybı (kalın lif)
4. Üst motor nöron tutulum bulgusu var mı?	Duysal kayıpla birlikte Duysal kayıp olmadan
5. Zamansal süreç nasıl?	Akut (günler-4 hafta) Subakut (4-8 hafta) Kronik (>8 hafta) Monofazik, progressif veya atak ve düzelmeler
6. Herediter nöropati düşündürülen özellik var mı?	Aile hikayesi Duysal bulgulara rağmen duysal semptom olmaması
7. Eşlik eden diğer tıbbi durumlar?	Kanser, DM, bağ doku hastalıkları, diğer otoimmün hastalıklar, infeksiyonlar Kullanılan ilaçlar Daha önce kullanılan ilaçlar, operasyon öyküsü

Elde edilen bu ipuçlarından yararlanılarak tanımlanmış patternler polinöropatiye yol açan nedenlere doğru yönelmemizi ve tedavi şansını artıracaktır. Klinik literatürde farklı tanımlamalar olsa da Barohn ve ekibinin tanımlamaları esas alınarak hazırlanan liste pratik kullanımda da oldukça faydalıdır (37).

Patern 1: Simetrik Proksimal+Distal Güçsüzlük + Duyu kaybı
İnflamatuvar demiyelinizan polinöropati (GBS-KİDP)

Patern 2: Simetrik Distal Duyu Kaybı ± Distal Güçsüzlük

DM, diğer metabolik hastalıklar, ilaçlar, toksinler, kriptonjenik polinöropatiler, herediter (CMT, HSAN, FAP; Fabry), amiloidoz,

akut/subakut başlangıçlı ve ağırlı ise vaskülitler, sinir ileti hızlarında belirgin yavaşlama (DADS)

Patern 3: Asimetrik Distal Güçsüzlük+ Duyu Kaybı

Çok sayıda sinir etkilenmiş ise vaskülit, MADSAM, kriyoglobulinemi, amiloidoz, sarkoidoz, infeksiyonlar (lepra, Lyme, hepatit B, C, E, HIV, CMV), HNPP (Herediter basınca duyarlı polinöropati)

Tek sinir tutulumu: Tuzak nöropatiler, pleksopati, radikülopati, tümör infiltrasyonu

Patern 4: Asimetrik Proksimal+ Distal Güçsüzlük + Duyu kaybı

Poliradikülopati, pleksopati, radikülopleksopati

Bu tutulumlar diyabetik lumbosakral radikülopleksus nöropatisi, neoplastik invazyon, meningeal karsinomatozis, meningeal lenfomatozis, herediter nöraljik amitotrofi (SEPT9 mutasyonu), idi-yopatik (disimmün?) nöraljik amiyotrofiye bağlı olabilir.

Patern 5: Asimetrik Distal Güçsüzlük (Duyu Kaybı Yok)

ÜMN bulgusu +: Motor nöron hastalıkları (ALS)

ÜMN bulgusu -: Progresif muskuler atrofi, multifokal motor nöropati, multifokal edinsel motor aksonopati, juvenil monomelik amiyotrofi, polio, postpolio ve polio benzeri sendromlar (Batı Nil virüsü, Enterovirus 68)

Patern 6: Üst motor nöron bulguları ile birlikte simetrik duyu kaybı ve distal arefleksi

Vitamin B12, vitamin E, bakır eksikliği, ileri derecede karaciğer yetmezliği

Herediter Adrenomiyelonöropati, metokromatik lökodistrofi, Friedreich ataksisi

Polinöropatiye eşlik eden 2. bir lezyon, polinöropati+ servikal disk protrüzyonuna bağlı miyelomalazi gibi

Patern 7: Duyu kaybı olmaksızın simetrik güçsüzlük

Proksimal ve distal: SMA

Distal: Herediter motor nöropati,

(CMT saf motor belirtiler ile gelebilir ve duysal belirti olmaksızın sadece muayenede duysal bulgu saptanabilir)

Miyopati, nöromusküler kavşak hastalıkları

Patern 8: Orta hatta fokal proksimal simetrik güçsüzlük

Boyun ekstansor kaslarında kuvvetsizlik: ALS-PLS

Bulber zaaf: ALS

Patern 9: Güçsüzlük yok, asimetrik propriozepsiyon kaybı

Duysal nöronopati/ganglionopati, paraneoplastik, Sjögren sendromu, idi-yopatik duysal nöronopati, sisplatin veya diğer KT ajanları, B6 vitamin toksisitesi, HIV ile ilişkili duysal nöronopati

Patern 10: Otonomik belirti ve bulgular

HSAN, amiloidoz (Familial/edinilmiş), DM, GBS, Sjögren, Fabry, idi-yopatik pandisotonomi, porfiri, HIV ile ilişkili otonomik nöropati, vinkristin ve diğer kemoterapötik ajanlar, paraneoplastik

Tanı Yöntemleri

Elektrofizyolojik İncelemeler

Sinir ileti incelemeleri ve iğne EMG incelemesi hastalarda lezyon lokalizasyonu, patolojinin dağılımı, hangi liflerin etkilendi-

ği, patolojinin aksonal ya da demiyelinizan doğası hakkında bilgi verir. Otonomik testlerin yapılması ek bulgu sağlar. Bu incelemeler ön kök – ön boynuz tutulumu, pleksopati, nöropati, nöromüs-küler bileşke bozukluğu, miyopati ayırımını yapar.

Aksonal hasar, segmental demiyelinizasyon veya uniform demiyelinizasyon etiyojik yaklaşımda önemli veri sağlar. Uniform olmayan segmental demiyelinizasyon sinir iletilerinde uniform olmayan yavaşlama, ileti blokları ve temporal dispersiyon ile kendini gösterir, öncelikle edinsel demiyelinizan polinöropatileri (GBS/KİDP) düşündürür. Uniform demiyelinizasyon ise herediter PNP akla getirilmelidir (CMT 1). İnce lif nöropatilerinde sinir ileti incelemelerinin normal olduğu her zaman akılda tutulmalıdır. İnce lif nöropatisi için kantitatif duysal test incelemeleri yapılabilir. Elektrofizyolojik inceleme hastalık sürecinin akut-subakut ya da kronik olup olmadığı ile ilgili bilgi verebilir. Akut polinöropatilerde ilk inceleme bulguları kesin tanı için yeterli olmayabilir. Örneğin motor yanıt amplitüdlerinde gözlenen düşüklük akut motor aksonal polinöropati gibi yorumlanabilirken, takip incelemelerinde amplitüdlere yükselme geri dönüşümlü ileti bloğuna bağlı olduğunu söyleyecektir, bu nedenlerle takip incelemeleri ile patofizyolojik süreç ile ilgili daha kesin bilgiler sağlanır. Elektrofizyolojik incelemeler prognoz ve tedavi yanıtı ile ilgili yol gösterici olabilir. Hastalarda eşlik eden komorbid hastalıklar elektrofizyolojik verilerin yorumlanmasında zorluklara yol açabilir (4, 35,38,39).

Laboratuvar testleri

Laboratuvar testlerinin amacı nöropatiye yol açan sistemik nedenlerin saptanmasıdır. Polinöropati nedenini ortaya koymak ve tedavi edilebilir nedenleri sapatamak amacıyla yapılması gereken testler Tablo 4'de sıralanmıştır (5,6,7,8,9,10). Laboratuvar testlerini isterken nöropatik patern belirlenip ayırıcı tanı listesini daraltarak hedefe yönelik inceleme yapılmalıdır. Mononöropati ve radikülopatiler sıklıkla lokal mekanik baskıya bağlı oldukları için laboratuvar testleri gerekmez ama bazı tuzak nöropatlere diyabet, hiotiroidi, romatoid artrit gibi sistemik nedenlerin yol açması nedeniyle şüpheli durumlarda değerlendirilmesi gerekir. Diğer taraftan edinsel distal simetrik polinöropati her zaman neden ortaya konulmasa da sistemik bir duruma bağlıdır. En önemli test kan şekeri ölçümüdür, HbA1C ve gerekli durumlarda 2 saat glukoz tolerans testi yapılmalıdır. Distal simetrik polinöropatili hastalarda metabolik sendrom sık görülebildiğinden lipit profili incelemesi önerilir. Protein elektroforezi ve immünfiksasyon elektroforezi monoklonal gammapatiyi belirlemek amacıyla önerilir. Paraprotein düzeyleri malignite riski ile koreledir ama düşük düzeyde paraproteinemiler de nöropati nedeni olabilir. B12, metilmalonik asit ve homositein düzeylerinin bakılması önerilir. Metilmalonik asit ve homositein B12 vitamin düzeyi normal bulunan hastaların %5-10'unda anormal saptanır. TSH, sedimentasyon ve VDRL de gerekli durumlarda listeye eklenmelidir. Gastrointestinal yakınmaları olanlarda anti-gliadin, anti- transglutaminaz-antikoları incelenir. İntoksikasyon şüphesi olan hastalarda kan ve idrar analizleri yapılarak arsenik, civa, talyum, kurşun bakılmalıdır (5,6,7,8,9,10).

Hastalarda sistemik semptomlar varlığı, nöropatinin hızlı başlangıçlı motor baskın olması ve uzunluk bağımlı olmaması durumlarında daha geniş bir inceleme planı gereklidir.

Mononöropati multipleks ve travmatik olmayan pleksopatiler sıklıkla sistemik hastalıklarla ilişkilidir. Bu hastalarda tam kan sayımı, temel metabolik panel, HbA1C, HIV, hepatit paneli, anti-nükleer antikolar, ENA paneli, sedimentasyon hızı, CRP, antinötrofil sitoplazmik antikolar, romatoid faktör, kompleman düzeyleri ve kriyoglobulin bakılmalıdır. Öykü, muayene ve elektrofizyolojik incelemeler multifokal motor nöropati ile uyumlu ise GM1 gangliozid antikoları bakılmalıdır, Anti GM1 gangliozid antikoları bu hastaların yaklaşık yarısında pozitif bulunur.

Demiyelinizan polinöropatilerde KİDP ve KİDP varyantı DADS düşünülüyorsa immünfiksasyon elektroforezi yapılmalıdır. Bu hastalarda anti-gangliozid antikoları GM1, GD1a, neurofascin (NF155, NF186), kontaktin-1, Caspr1 antikoları incelenmelidir. IgM paraproteini saptanırsa anti MAG antikoları bakılmalıdır. IgA veya IgG paraproteini saptanırsa POEMS sendromu açısından daha ileri inceleme gereklidir (5,6,7,8,9,10,40).

Tablo 4. Polinöropati değerlendirilmesinde bakılması gereken laboratuvar testleri

Tam kan sayımı
Kan şekeri, HbA1C, oral glukoz tolerans testi
Böbrek fonksiyonları
Karaciğer fonksiyonları
Eritrosit sedimentasyon hızı
Vitamin B12 (metilmalonik asit, homositein ile birlikte), Vitamin B1, B6, Vitamin E
Tiroid fonksiyon testler
RF, ANA
Serum protein elektroforezi, immünfiksasyon elektroforezi
Serum ve idrar hafif zincirler lambda/kappa oranı
İdrarda Bence Jones proteini
Antigangliozid antikolar
İskelet grafisi
Ayrıntılı vaskülit incelemeleri, hepatit serolojisi, HIV, CMV, Lyme
Monoklonal gammapti varsa kemik iliği biyopsisi
Aksonal polinöropatiye eşlik eden karın ağrısı ve psikiyatrik bozukluklar varlığında porfiri açısından incelenmeli.

Duysal nöronopati durumunda paraneoplastik antikolar (özellikle anti-Hu antikoları), Sjögren sendromu açısından SS-A, SS-B antikoları ve HIV testi gereklidir. Toksikite şüphesi varsa piri-doksin düzeyi bakılmalıdır. Serum protein elektroforezi, immünfiksasyon elektroforezi, GD1b antikor testi nadir rastlanılan CANO-MAD (kronik ataksik nöropati, oftalmopleji, immunoglobulin M [IgM] paraprotein, soğuk agglutininer ve disialosil antikoları) ve daha sınırlı tanımlaması olan CANDAs (disialosil antikor ile birlikte kronik ataksik nöropati) tanıları için destekleyici bulgu sağlar (5,6,7,8,9,10).

Bulbospinal muskuler atrofi bulber baskın saf alt motor nöron zaafi olan ve androjen duyarsızlığı olan erkek hastalarda akla gelmelidir. Androjen reseptör geninde CAG tekrar artışı ile tanı doğrulanır (41).

Herediter nöropatiden şüpheleniliyorsa klinik fenotip ve elektrofizyolojik özellikler spesifik genetik anomalilere yönlendirilebilir. Günümüzde yeni nesil dizileme panellerinin daha ulaşılabilir olması ve bu panellerin halihazırda PMP22, MPZ, GJB1 ve MFN2 gibi sık rastlanılan mutasyonları ve seyrek olan mutasyonları göstermesi aday gen seçimi gerekliliğini azaltmıştır. X'e bağlı Fabry hastalığı ince lif nöropatilerinin tedavi edilebilir bir nedenidir, kardiovasküler disfonksiyon, böbrek yetmezliği ve cilt değişiklikleri ile birlikteliğivardır. Fabry hastalığı olan erkeklerde plazma ve lökositlerde alfa galaktosidaz A eksikliği vardır. Kadın taşıyıcılarda plazma lyso-Gb3 düzeylerinin yüksekliği ile konfirme edilir. Herditer trans-teritin amiloidoz OD multisistem bir hastalıktır ve sensorimotor

polinöropati ile ortaya çıkabilir. Tedavi edilebilir bir hastalık olması nedeniyle nöropati değerlendirmesinde bazı uzmanlar tarafından öncelikle bakılması önerilmektedir, özellikle aile hikayesi, kardiyovasküler hastalık, karpal tünel sendromu ve disotonomi varlığında bakılmalıdır. (5,6,7,8,9,10)

Beyin Omurilik Sıvısı

Beyin omurilik sıvısında BOS protein >45mg/dl, lökosit <50/mm³ olması albüminositolojik dissosiasyon olarak adlandırılır. GBS tanısı için destekleyicidir. Protein artışının GBS'de 48 saat sonra ortaya çıkması beklenir. Semptom başlangıcından sonra ilk 2 haftada %50-73 oranında saptanır. Hastaların %12 sinde anomali saptanmaz. GBS'li hastalarda BOS analizinin temel amacı infeksiyöz hastalıkları ve maligniteyi dışlamaktır. GBS'li hastalarda yüksek hücre varlığı HIV düşündürmelidir. KİDP'de albüminositolojik dissosiasyonun önemi tartışmalıdır. Hafif yüksek değerlerin dikkate alınması tanı hatalarına neden olabilir. Elli yaşın altındaki bireylerde 50 mg/dl, 50 yaş üzerindekielerde ise 60 mg/dl üzerindeki değerler dikkate alınmalıdır. Meningeal karsinomatozis ve lenfomatosisde ise BOS'da malign hücre saptanabilir (5,6,7,8,9,10).

Görüntüleme

Servikal, torasik ve lomber MR incelemeleri sinir köklerine bası yapan lezyonların saptanmasında ve köklerin kendileriyle ilgili patolojilerin saptanmasında kullanılır. Fakat birçok kişide asemptomatik ya da mevcut nörolojik tabloyla ilişkisiz diskopatiler, nöral foraminal stenoz gibi değişiklikler saptanması nedeniyle bu patolojilerin nedenselliği yorumlanırken dikkatli olunmalıdır. MR ile GBS, KİDP, infeksiyöz ya da karsinomatozise bağlı tutulumlarda spinal köklerde kalınlaşma ve kontrast tutulumu görülebilir. Brakiyal ya da lumbosakral pleksus MR incelemeleri ile yapısal değişiklikler (torasik çıkış sendromundaki servikal kot gibi), neoplastik ya da infeksiyöz infiltrasyonlar görülebilir. Hirayama hastalığında dinamik servikal MR'dan yararlanılabilir. Ultrason kas ve sinirlerin morfolojik değerlendirilmesini sağlar. Sinir kesitsel çapı tuzak nöropatilerde, inflamatuvar nöropatilerde ek bulgu sağlar (5,6,7,8,9,10,41)).

Sinir Biyopsisi

Sinir biyopsisi günümüzde oldukça az sayıda nöropatinin tanısı için ek fayda sağlamaktadır. Vaskülitik nöropatiler ve amiloid nöropatilerinde tanı koydurucu bulgu sağlar. Küçük orta boy damarları tutan sistemik vaskülitler epinöral damarları etkileyerek ağrılı asimetrik nöropatiye neden olurlar. Serolojik testler, idrar analizi ve görüntüleme ile tanı konulabilir. Fakat sistemik belirtileri olmayan ve sistemik vaskülitler ve inflamatuvar hastalıklar için yapılan testler normal bulunan hastalarda, nonsistemik vaskülitik nöropati tanısı için biyopsi gereklidir. Sinir yanında komşu kas dokusunun incelenmesi tanı duyarlılığını artırır. Biyopsinin KİDP tanısına katkısı azdır. Patolojik değişiklikler daha çok sinirlerin proksimal kısmındadır ve motor lifler daha fazla etkilenir. Ama biyopside demiyelinizasyon bulgularını saptanması EFNS/PNS (European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society) kriterinde KİDP için destekleyici özellik olarak kabul edilmektedir. Biyopsi için en fazla kullanılan sinirler sural, radial superfisyal peroneal sinirlerdir. Tanı noninvazif testlerle konulabiliyorsa biyopsi önerilmez (5,6,7,8,9,10,35,42,43).

Cilt Biyopsisi

Epidermal lif yoğunluğunu ölçülmesi ile ince lif nöropatisinin tanısında, ayrıca tutulumun diffuz mu yoksa uzunluk bağımlı mı olduğunun belirlenmesinde giderek daha fazla kullanılmaktadır. Alt ekstremit distal ve proksimal kısmından örnek alınır. Tanıda emin olunamayan ya da uzunluk bağımlı olmayan ince lif nöropatisinden kuşkulaniyorsa yapılmalıdır (43,44).

İmmünglobulin hafif zincir amiloidozu nadir fakat şiddetli ince lif baskın polinöropatiye ve dramatik disotonomiye yol açabilir, sinir ve cilt biyopsisinin Kongo kırmızısı ile boyanmasında amiloid depozitleri görülebilir. Bu depozitler hastaların %85'inde kemik iliğinde, subkutan yağ dokusunda ve tükrük bezlerinde de saptanabilir (44,45).

KAYNAKLAR

1. Hanewinkel R, van Oijen M, Ikram MA, van Doorn PA. The epidemiology and risk factors of chronic polyneuropathy. *Eur J Epidemiol.* 2016;31(1):5-20.
2. Visser NA, Notermans NC, Linssen RS, van den Berg LH, Vrancken AF. Incidence of polyneuropathy in Utrecht, the Netherlands. *Neurology*,2015; 84(3), 259–264.
3. Kandell ER, Schwartz JH, Jessell TM, Principles of Neural Science. Dördüncü Baskı. Mc Graw Hill, 2000
4. Baslo B, Gülşen Parman Y. Periferik Sinirlerin Anatomisi, Fizyolojisi ve Patolojik Süreçleri. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri Nöroloji 4. Baskı, Editörler: Öge AE, Baykan B, Bilgiç B, Nobel Tıp Kitabevleri, 2021
5. Siao P, Kaku M. A clinical approach to peripheral neuropathy. *Semin Neurol* 2019; 39:519-530
6. Lehmann HC, Wunderlich G, Fink GR, Sommer C. Diagnosis of peripheral neuropathy. *Neurol Res Pract.* 2020; 2:20.
7. Barrell K, Smith AG. Peripheral Neuropathy. *Med Clin North Am.* 2019;103(2):383-397.
8. Özdağ Acarlı A, Çakar A, Gülşen Parman Y, Öge AE. Periferik Sinirlerin Yaygın ve çok odaklı hastalıkları. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri Nöroloji 4. Baskı, Editörler: Öge AE, Baykan B, Bilgiç B, Nobel Tıp Kitabevleri, 2021
9. London ZN. A Structured Approach to the Diagnosis of Peripheral Nervous System Disorders. *Continuum (Minneapolis Minn).* 2020;26(5):1130-1160.
10. Smith Nold C, Nozaki K. Peripheral neuropathy: Clinical pearls for making the diagnosis, *JAAPA*, DOI: 10.1097/01.JAA.0000615460.45150.e0
11. Hanewinkel R, Ikram MA, Van Doorn PA. Peripheral neuropathies. *Handbook of clinical neurology*; 2016: 263-282.
12. Finsterer J, Löscher WN, Wanschitz J, Iglseder S. Orphan Peripheral Neuropathies. *J Neuromuscul Dis.* 2021;8(1):1-23.
13. Callaghan BC, Price RS, Feldman EL. Distal Symmetric Polyneuropathy: A Review. *JAMA.* 2015;24:314(20):2172-81.
14. Gibbons CH. Diabetes and Metabolic Disorders and the Peripheral Nervous System. *Continuum (Minneapolis Minn).*2020;26(5):1161-1183.
15. Klein CJ. Charcot-Marie-Tooth Disease and Other Hereditary Neuropathies. *Continuum (Minneapolis Minn).* 2020;26(5):1224-1256.
16. Çakar A, Durmuş Tekçe H, Parman Y. Familial Amyloid Polyneuropathy. *Arch Neuropsychiatry* 2019; 56:150-156i
17. Dohrn MF, Ihne S, Hegenbart U, Medina J, Züchner SL, Coellho T, Hahn K. Targeting transthyretin-Mechanism-based treatment approaches and future perspectives in hereditary amyloidosis. *Journal of Neurochemistry.* 2020; 00:1–17.
18. Gwathmey KG, Grogan J. Nutritional neuropathies. *Muscle Nerve.* 2020 ;62(1):13-29.
19. Valentine WM. Toxic Peripheral Neuropathies: Agents and Mechanisms. *Toxicol Pathol.* 2020;48(1):152-173.
20. Staff NP. Peripheral Neuropathies Due to Vitamin and Mineral Deficiencies, Toxins, and Medications. *Continuum (Minneapolis Minn).* 2020;26(5):1280-1298.
21. Martinez AR, Faber I, Nucci A, Appenzeller S, França MC Jr. Autoimmune neuropathies associated to rheumatic diseases. *Autoimmun Rev.* 2017;16(4):335-342.
22. Tulbă D, Popescu BO, Manole E, Băicuș C. Immune Axonal Neuropathies Associated With Systemic Autoimmune Rheumatic Diseases. *Front Pharmacol.* 2021; 14:12: 610585.
23. Chaudhry HM, Mauermann ML, Rajkumar SV. Monoclonal Gammopathy-Associated Peripheral Neuropathy: Diagnosis and Management. *Mayo Clin Proc.* 2017 ;92(5):838-850.

24. Brown R, Ginsberg L. POEMS syndrome: clinical update. *J Neurol*. 2019;266(1):268-277.
25. Amato AA, Ropper AH. Sensory Ganglionopathy. *N Engl J Med*. 2020;383(17):1657-1662. doi: 10.1056/NEJMra2023935. PMID: 33085862.
26. Gwathmey KG. Sensory neuronopathies: *Muscle Nerve* 2016;53(1):18-19.
27. Garcia-Santibanez R, Burford M, Bucelli RC. Hereditary Motor Neuroopathies and Amyotrophic Lateral Sclerosis: a Molecular and Clinical Update. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2018;18(12):93
28. Freeman R. Autonomic Peripheral Neuropathy. *Continuum (Minneapolis Minn)*. 2020;26(1):58-71.
29. Shillo P, Sloan G, Greig M, Hunt L, Selvarajah D, Elliott J, Gandhi R, Wilkinson ID, Tesfaye S. Painful and Painless Diabetic Neuropathies: What Is the Difference? *Curr Diab Rep*. 2019;19(6):32.
30. Devigili G, Cazzato D, Lauria G. Clinical diagnosis and management of small fiber neuropathy: an update on best practice. *Expert Rev Neurother*. 2020 20(9):967-980.
31. Kok K, Zwiers KC, Boot RG, Overkleeft HS, Aerts JMFG, Artola M. Fabry Disease: Molecular Basis, Pathophysiology, Diagnostics and Potential Therapeutic Directions. *Biomolecules* 2021; 11,271
32. Akpınar ÇK, Türker H, *Arch Neuropsychiatry* 2015; 52:258-262. Bayrak O, Cengiz N. Electroneuromyographic Features in Fabry Disease; A retrospective review.
33. Glenn MD, Jabari D. Diabetic Lumbosacral Radiculoplexus Neuropathy (Diabetic Amyotrophy). *Neurol Clin*. 2020;38(3):553-564.
34. Shahrizaila N, Lehmann HC, Kuwabara S. Guillain-Barré syndrome. *Lancet*. 2021;397(10280):1214-1228.
35. Joint Task Force of the EFNS and the PNS. European Federation of Neurological Societies/ Peripheral Nerve Society Guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society—First Revision. *J Peripher Nerv Syst* 2010; 15(1):1-9.
36. Zeng Y, Liu Y, Xie Y, et al. Clinical features and the validation of the Brighton criteria in Guillain-Barré syndrome: retrospective analysis of 72 hospitalized patients in three years. *Eur Neurol* 2019;81(5-6): 231-238.
37. Barohn RJ, Amato AA. Pattern-recognition approach to neuropathy and neuronopathy. *Neurol Clin*. 2013;31(2):343-61.
38. Dhamne MC, Morren JA. Polyneuropathies. In *Electrodiagnostic Medicine*. Editörler: Galvez Jimenez N, Soriano A, Morren JA, Springer, Cham, 2021.
39. Gencdal IY; Özdağ Acarlı AN, Elmalı AD, Eekli AS, Öge AE, Baslo MB, Orhan EK. Why electrophysiological reassessment is need? The experience of our laboratory- A crosssectional study. *Neur Sciences and Neurophysiology* 2022; 39(2): 74-78
40. Nishimoto Y, Odaka M, Hirata K, Yuki N. Usefulness of anti-GQ1b IgG antibody testing in Fisher syndrome compared with cerebrospinal fluid examination. *J Neuroimmunol* 2004;148(1-2): 200-205.
41. Breza M, Koutsis G. Kennedy's disease (spinal and bulbar muscular atrophy) a clinically oriented review of a rare disease. *J Neurol* 2019; 266(3):565-573.
42. Décard BF, Pham M, Grimm A. Ultrasound and MRI of nerves for monitoring disease activity and treatment effects in chronic dysimmune neuropathies- Current concepts and future directions. *Clin Neurophysiol*. 2018;129(1):155-167.
43. Sommer C, Carroll AS, Koike H, Katsuno M, Ort N, Sobue G, Vucic S, Spies JM, Doppler K, Kiernan MC. Nerve biopsy in acquired neuropathies. *J Peripher Nerv Syst*. 2021;26 Suppl 2: S21-S41.
44. Sommer C. Pathology of Small Fiber Neuropathy: Skin biopsy for the analysis of nociceptive nerve fibers. In *Small Fiber Neuropathy and Related Syndromes: Pain and Neurodegeneration*. Editörler: Hsieh ST, Ananad P, Gibbons C, Sommer C. Springer, Singapore, 2019
45. Gibbons CH, Wang N, Kim JY, Campagnolo M, Freeman R. Skin Biopsy in Evaluation of Autonomic Disorders. *Continuum* 2020;26(1): 200-212



Nöromusküler Bileşke Hastalıkları

Prof. Dr. Nur Yüceyar

Epidemiyoloji ve Patogenez

Myastenia gravis'in (MG) ilk tanımı 1672 yılında Thomas Willis tarafından yapılmıştır. MG, 19. yüzyılın ortalarından sonra ilgi odağı olmuş ve 150 yıllık bir zaman diliminde tanı ve tedavide büyük aşamalar gerçekleşmiştir (1). Günümüzün tedavi olanakları ile morbidite ve mortalitesi azalmış ve Latince "ağır veya ciddi" anlamına gelen "gravis" anlamını yitirmeye başlamıştır. Bu nedenle otoimmün myasteniyi adlandırması daha uygun olmasına karşın bu yazı boyunca da hastalık alışlagelmiş "myastenia gravis" adıyla anılacaktır. Miyastenia gravis, 150/milyona yaklaşan prevalansı ile nöromusküler bileşkenin (NMB) en sık görülen bozukluğudur (1-5). Nöromusküler kavşakta eksprese edilen proteinlere karşı IgG antikorlarının (Ab), asetilkolin reseptör (AChR) kaybına ve postsinaptik fonksiyon bozukluğuna neden olduğu anormal yorulma ve kas güçsüzlüğü ile karakterize kronik otoimmün hastalıktır (3,4).

Anti-AChR Ab'ler, MG hastalarının yaklaşık %85'inde saptanır ve bilinen üç mekanizma ile patogenezde etkin rol oynar: (1) postsinaptik membranın kompleman aracılı yıkımı; (2) kas lifi içinde içselleştirilen ve yok edilen antijen-Ab komplekslerinin oluşumu ile AChR'nün bozulması; (3) AChR bağlanma bölgesinin bloğu (4). Anti-AChR Ab'li MG (AChR-MG), her ikisi de hastalık patogenezine katkıda bulunan timus foliküler hiperplazisi veya timoma ile ilişkilidir (6). Her yaşta, her ırk ve cinsde gözlenir. 20-40 yaş arasında kadın, 50 yaş üzerinde ise kısmen erkek hakimiyeti söz konusudur (1-5,7).

MG başlangıç yaşı, klinik dağılım, timus patolojisine göre; erken başlangıçlı, geç başlangıçlı (başlangıç yaşı \geq 50 yıl), jeneralize AChR-MG, oküler-MG ve timoma ile ilişkili MG olarak alt bölümlere ayrılır (1-5). Ayrıca antikor varlığına göre de adlandırılır. Bazı anti-AChR/MuSK negatif vakalarda LRP4 ve agrine karşı antikorlar bildirilmiştir (1,2,4). Geri kalanlar saptanabilir antikorun olmayan seronegatif olan kısımır.

OkülerMG: Tüm MG'lerin % 15 ini oluşturur. Her yaşta (ilk dekad ve >40 yaşta) daha yüksek prevalans görülür. Sadece pitoz, çift görme ve orbikularis okülü güçsüzlüğü mevcuttur. Diğer bölgelere yayılma eğilimi; 2 yıl içinde % 80 olguda görüldüğü için en az 2 yıldır jeneralizasyon gözlenmemiş olguları kapsar. %40-60 kadarında düşük titrede AChR ab mevcut, timoma riski düşüktür. Hastalık seyri oldukça değişkendir, uzun yıllara yayılan dalgali seyir siktir. Spontan remisyon % 15-20 oranındadır ve çocuklarda iyileşme şansı daha yüksektir (1-5).

Erken başlangıçlı AChR-MG: Kadınlarda oldukça yaygındır (E/K:1/3) ve AChR'ye karşı spesifik antikor kaynağı olduğu düşünülen timus foliküler hiperplazisi ile güçlü bir şekilde ilişkilidir (6). 50 yaş öncesinde başlar, AChR ab, olguların % 80'inden fazla oranda görülür. Jeneralize MG siktir. Diğer otoimmün hastalıklarla birlikteliği siktir. Timektomiden en çok yarar görebilecek gruptur (1-5).

Geç başlangıçlı MG: Erkek baskınlığı ile karakterizedir; 50 yaş sonrası başlangıç görülür. Bu hastaların timus örneklerinde inflamatuvar yanıt minimaldir, atrofi görülür. Timektomiden en az yarar görecektir. Oküler başlangıç ve pür oküler MG oranı yüksektir. %20-30 kadarında hastalık ciddidir. AChR antikorları %90 oranında ancak daha düşük seviyelerde görülür (1-5).

Timoma'nın eşlik ettiği MG: AChR-MG hastaların %10-15'inde timoma saptanabilir, bu grupta cinsiyet yanlılığı yoktur. Genellikle 40-50 yaş üzeri görülür. Anti-AChR antikorları yüksek titrede bulunur, anti-Titin, anti-Ryododin antikorları saptanabilir. Erken ve geç başlangıçlı MG hastalarında görüldüğü gibi human lökosit antijen (HLA) genleri ile güçlü bir ilişki saptanmamıştır. Timomali MG hastalarının patogenezinde otoreaktif T lenfositlerin aktif olduğu hatalı bir tümör içi timosit seçiminin sorumlu olduğu düşünülmektedir (2,6).

Anti-MuSK MG: Hastaların yaklaşık %5-8'inde kasa özgü tirozin kinaza (MuSK) karşı IgG4 yapısında Ab vardır. MuSK, nöral agrin tarafından ko-reseptörü, lipoprotein ile ilgili reseptör 4 (LRP4) aracılığıyla aktive edilir. MuSK aktivasyonu, AChR kümelenmesine yol açan hücre içi bir yolu tetikler (7). Anti-MuSK Ab'lerinin ana etkisi, MuSK-LRP4 bağlanmasının engellenmesidir (1,2,7,8). MuSK MG, kadınlarda belirgin olarak daha fazla görülür, sıklıkla dördüncü dekada başlar (8). Homojen bir grup değildir. %30 kadarında klinik olarak AChR-MG'ye benzer. Sıklıkla bulber ağırlıklıdır. Ekstremitelerde güçsüzlüğü görece daha az, oküler başlangıç daha enderdir. Kolinesteraz inhibitörlerine yanıt az, bazı olgularda kötüleşme görülebilmektedir. Kranial kaslarda atrofi görülebilir. Ağır seyreden hasta oranı ve myastenik kriz daha fazla görülmektedir. Timoma çok ender ve timektomi yetersiz bulunmuştur (2,7,8).

MG'de Klinik Özellikler

MG'nin klinik özelliği, eforla kötüleşen ve istirahatle düzelen dalgali kas güçsüzlüğüdür. Çoğu vakada klinik prezentasyon tipiktir, semptomların çeşitliliği ve şiddetinde değişkenlik görülebilir. Tek taraflı pitozis hastalığın en sık başlangıç bulgusudur ve hastalık seyri sırasında asimetrik tutulum olguların %90'ında gözlenir. Pitozis genellikle asimetriktir ve alternan olabilir. Ekstrinsik oküler kasların (EOM) zayıflığı pitoz dışında binoküler diplopiden sorumludur.

Diplopi, tek bir göz kasının parezi nedeniyle olabilir, ancak çoklu pareziler yaygındır ve bakı sırasında yorulma nedeni ile kısıtlılıklar değişebilir. Bu özellik mitokondriyal bozukluklar dışında başka oküler tutulumlarda görülmez, değerlidir. Başvuruda oküler semptomlar çok sık olmasına rağmen, hastaların sadece %15-20'sinde MG EOM ile sınırlı kalır, genellikle başlangıçtan itibaren 2 yıl içinde güçsüzlük diğer kas gruplarına yayılır. Fasiyal güçsüzlük MG hastalarının hemen hepsine farklı derecelerde eşlik edebilir. Orbicularis oculi kasının güçsüzlüğü en sık görülmekle birlikte orbikularis oris kasının güçsüzlüğüne bağlı yanakları şişiremez ve sırttan yüz ifadesi (myastenik sırtma) karakteristiktir.

Masseter kaslarının yorulması, yemek boyunca çiğneme de gittikçe artan güçlük sonuçlanır. Medulla oblongata'daki motor nöronlar tarafından innerve edilen bulber kasların tutulumuna bağlı yakınmalar tipiktir ve öyküde mutlaka sorgulanması gerekir. Velum palatinumun tutulması ile yemek sırasında özellikle sıvıların nazal regürjitasyon, nazone konuşma; faringiyal ve laringiyal kasların tutulumuna bağlı ses kısıklığı ve özellikle katı gıdalara karşı yutma güçlüğü, boğazına takılma hissi aspirasyonu düşündürülen öksürük hastaların bir kısmında başlangıç bulgusudur. Aktivenin sonuna doğru ortaya çıkması veya belirginleşmesi (yorulma fenomeni) tipiktir. Dizartri, uzun süreli konuşmada belirgin olabilir, ancak ciddi şekilde etkilenen hastalarda konuşma anlaşılabilir hale gelebilir. Dil zayıflığı, konuşma ve yeme güçlüklerine katkıda bulunur. Özellikle MuSK-MG olgularında bir ortanca ve iki yan çizgiyle

(üçlü çizgili dil) şeklinde karakteristik bir atrofiye dönüşebilir. Boyun ekstansörlerinin zayıflığı, başın düşmesine(düşük baş) neden olabilir. Ekstremitelerde yaygın olarak proksimal kaslar tutulur, güçsüzlük bilateral olmakla birlikte şiddeti asimetrik olabilir. Üst ekstremitelerde distal kaslar; parmak ekstansörleri ve abdükörler daha sık etkilenir; ayak ekstansörlerinin zayıflığı çok nadiren görülür. MG'li kadınlarda pelvik taban kaslarının ve erkeklerde dış üretral sfinkterin azalmış gücü, üriner stres inkontinansından sorumlu olabilir (4,9,10). Solunum yetmezliği (miyastenik kriz), hastaların %15-20'sinde, daha sık olarak başlangıçtan itibaren ilk 2 yılda ortaya çıkar(11). Diyafram ve interkostal kasların güçsüzlüğü ile birlikte bronşiyal sekresyonlar ve tükürük aspirasyonu ile üst hava yolunun tıkanması mekanik ventilatör desteği gerektiren solunum güçlüğüne yol açar.

Myastenik krizler çoğunlukla solunum yolu enfeksiyonları tarafından tetiklenir. Cerrahi, sedasyon, nöromusküler bileşkeyi etkileyen ilaçlar, kolinesteraz inhibitörlerinin kesilmesi/aşırı ilaç tedavisi, steroid tedavisinin başlatılması (11) tetikleyici diğer faktörlerdir.

MuSK-MG; yukarıda da belirtildiği gibi bulbar ve aksiyel kasların baskın tutulumu, dizartri, disfaji, yüz ve boyun kaslarının zayıflığı ve sık solunum krizleri ile karakterizedir. Oküler semptomlar hafiftir ve sıklıkla geçicidir; ekstremiteler kasları tamamen korunabilir (4,9,10).

Anti-LRP4 Ab'leri olan hastalar çoğunlukla hafif jeneralize veya oküler tutulum gösterir (12)

MG Tanısal Yaklaşım

Tipik bir yorulma fenomeni ve kas güçsüzlüğü paterniyle başvuran hastalarda MG'den kolaylıkla şüphelenilebilir. Semptomlar ve bulgular ancak efordan sonra ortaya çıkabileceğinden, spesifik kas gruplarını yoran manevralar faydalı olabilir. Yüz, oküler, orofaringeal, uzuv kasları test edilmelidir. MG'nin klinik tanısı tipik öykü ve muayene bulguları ardından elektromiyografi (EMG) çalışmaları, farmakolojik testler ve serum antikör testi ile doğrulanır. EMG'deki postsinaptik membran bozukluğunu gösteren anormal bulgular, kolinesteraz inhibitörlerine (KEİ) verilen klinik yanıt, MG tanısını destekler ve spesifik antikörlerin saptanması, MG'yi doğrular ve antikör ile ilgili alt grupları tanımlar. Çift seronegatif MG olgularda EMG onayı çok önemlidir. Elektrofizyolojik incelemeler de normal sınırdaki oküler seronegatif hastalarda klinik şüphe devam ediyorsa tedaviye alınan yanıt önem taşımaktadır.

1. Farmakolojik Testler

Kolinesteraz inhibitörleri (KEİ), sinaptik yarı ACh yarı ömrünü uzatır ve MG'de nöromusküler bileşke fonksiyonunu iyileştirir. ACh, kalan AChR'leri tekrar tekrar bağlayabilir. Spesifik olmasa da kesin klinik iyileşme olarak KEİ lerine pozitif bir yanıt, MG tanısını güçlü bir şekilde desteklemektedir.

Edrophonium gibi parenteral olarak verilen kısa etkili ajanlar, neostigmin, tanı amaçlı kullanılır. Klinik yanıt semptomatik kaslar üzerinde değerlendirilmelidir(12). Edrophonium (Tensilon®) testi 2 mg doz enjeksiyonu ile başlar; yanıt ve yan etkilerin yokluğunda, 1 dakika sonra 2-5 mg daha verilir; klinik reaksiyon 10-60 sn içinde belirgindir ve 1.5 ila 10 dakika sürer. Edrofonyum enjeksiyonu sonrası lakrimasyon, terleme ve fasikülasyon görülebilir. Bronkokonstriksiyon ve şiddetli bradikardi meydana gelebileceğinden atropin her zaman ulaşılabilir durumda tutulmalıdır. Atropin-neostigmin testinde, 0.5 mg atropinin subkutan uygulamasından sonra 1-2 mg neostigmin intramusküler olarak verilir; klinik etki, ikinci enjeksiyondan 15-30 dakika sonra ortaya çıkar. KEİ'e yanıt, 60 mg oral piridostigmin uygulamasından 45-60 dakika sonra değerlendirilebilir. Şu anda, neostigmin ve piridostigmin,

klinik uygulamada edrofonyumun yerini büyük ölçüde almıştır. MG'de KEİ'e pozitif yanıt oranı %90 civarındadır. MuSK Ab'li hastalarda KEİ enjeksiyonu genellikle etkisizdir, kolinerjik yan etkilere neden olur ve hatta klinik kötüleşmeye neden olabilir (8).KEİ'e karşı pozitif bir reaksiyon konjenital myastenik sendromda (KMS) ve daha az ölçüde Lambert Eaton Myastenik Sendromda (LEMS) gözlenir. ALS'de, Guillain-Barré sendromunda ve beyin sapı lezyonlu hastalarda yalancı pozitif yanıtlar bildirilmiştir (2).

2.Nöromusküler Bileşke Hastalıklarında EMG Çalışmaları

Bu bölümde tüm nöromusküler bileşke hastalıklarındaki elektrofizyolojik bulgulara kısaca değinilecektir.

Repetitif sinir uyarımı (RSU)

Miyastenia Gravis ön tanısı ile elektrofizyoloji laboratuvarına başvuran hastalarda rutin motor ve duyuşal sinir iletim çalışmalarının normal olması beklenir. Birleşik kas aksiyon potansiyeli (BKAP) amplitüdüne özellikle dikkat edilmelidir. Lambert-Eaton Miyastenik Sendromunda bazal BKAP değerleri genellikle yaygın olarak düşüken, MG'si olan hastaların sadece küçük bir kısmında istirahat bazal BKAP değerleri normalin altındadır.

Repetitif sinir uyarımı (RSU), bir kasın tekrarlayan uyarımlarının BKAP amplitüdü üzerine etkisini inceler. Tekrarlayan uyarım seyirme (düşük frekans, 1-3-5 Hz) ve tetani (yüksek frekans, 30-50 Hz) frekanslarında yapılır. Seyirme frekansında uyarım (en sık 3 Hz uyarım kullanılır) ile dekrement yanıt araştırılır. İncelenen sinire maksimum M yanıtının elde edildiği şiddette ardışık 10 uyarım verilir. Elde edilen M yanıtının 1. ve 4. sü arasında % 10 ve üzerinde amplitüd düşüşü anlamlı dekremental yanıt kabul edilir. Kas yorgunluğunun nörofizyolojik eşdeğeridir. Amplitüd düşmesinin, ikinci potansiyelde, ender olarak da üçüncü potansiyelde ortaya çıkması gerekir. İkinci potansiyelde düşükten sonra amplitüd ya aynı kalır ya da dördüncü beşinci veya potansiyele kadar düşmeye devam eder. Beşinci potansiyelden sonra da devam eden sürekli düşüş ise MG' de görülmez. Bu düşüşü 4. uyarım sonrasında kısmi bir amplitüd artışı takip eder ve bir ' U eğrisi' oluşur. Bazal yanıtlarda dekrement saptanmazsa incelenen kasa 1 dakika egzersiz yaptırılarak 1 er dakika aralarla çalışmanın tekrarlanması duyarlılığı artırır. Kolinesteraz inhibitörleri testten 12 saat önce kesilmiş olmalıdır(13-15).

Dekremental yanıtın varlığı klinikteki kas yorgunluğu ve güçsüzlüğü ile paralellik gösterir. El kaslarında ardışık sinir uyarımı çalışmak kolaydır. Proksimal kaslarda testin duyarlılığı fazladır ancak daha ağırdır ve hareket artefaktları ile ilişkilidir. Aksesuar sinirin uyarılması iyi tolere edilir ve distal kaslarda RSU negatif olduğunda yapılmalıdır (13-15). MuSK-MG'de ve oküler semptomları olan hastalarda kraniyal kasların (nazalis, orbicularis oculi, masseter) muayenesi ardışık sinir uyarımı testinin duyarlılığını artırır (14). Pratikte daha sık olarak fasiyal sinir (Oküler MG ve Anti MuSK MG de daha duyarlıdır) ve spinal aksesuar sinir çalışılmaktadır. Laboratuvarımızda fasiyal sinirin innerve ettiği m. nazalis ve spinal aksesuar sinirin innerve ettiği m. trapezius kaslarından kayıtlama ile çalışılmaktadır. RSU duyarlılığı, zayıf kasların test edilmesine bağlıdır ve 32-34 °C'de kas ısınmasıyla artar.

Tetani Frekansında uyarım (30-50 Hz) veya 10 saniye yoğun izometrik egzersiz ile BKAP amplitüdünde belirgin yükselme (%100 ve daha fazla) klinikteki postegzersiz fasilitasyonun elektrofizyolojik karşılığıdır ve LEMS için tanı koydurucudur. Botulizmde görülen inkrement yanıt çoğu zaman %100 den daha düşüktür ve ancak hafif ve erken olgularda gösterilebilir. MG'de, aktivasyon sonrası fasilitasyon (yani, kısa bir istemli kasılmadan sonra BKAP amplitüd artışı) %10 ile %25 arasındadır ve nadiren %50'ye ulaşır.

Aktivasyon sonrası bitkinlik, yani başka bir BKAP azalması, genellikle kas kasılmasından 1-3 dakika sonra görülür(13).

Laboratuvarımızda hasta uyumu yeteriyse 10 sn süreli yoğun egzersiz yüksek frekans uyarıma tercih edilmekte ve ulnar sinir uyarımı ve hipotenar kastan kayıtlama ile repetitif sinir uyarımı yapılan tüm hastalara uygulanmaktadır.

Nöromusküler Bileşkenin diğer birincil bozukluklarında ve daha az sıklıkla amyotrofik lateral skleroz (ALS) ve radikülopatide düşük frekanslı RSU'de azalan bir yanıt mevcuttur. Konjenital miyastenik sendromların (KMS) çoğu, yukarıdaki RSU/aktivasyon protokolündeki MG ile aynı modele sahiptir. Öte yandan, LEMS ve botulizm, yukarıda da belirtildiği gibi ilk BKAP'ın düşük amplitüdü, düşük frekanslı RSU sırasında daha fazla BKAP düşüşü ve yüksek frekanslı RSU sırasında veya kısa maksimum kas kasılmasından hemen sonra BKAP amplitüd restorasyonu (güçlendirme) ile karakterize edilir (13).

Ardışık sinir uyarım testlerinde en büyük tehlike, artefakt olarak ortaya çıkan dekrementi gerçek sanmak ve yanlış olarak MG tanısı koymaktır. İncelenecek kası çok iyi stabilize etmek, dekrementi bir değil birkaç kez elde ederek emin olmak ve dekrement paternine dikkat etmek önem taşır.

Tek Lif EMG (SF-EMG)

Sağlıklı bir motor ünitenin aksonu depolarize olduğunda bu motor ünite ait tüm kas lifleri yakın zamanlı olarak uyarılır. Nöromusküler bileşke hastalıklarında motor son plak potansiyelinin eşik değere ulaşması gecikir ve bu gecikme değişkendir. Motor son plak potansiyeli eşik değere ulaşamazsa bu kas lifi için ileti bloke olacaktır. Tek lif EMG aynı motor üniteye ait kas liflerinin depolarizasyonundaki gecikme değişkenliğini (Jitter) ölçmek ve ileti bloğunu göstermek için kullanılır. Günümüzde tek lif EMG için tek kullanımlık konsantrik EMG iğneleri kullanılmaktadır. Cihazın filtreleme ayarları yapılarak yakın olan kas liflerinin potansiyellerinin görünür olması sağlanır. İğne kasa yerleştirilir ve hastanın istemli kası yapması istenir. Birbirine zamansal olarak bağlı (aynı motor üniteye ait) iki potansiyel ekrana düşürülerek 50-100 kayıt alınır ve jitter ölçümü yapılır. Her kas için normal jitter sınırı farklılık gösterir. 20 çift kas lifi değerlendirildiğinde %10 ve üzerinde (2 ve daha fazla çiftte) artmış jitter bulunması bozulmuş motor son plak fonksiyonu olarak yorumlanır.

SF-EMG genellikle istemli kas kasılması sırasında yapılır. Koopere olmayan hastalarda (çocuklarda olduğu gibi), aksiyon potansiyeller (AP) aksion stimülasyonu ile ortaya çıkarılabilir; bu durumda, jitter, uyarın ile tek kas liflerinin AP'si arasındaki aralık varyasyonlarını ölçer.

Rutinde tek lif EMG çalışması tek kasta yapılır. Çalışılacak kasın seçiminde hastanın kliniği göz önünde bulundurulur. Ekstensor digitorum komunis ve orbicularis oculi kasları sık olarak tercih edilir.

SF-EMG, MG teşhisi için en duyarlı testtir ve ekstremitelere ve yüz kasları incelendiğinde, vakaların > %90'ında pozitif sonuçlar kaydedilir (15) Oküler MG ve Anti Musk MG hastalarında kraniyal kaslar daha yüksek duyarlılığa sahiptir. Klinik olarak etkilenmiş bir kasın tek lif EMG sinin normal olması MG tanısını dışlar. Tek lif EMG, ardışık sinir uyarımı ile dekrement bulma olasılığının oldukça düşük olduğu oküler MG ve çok az bulguları olan hafif jeneralize olgularda özellikle çok yararlıdır. Oküler miyastenisi (15) veya MuSK-MG (8) olan hastalarda kraniyal kasların SF-EMG'si yüksek bir tanısallıkla sahiptir. Ancak jitter artışının nöromusküler bileşke hastalıkları için özgün olmadığını vurgulamak gerekir. Hem nöropatik hem de miyopatik hastalıklarda jitter artışı görülebileceğinden tek lif EMG için hasta seçiminde ve sonucun yorumlan-

masında dikkatli olunmalıdır.(15). Günümüzde spesifik antikor ve tipik klinik varlığında tanı amaçlı elektrofizyolojik tetkik gerekmektedir, ancak seronegatif grupta nöromusküler kavşak bozukluğunu saptamada ayırıcı tanıda halen önemli bir testtir.

3.MG'de Spesifik Antikor Tayini

Myastenia Gravis (MG) antikor aracılı nöromusküler bileşkenin otoimmün hastalıklarından biridir. Tanıda serolojik tetkikler yararlıdır. Jeneralize-MG hastalarının yaklaşık %85' inde ve oküler-MG olan hastaların %50-60'ında anti-AChR antikorları saptanabilir. AChR antikor negatif olan hastaların %30-60'ında anti-MuSK antikorları saptanabilir (3,5).

Klinik olarak MG'den şüphelenildiğinde, ilk test edilecek anti-AChR antikorudur. Anti-AChR antikorları negatif olgularda anti-MuSK antikorları test edilmelidir. Antikor başlangıçta saptanamayabilir ve daha sonra pozitif hale gelebilir. Bu nedenle negatif sonuçlar 6 ay arayla takip eden iki testte doğrulanmalıdır. Anti-AChR ve anti-MuSK antikorları, bir radyoimmünopresipitasyon tahlili (RIPA) ile rutin olarak test edilir. Ülkemizde ticari testler bulunmaktadır.

Anti-AChR ve anti-MuSK antikorları çok spesifiktir; tipik semptomları olan hastalarda tespit edilmeleri tanıyı doğrular. Anti-AChR antikorları (RIPA)'nın tanısallık doğruluğu %97-99 arasında değişmektedir (3-5). Anti-AChR pozitifliği nadiren ALS'de saptanabilir ve timoma ile ilişkili olarak bulunabilir. Bu hastalarda MG gelişme riski vardır. Anti-MuSK antikorları ise, MG dışında hiçbir zaman bildirilmemiştir(16). Standart RIPA ile antikor negatif hastalarda, hücre membranında eksprese edilen AChR veya MuSK' a karşı MG-spesifik antikorlar, hücre bazlı analizlerde (CBA) saptanabilmektedir. Daha yaygın olarak çocuklarda ve hafif hastalığı olan hastalarda saptanabilir. RIPA ile AChR antikor negatif hastaların %30-60'ında; oküler-MG olgularının yaklaşık %50'sinde hücre bazlı tahlilde asetilkolin reseptör antikorları saptanabilir.(17) Çift seronegatif MG hastalarında (hem AChR, hem MuSK'a karşı antikor negatif) farklı oranlarda LRP4 ve anti-agrin antikorları bildirilmiştir. Bu antikorlar için ülkemizde ticari testler mevcut değildir.

Hücre içi kas proteinlerine, titin ve ryanodin reseptörüne (RyR) yönelik antikorlar AChR-MG'de saptanabilir. Timoma hastalarının %95'inde anti-titin Ab ve %70'inde anti-RyR Ab'un varlığı timoma ile güçlü bir şekilde ilişkili olduklarını gösterir. Ayrıca daha az ölçüde geç başlangıçlı hastalık ile ilişkilidir. Bu antikorlar, erken başlangıçlı AChR-MG'de yararlı timoma belirteçleridir (16).

4. MG Tanısallık Yaklaşımında Ek Tetkikler

Buz testi, pitozisli hastalarda pratikte en sık başvurulan testtir. Göz kapağı üzerine 2 dk buzlu paket yerleştirilerek gerçekleştirilir; ptosisdeki değişiklik, buzun çıkarılmasından 5-10 s sonra değerlendirilir. Palpebral fissür artışı > 2 mm ise pozitif yanıt olarak kabul edilir (18). Buz testinin yüksek bir negatif öngörülebirliliği bulunur (%94) (18) ve nihai tanının Ab testi ve EMG çalışmalarına dayanması koşuluyla yararlı yatak başı testidir.

MG tanısı konulduktan sonra, tüm hastalar (özellikle AChR-MG'li olanlar), bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans görüntüleme yoluyla mediasteninin radyolojik incelemesinden geçmelidir. MG'nin tiroid hastalığı ile yüksek oranlı ilişkisi göz önüne alındığında, tiroid fonksiyon testleri ve tiroid spesifik antikorlar ve hormonlar test edilmelidir. MG tedavisinde, tedaviyi kısmen zorlaştırabilecek diyabet, arteriyel hipertansiyon, osteoporoz ve aktif enfeksiyonlar gibi tıbbi durumların taranması önerilir.

MG Ayırıcı Tanısı

Seronegatif hastalarda MG, öncelikle nöromusküler bileşke diğer hastalıklarından ayırılmalıdır.

Yaygın bulbar semptomları olan ALS, MG olarak yanlış teşhis edilebilir. Bu hastalarda, KEI'ler hafif iyileşmeyi indükleyebilir. RSU ve SF-EMG nöromusküler bileşke kusuru gösterebilir ve anti-AChR (16) ve anti-LRP4 Abs (yalancı pozitif) saptanabilir (2). Ancak EMG çalışmaları tanıyı netleştirir. Simetrik oftalmoparezi olan hastalarda mitokondriyal bozukluğu düşünülmelidir. Miller-Fisher sendromu; ataksi ve pupiller değişiklikler belirgin olmadığında MG ile karıştırılabilir; bu hastalarda SF-EMG sıklıkla nöromusküler bileşkede anormal yanıt gösterebilir (2-4).

MG Tedavi

Tedavi, advers olaylar riskinin en aza indirildiği semptomların tatmin edici kontrolünü sağlamayı amaçlar. Bu amaca bireyleştirilmiş terapötik seçeneklerle ulaşılabilir (19-22).

1.Semptomatik tdv:

Semptomatik tedavi piridostigmin (Mestinon®) olmak üzere kolinesteraz inhibitörlerine dayanmaktadır. MG hastalarının büyük çoğunluğu, bir dereceye kadar, toleransta bireyler arası değişiklik ile Mestinon'a yanıt verir. İyi tolere edilirse, günlük dört kez 60 mg'a (1 tablet) ve gerektiğinde günde beş kez 60-90 mg'a kadar yükseltilebilir. Daha yüksek dozlar, az fayda verir ve yan etkiler ortaya çıkar. Bebekler ve çocuklar için dozaj, 1 mg/kg'dan başlayan vücut ağırlığına göre ayarlanır. Piridostigmin, alımdan 1-1.5 saat sonra en yüksek etki gösterir ve etkisi 3.5-4 saat içinde kaybolur. Sürekli salımlı bir preparat (Mestinon-Timespan® 180 mg) sabahın erken saatlerinde veya gece semptomatik olan hastalar için yatmadan önce reçete edilebilir. Yan etkiler çoğunlukla bağırsak hiperaktivitesi, diyare, hiperhidroz ve fasikülasyonlardan oluşur ve genellikle doz ayarlaması ile kontrol edilebilir. Erken immüno-supresyon yüksek doz semptomatik tedavi ihtiyacını azalttığı için klinik bozulma ile karakterize kolinerjik kriz günümüzde nadir görülen bir olaydır. MuSK-MG'de KEI'ler genellikle etkisiz ve olası yan etkiler nedeni ile kullanılmamalıdır (8).KEI ile yeterince kontrol edilemeyen yaşam kalitesini etkileyen semptomları olan tüm hastalarda immüno-supresyon uygulanır. Steroidler, hızlı etkileri nedeniyle genellikle birinci basamak tedavidir; steroid koruyucu ajanlar ise genellikle uzun süreli tedavi ile ilişkilidir.

2.Steroidler

Oral prednizon genellikle güçlü immüno-supresif aktivitesi ve nispeten kısa yanılma ömrü nedeniyle kullanılır (20). Bu jenerali-ze MG'de başlangıç dozu 0.75-1 mg/kg/gün'dür. Klinik yanıt genellikle 2-3 hafta içinde gözlenir ve maksimum yanıt 2-3 ay içinde alınır. Tedavi ayrıca artan bir programla (yani her 5-7 günde bir 5 mg) düşük dozlarda (5-10 mg) başlatılabilir (20,21). Steroid uygulamasının ilk aşamasında MG kötüleşmesi meydana gelebilir(12,21).

Bu erken bozulma ciddi olabileceğinden ve solunum yetmezliğine ilerleyebileceğinden, bulbar zayıflığı olan hastalar tedaviye başlamak için hastaneye yatırılmalı ve dikkatle izlenmelidir; ciddi şekilde etkilenen hastalar için plazma değişimi veya intravenöz immüno-globulin (IVIg) önerilir. Oküler veya hafif semptomları olan hastalar prednizona ayaktan hasta olarak daha düşük dozlarda başlayabilir (22). İstikrarlı bir iyileşme sağlandığında, tedavi genellikle gün aşırı uygulamaya kaydırılır ve doz minimum etkili olacak şekilde kademeli olarak azaltılır (20,21). Kortikosteroidlerin yan etkileri osteoporoz, katarakt, diyabet, hipertansiyon, glokom, kilo alımı ve cilt bozukluklarını içerir. Yeterli önleme (tuz ve şeker diyet kısıtlaması, proton pompa inhibitörleri) ve tedavi (yani, osteoporoz için difosfonatlar) ve ayrıca ilgili alanlarda konsültan hekim izlemi planlanmalıdır.

3.İmmüno-supresif ve İmmunmodülatör Ajanlar

Tüm bu ajanlar, prednizondan daha uzun bir etki gecikmesi-ne sahiptir. İmmüno-supresanlar çoğunlukla steroid tutucu ajanlar olarak kullanılır, uzun süreli tedavide steroidlerin yerini alabilir ve hafif ilerleyici olmayan MG'li hastalarda monoterapide kullanılabilir. Tedaviden önce aktif enfeksiyonlar, özellikle viral hepatit ve tüberküloz dışlanmalıdır.

Azatioprin, MG'de ilk tercih edilen immüno-supresandır. Randomize kontrollü bir çalışmada (RCT) steroidden koruyucu ajan olarak etkili olduğu kanıtlanmıştır (23). Tedaviye günde bir kez 50 mg (1 tablet) ile başlanır, 50 mg/hafta artarak 2,5 mg/kg/gün'e çıkar. Bu doz 10-12 ay korunur, daha sonra kademe-li olarak günde 1 mg/kg'a düşürülür(21). Tedavinin ilk 2 haftasında ateş, halsizlik ve kusma ile birlikte grip benzeri bir sendrom geliştiren az sayıda hasta, azatioprine karşı toleranssız olabilir. Karaciğer fonksiyonu ve tam kan sayımı 1 ay boyunca her hafta, daha sonra 2-3 ayda bir değerlendirilmelidir. Karaciğer enzimlerinin artan serum seviyeleri genellikle dozun azaltılmasıyla normale döner; kalıcı hepatik veya pankreatik disfonksiyon, azatioprin kesilmesini gerektirir. Beyaz kan sayımı (WBC) $4 \times 10^9/l$ 'nin altına düş-tüğünde azatioprin azaltılmalı ve WBC 3×10^9 'ye ulaştığında kesilmelidir. Hafif makrositik anemi yaygın bir yan etkidir(21). Azati-yoprini inaktive eden enzim olan tiopurin metiltransferazın (TPMT) işlevsel olmayan alellerini taşıyan bireyler, geleneksel doz-larda azatioprin alırken ciddi miyelosupresyon yaşayabilir (2). TPMT işlevi ve genetik testler henüz rutin uygulamaya girmemiştir.

Mikofonolat Mofetil:Her ne kadar iki RKÇ (protokol tasarımı ile ciddi şekilde eleştirilmiştir) prednizona göre mikofenolat mofetilin (MMF) ek yararını göstermemiş olsa da (24), refrakter hastalığı olanlar da dahil olmak üzere MG hastalarında birçok çalışma MMF etkinliğini desteklemektedir. MMF, günde 1.5-2 g'a kadar yükselen bir rejimle 500 mg/gün ile başlatılır. İyileşme 2-3 ay sonra, maksimum fayda 6-18 ay sonra bildirilmiştir. Gastrointestinal rahatsızlık, lökopeni ve enfeksiyon, karaciğer toksisitesi şeklindeki yan etkiler azatioprine göre daha az yaygındır (19-22)

Siklosporin: MG'de siklosporinin etkinliği bir RKÇ'de kanıtlanmıştır(25), ancak bunu geniş serilerle ilgili başka raporlar takip etmemiştir. Tedaviye ikiye bölünmüş dozlar halinde 4-5 mg/kg/gün ile başlanır. İyileşme genellikle 2 ay sonra belirgindir, 3-4 ay sonra zirve yapar. Kronik tedavide, 2-3 mg/kg/gün'lük dozlar genellikle yeterlidir. WBC ve karaciğer enzimlerinin periyodik kontrolleri gereklidir. Böbrek fonksiyonu, kreatinin düzeyini tedavi öncesi değerinin %150'sinin altında tutmak için siklosporin titre edilerek izlenmelidir(21). Kronik uygulama ciddi yan etkiler (nefrotoksitesite, hipertansiyon, cilt malignitesi, tremor, hipertrikoz ve dişeti hipertrofisi) riskini gerektirdiğinden, siklosporin genellikle diğ-er ajanların başarısızlığından sonra düşünülür.

Takrolimus, retrospektif çalışmalarda ve iki RKÇ'de etkili olduğunu kanıtlamıştır(26). MG tedavisi için genellikle 3 mg/gün'lük bir doz kabul edilir. Güvenlik profili siklosporininkine benzer, ancak düşük dozlarda (0.1 mg/kg/gün) daha az nefrotoksik olduğu gösterilmiştir. Kan siklosporin ve takrolimus konsantrasyonları- nın ölçülmesi, özellikle tedavinin erken evrelerinde faydalıdır.

Metotreksat: Steroidden koruyucu etkisini araştıran RKÇ'ler çelişkili sonuçlar vermiştir (27,28). Bu ajan ucuz olması, iyi tolere edilmesi nedeniyle bazı merkezlerde yaygın kullanılabilir. Ancak dünyada MG'de şimdiye kadar sınırlı kullanımı olmuştur.

Siklofosfamid: Siklofosfamid ile oral tedavi, şiddetli alopesi, lökopeni, mide bulantısı, kusma, hemorajik sistit, kısırlık, enfeksiyon ve malignite riskinde artış gibi yan etkiler nedeni ile rituksimab dahil daha az toksik ajanların başarısız olduğu hastalarla si-

nırlıdır. Pulse intravenöz tedavisi (500 mg/m²/ay) daha iyi tolere edilir ve dirençli hastalıkta etkili olduğu kanıtlanmıştır (29).

Rituximab: Dolaşımdaki B hücrelerini tüketen bir anti-CD20 monoklonal Ab'dir. Retrospektif gözlemler ve meta-analizlerden, rituksimab, özellikle MuSK-MG'de olmak üzere tüm MG formlarında etkili görünmektedir (30). AChR-MG de Rituximab kullanımı ile ilgili Faz II BeatMG çalışmasında Rituksimab güvenli ve iyi tolere edilirken, alınan sonuçlar, hafif-orta derecede semptomatik AChR-MG'nin 12 aylık bir süre boyunca tanımlanmış klinik olarak anlamlı steroid-tutucu etkiyi gözleme olasılığının düşük olduğunu göstermektedir (31). Rituximab ağırlıklı olarak geleneksel immüno-supresyona dirençli hastalarda (19), iki rejimle kullanılır: birbirini takip eden dört hafta boyunca 375 mg/m²/hafta veya 1. günde 1000 mg ve 15. Günde 1000 mg şeklinde . Çoğu hasta birden fazla tedavi döngüsüne ihtiyaç duyar. Yerleşik bir protokolün yokluğunda, rituksimabi tekrarlama kararı klinik gözleme ve dolaşımdaki B hücre alt popülasyonlarına dayanmalıdır. Rituximab, düşük oranda şiddetli yan etkileri ile iyi tolere edilir (30). Progresif multifokal lökoensefalopati, daha önce başka immüno-supresanlarla tedavi edilen iki MG hastasında bildirilmiştir(2). Yakın tarihli bir randomize kontrollü çalışma jeneralize AChR-MG'de B hücre aktivasyon faktörünü (BAFF) hedefleyen bir monoklonal antikor olan belimumabın önemli bir yararı olmadığını gösterdi (2).

Ekulizumab: Terminal kompleman inhibitörü olarak kompleman aktivasyonunu önleyen protein C5'e bağlanır. Lancet 2017' de yayınlanan ve dirençli MG hastalarında çok merkezli randomize plasebo kontrollü olarak gerçekleşen çalışmanın sonuçları göz önüne alındığında, refrakter AChR-MG için onaylanmıştır (32). Çalışma sırasında ölüm veya meningokok enfeksiyonu vakası meydana gelmemiş. Her iki grupta da en yaygın yan etkiler baş ağrısı ve üst solunum yolu enfeksiyonu olarak bildirilmiş. Miyastenia gravis alevlenmeleri, ekulizumab grubunda altı (%10) hasta ve plasebo grubunda 15 (%24) hasta tarafından bildirilmiştir. Ekulizumab grubunda altı (%10) hasta ve plasebo grubunda 12 (%19) hasta kurtarma tedavisi gerektirmiştir.

4.Kısa ve Hızlı Etkili Tedaviler

Plazma değişimi ve IVIg kısa süreli de olsa hızlı bir etkiye sahiptir ve genellikle ek immüno-supresyona ihtiyaç duyulur. Plazma değişimi standart protokolü, alternatif günlerde 1-1,5 plazma hacminin 3-6 değişiminden oluşur; IVIg genellikle 2-5 gün boyunca 1-2 g/kg olarak uygulanır. Esas olarak hastalık alevlenmelerinin tedavisinde, steroid tedavisinin başlangıcında MG'nin kötüleşmesini önlemede ve seçilmiş vakalarda cerrahiye hazırlıkta kullanılırlar. IVIg immüno-supresanları tolere edemeyen hastalarda periyodik tedavi olarak kullanılabilirliği belirtilse de çoğu merkezde tercih edilmemektedir (20). Plazma değişimi ve IVIg'nin solunum krizi ve orta ila şiddetli MG tedavisinde benzer etkinliğe sahip olduğu bilinmektedir (2,33). Plazma değişimi ile ilgili yan etkiler esas olarak santral venöz kateterlerle ilgilidir; IVIg uygulaması alerjik reaksiyon, hemoliz ve tromboz ile komplike olabilir. Bu seçenekler arasındaki seçim hastanın komorbiditelerine, işlemin risklerine ve tıbbi olanaklara bağlıdır. Hayatı tehdit eden semptomları olan hastalarda plazma değişimi daha hızlı etkisi nedeniyle tercih edilirken, ayaktan hastalarda IVIg daha uygundur (19-22).

Diğer plazma bileşenlerini değiştirmeden bırakarak IgG'yi ortadan kaldıran yarı seçici immünoadsorbsiyon, yoğun plazma değişim protokolleri gerektiren hastalarda değerli bir alternatiftir (34). Subkutan IgG kronik hastalarda pratik bir seçenek olabilir. Kontrolsüz gözlemlerde etkili olduğu ve iyi tolere edildiği kanıtlanmıştır (35).

5.Timektomi

Terapötik timektominin mantığı, yani timoma olmayan hastalarda hastalık seyrini iyileştirmek için timektomi yapılması, timusun MG'deki patojenik rolüne dayanır (36). Jeneralize AChR-MG'deki etkinliği, transsternal timektomi ve prednizon kullanımını tek başına prednizon ile karşılaştıran bir RÇÇ da değerlendirildi. Timektominin birincil sonlanım noktalarında (ortalama QMG skoru ve prednizon gereksinimi timektomi grubunda önemli ölçüde daha düşüktü) ve ayrıca birkaç ikincil sonuçta (37) etkili olduğu kanıtlandı, ancak 50 yaşından büyük hastalarda timektominin yararı belirsizliğini korumaktadır. Artan sıklıkta daha az invaziv cerrahi yaklaşımlar uygulanmaktadır. Ülkemizde de yaygın kullanılan, etkili ve güvenli olduğu kanıtlanan video yardımcı (38) ve robotik timektomi ile önemli deneyimlere ulaşılmıştır. Oküler MG'de timektomi endikasyonu tartışmalıdır. Bir timomanın radyolojik kanıtı, ameliyat endikasyonudur. Ek tedavi gerekebileceğinden, timoma hastaları multidisipliner bir ekip tarafından yönetilmelidir. Timoma hastalarında bile timektomi asla acil bir tedavi olmamalı, MG semptom kontrolü sağlandıktan sonra gerçekleştirilmelidir.

MG ve Gebelik

Piridostigmin hamilelik ve emzirme döneminde güvenlidir. Prednizon hamilelik sırasında tercih edilen immüno-supresandır ancak emzirme döneminde 10 mg üstündeki dozlardan kaçınılmalıdır (20,39,40). Azatioprin ve siklosporin teratojenisite riskini artırmaz, oysa MMF, metotreksat ve siklofosfamid gebe kalmadan önce (hem kadın hem de erkek hastalarda) ve gebelik sırasında kaçınılmalıdır (20,39,40). Plazma değişimi ve IVIg, maternal/fetal riskleri tartarak kullanılabilir (39). Rituximab uygulaması ise çocukta B hücrelerini geçici olarak tüketir (39).

Eklampsinin yönetiminde enjekte edilebilir magnezyumdan kaçınılmalı veya en azından serum magnezyum düzeyleri izlenmelidir.3,5-7 mEq/l aralığındaki konsantrasyonlar güvenli kabul edilir (39). Hipertansiyon tedavisinde metildopa ve hidralazin tercih edilmelidir; fenitoin ve levetirasetam, nöbet önleme ve tedavide nispeten güvenlidir (40).

Geçici neonatalMG, miyastenik annelerden doğan bebeklerin %15-20'sinde görülür ve semptomatik tedavinin yanı sıra beslenme ve solunum desteği gerektirebilir (1,2-21).

MG ve Aşılama

MG'de aşılama ile ilgili temel endişe, bağıışıklık sisteminin baskılanmasıdır. Kalıcı bir spesifik Ab yanıtını önleyebilir. Canlı ate-nüe aşılama kontrendikedir, grip ve pnömokok aşılama gibi inaktive aşılama ise güvenlidir . Yıllık grip aşısı iyi tolere edilir ve solunum komplikasyonlarına bağlı MG bozulmasını önleyebilir (41). Covid aşısı MG hastalarında güvenle yapılmakta, yapılmaması şeklinde bir uyarı bulunmamaktadır. Covid enfeksiyonuna bağlı hastalığın kötüleşmesi, aşı ile yaşanabilecek yan etkilerden ağırdır.

KMS

Kongenital miyastenik sendromlar (KMS), yenidoğanlarda nöromüsküler kavşak bozukluğunun nadir nedenleridir. Bu heterojen bozukluklara presinaptik, sinaptik bazal lamina ve nöromüsküler kavşak postsinaptik bileşenlerindeki genetik kusurlar neden olur (42-46). %5.6'sında presinaptik bölgede, %12.9'da sinaptik boşlukta, %51.4'te postsinaptik bölgede ve %12.5'inde pre ve postsinaptik bölgelerdeki proteinlerin genetik mutasyonları sorumludur. Ayrıca, plektin(47) veya postsinaptik voltaj kapılı Na kanalındaki (48) bir kusurdan kaynaklananlar hariç, postsinaptik KM-S'ye tamamen AChR'deki mutasyonlar neden olur (48). AChR, Rapsyn, AChE ve Dok-7'deki mutasyonlar bu konuda geniş serileri olan merkezlerdeki KMS olgularının büyük kısmını içerir(48).

Daha yaygın görülen KMS lar aşağıda sıralanmıştır (43,44):

- Primer asetilkolin reseptörü (AChR) eksikliği, en sık görülen tip, AChR alt birim genlerinden herhangi birinde (CHRNA, CHRNB, CHRND veya CHRNE) resesif mutasyonların neden olduğu; çoğu epsilon alt biriminde (CHRNE) meydana gelir.
- RAPSN mutasyonları, AChR kümelenmesinin bozulmasına neden olur
- COLQ mutasyonları, son plak asetilkolinesteraz eksikliğine yol açar
- DOK7 mutasyonları, anormal sinaptik maturasyon ile sonuçlanır
- AChR alt birim genlerindeki (CHRNA, CHRNB, CHRND veya CHRNE) mutasyonların neden olduğu, kısaltılmış AChR kanal açıklığına sahip hızlı kanal sendromu
- AChR alt birim genlerindeki (CHRNA, CHRNB, CHRND veya CHRNE) mutasyonların da neden olduğu, uzamış AChR kanal açıklığının olduğu yavaş kanal sendromu

Şu anda, aşağıda belirtildiği üzere en az 30 farklı konjenital miyastenik sendrom (KMS) tanınmaktadır (48). Tanınan KMS sayısının artması, muhtemelen klinisyenler tarafından KMS konusundaki artan farkındalıktan ve hastalık genlerini ve mutasyonlarını saptamak için yeni nesil dizileme yöntemlerinin artan kullanımından kaynaklanmaktadır.

Presinaptik : ChAT, Vesiküler Ach transpoter, High aff choline transporter, SNAP25B, Munc13-1, Synaptobrevin 1, Synaptotagmin 2, Myo9A

Protein glikosilasyonu: GFPT1, DPAGT1, ALG2&14;GMPBB

Sinaptik aralık: AChE(CoIQ), Laminin beta2, Col13A

Postsinaptik: AChR eksikliği, AChR kinetik defekt, Na kanal myasteni, Plektin eksikliği

Gelişimsel : Agrin, LRP4, MuSK, Dpk-7, Rapsyn

Diğer Sendromlar PREPL eksikliği Mitokondriyal sitrat taşıyıcı, konjenital myopatilerle birlikte

KMS Klinik özellikler

KMS'nin tüm formları, yorulabilir zayıflık ile karakterize edilir, ancak bazı formların farklı fenotipleri vardır (42-46). KMS'li yenidoğanlarda, geçici neonatal miyastenia gravisli hastaların aksine sıklıkla pitoz görülür. Ek olarak, KMS'nin birkaç alt tipinde (örneğin, AChR eksikliği, asetilkolinesteraz eksikliği ve hızlı kanal sendromu) tipik olarak oftalmopleji gösterir (45). Bulbar ve solunum kas güçsüzlüğü bu alt tiplerde ortak özelliklerdir. Etkilenen bebeklerde dalgalı jeneralize hipotoni ve güçsüzlük ve yaşamı tehdit eden apne atakları olabilir (45). Artrgripoz doğumda mevcut olabilir. Konjenital miyasteni sıklıkla yaşla birlikte düzelir, ancak spontan alevlenmeler olabilir ve bazen bebeklik döneminde ani ölümle sonuçlanabilir (46,49). Artan veya yoğun aktivite, ateşli hastalık veya stres alevlenmelere neden olabilir. Hamilelik sırasında KMS semptomlarının alevlenmesi yaygın olabilir ancak tipik olarak geçicidir. Bazı KMS türleri daha sonra bebeklik veya çocukluk döneminde ortaya çıkabilir (45).

DOK7 geninin resesif mutasyonları ile ilişkili konjenital bir miyasteni olan Dok-7 miyasteni sendromu tipik olarak 2 veya 3 yaş civarında semptomatik hale gelir. Ergenlik veya yetişkinlik döneminde başladığı da bildirilmiştir (50). Ekstremitte -kuşak dağılımı kas güçsüzlüğü tipiktir; göz hareketleri genellikle korunur(45). DOK7 mutasyonlarına sahip olgularda ekstremitte -kuşak dağılımı paterni göstermelerine rağmen, belirgin fenotipik değişiklik bulunmuştur (45,50,51). Ağır derecede etkilenen olgularda güçsüzlük ve solunum yetmezliği doğumda meydana gelebilir.

RAPSYN konjenital miyasteni belirtileri, şiddetli neonatal hipotoni ve artrgripozdan hafif ekstremitte kas güçsüzlüğüne ka-

dar değişir(52,53). Oftalmopleji nadirdir (45). Erken başlangıç en yaygın olanıdır ancak geç başlangıç tanımlanmıştır (52,54). Hasta asetilkolinesteraz inhibitörlerine yanıt verir.

DPAGT1 gen mutasyonları, belirgin ekstremitte-kuşak kas güçsüzlüğü ve minimal bulbar semptomları olan bir KMS'ye yol açar. Göz hareketleri korunmuştur (45,55). Ortalama başlangıç yaşı 2 yıldır (0,5- 7 yıl). Kas biyopsisinde tübüler agregatlar karakteristik bir özelliktir.

KMS Tanısal Yaklaşım

Doğumdan erken çocukluk dönemine kadar olan dönemde esas olarak oküler ve bulbar kasları etkileyen yorulabilir güçsüzlük ve pozitif bir aile öyküsü durumunda KMS tanısından şüphelenilmelidir (43). Bununla birlikte, bazı KMS türleri yaşamın ilerleyen dönemlerinde ortaya çıkar ve bazıları, kranial kasların çok az tutulduğu veya hiç tutulmadığı bir ekstremitte kuşak dağılımındaki kas güçsüzlüğü ile kendini gösterir.(43,45,56).

Asetilkolinesteraz inhibitörlerine pozitif yanıt varsa tanı için faydalı olabilir. Bununla birlikte, DOK7, yavaş kanal sendromu ve COLQ gibi bazı bozukluklar bu ajanlara dirençli olabilir veya uygulama ile kötüleşebilir (45). Düşük frekansta (2 Hz) tekrarlayan sinir stimülasyonuna dekrement yanıt tanıtı destekler. Ancak CHAT mutasyonları nedeniyle kolin asetiltransferaz KMS'li bebeklerde bir yanıt için daha yüksek bir frekansta (10 Hz) uzun süreli stimülasyon gerekir.

Fenotipik özellikler, KMS'ye neden olan spesifik genetik varyantları işaret ettiğinde, hedefe yönelik genetik testler tanısal olabilir (43). Yeni nesil tam ekzom dizilimi; hedeflenen genetik testler mümkün olmadığında veya tanısal olmadığında neden olan genetik varyantları tanımlayabilir. Kesin bir genetik tanı; tedavi, prognoz ve genetik danışmanlığı yönlendirmek için yararlıdır (43,45).

KMS Tedavi

KMS tedavisi spesifik bozukluğa göre şekillenir. (43). Asetilkolinesteraz inhibitör tedavisi (örneğin, piridostigmin) denemesi, tüm

KMS türleri için olmasa da bazıları için yararlı olabilir. Belirli bozuklukların (örneğin, DOK7, yavaş kanal sendromu ve COLQ KMS) piridostigmin ve 3,4-diaminopiridin (3,4-DAP) ile kötüleşme riski vardır (45). Piridostigmine yanıt veren KMS alt tipleri için (örneğin, primer AChR eksikliği, RAPSN, hızlı kanal sendromu, CHAT, glikosilasyon yolu kusurları), 3,4-DAP ile ek tedavi faydalı olabilir(42,44). Sınırlı veriler, albuterol (salbutamol) veya efedrinin, CHRNE mutasyonlarının neden olduğu asetilkolin reseptör eksikliği olan hastalarda kas gücünü ve hareketliliğini geliştirdiğini göstermektedir (57).

Albuterol (salbutamol) veya efedrin, DOK7 ve COLQ mutasyonlarının neden olduğu KMS'yi tedavi etmek için de kullanılabilir (42,44,58,59). Yavaş kanal sendromunu tedavi etmek için fluksetin, kinidin veya kinin kullanılabilir (43, 60,61,62).

Solunum bakımı, yönetimin önemli bir yönüdür, çünkü hipoventilasyon KMS'nin tüm alt tiplerinde meydana gelebilir (45,58,62). Bazı hastalar evde noninvaziv ventilasyondan yararlanabilir.

LEMS

LEMS presinaptik sinir terminallerinde fonksiyonel P/Q tipi voltaj kapılı kalsiyum kanallarının (VGCC'ler) kaybıyla ilişkili, nadir görülen bir otoimmün nöromusküler bileşke bozukluğudur. Olguların %60 kadarı, en yaygın olarak küçük hücreli akciğer kanseri ile birlikte olan bir paraneoplastik bozukluk (SCLC-LEMS) olarak

ortaya çıkar. Kalan olgularda idiyopatik tümör dışı etiyoloji hakimdir ve altta yatan otoimmün hastalık (NT-LEMS) ile ilişkilidir. LEMS ilk olarak 1956'da Mayo Clinic'ten Dr Edward Lambert, Lee Eaton ve Douglas Rooke tarafından karakterize edilmiş 15 yıl sonra MG'den ayıran mikroelektrofizyolojik analizi sunulduktan sonra günümüzdeki adını almıştır (63-65).

LEMS Epidemiyolojisi

LEMS insidansı bilinmemektedir, ancak nadir bir hastalıktır. Çoğu LEMS olgusu orta yaşlı yetişkinler arasında görülür, ancak LEMS genç ve yaşlı yetişkinleri etkileyebilir ve çocuklarda nadir vakalar bildirilmiştir. Yukarıda da belirtildiği gibi LEMS olgularının yaklaşık yarısı, başta SCLC olmak üzere bir malignite ile ilişkilidir. Paraneoplastik olmayan LEMS'li hastalarda LEMS başlangıç yaşı, kanserli (paraneoplastik LEMS) hastalara kıyasla daha erkendir (63-66).

LEMS Patofizyolojisi

LEMS, normal ACh vezikül sayısı, normal ACh presinaptik konsantrasyonu ve normal postsinaptik ACh reseptörlerine rağmen presinaptik sinir terminallerinden azalan asetilkolin (ACh) salınımının bir bozukluğudur. Dr Lambert ve Dr Elmqvist, bir dizi hücre içi kas kaydı yoluyla, şimdi LEMS olarak adlandırılan hastaların aşağıdaki benzersiz özelliklere sahip olduğunu göstermiştir (67,68) : 1)ACh'ye normal postsinaptik duyarlılığı gösteren normal minyatür son plak potansiyel amplitüdü 2)ACh salınımında önemli bir azalma olduğunu düşündüren, belirgin şekilde azaltılmış uyarılmış son plak potansiyel genliği.3)ACh salınımının, potasyumun neden olduğu membran depolarizasyonu değil kalsiyum konsantrasyonlarının artmasıyla arttığını gösterdiler. Normal presinaptik ACh içeriğinin tanımlanması, LEMS'nin presinaptik sinir terminallerinden azalmış ACh salınımı ile ilgili bir bozukluk olduğu kavramını daha da desteklemiştir(68).LEMS'nin mekanizmasının, voltaj kapılı kalsiyum kanalına (VGCC) karşı yönlendirilen antikörlerin gelişmesiyle otoimmün olduğu tarih süresince belirlendi (69-71).

Otoimmüniteye ait birkaç kanıt dizisi, LEMS'de hümorale bir hastalık mekanizmasını desteklemektedir:

1)LEMS'li hastalardan alınan plazma veya immünooglobulin G'ye (IgG) maruz kalan farelerde, pasif transfer deneyleri başarılı bir şekilde kalsiyum kanalı işlev bozukluğu oluşturmuştur. Bu kalsiyum kanal blokajı, yüksek frekanslı tekrarlayan sinir stimülasyonu (RSU) ile aşılabilir

2)Farelerde bu tür antikör maruziyeti, LEMS'li hastalarda görülenlere benzer presinaptik nöromüsküler kavşak morfolojik değişikliklerini oluşturmuştur.3)LEMS'li hastalarda terapötik plazma değişimi ve immünosupresan ajanlar ile antikörlerin uzaklaştırılması, hem klinik hem elektrofizyolojik bulgularda iyileşme sağlamıştır (63-65, 71).

Voltaj kapılı kalsiyum kanal antikörleri :Birden fazla alt üniteye sahip büyük bir transmembran proteini olan VGCC'ye yönelik antikörler, LEMS patofizyolojisinde merkezi bir rol oynar. Bu antikörler, ACh'nin salınması için gerekli olan normal kalsiyum akışına müdahale eder. P/Q tipi VGCC'ler, nöromüsküler kavşaktaki işlevsel reseptörlerin yüzde 95'inden fazlasını oluşturur ve muhtemelen LEMS'deki ana immünojen hedefi temsil eder (69-71).

Paraneoplastik LEMS :Küçük hücreli akciğer kanseri (SCLC) hücrelerinin yüzey membranında fonksiyonel VGCC'lerin ekspresyonu (birçok diğer nöral antijenler arasında), paraneoplastik LEMS vakalarının tümü olmasa da çoğundan muhtemelen sorumludur (72). LEMS'li hastalardan alınan antikörler, SCLC hücrelerinin yüzeyindeki VGCC'lerin işlevini doza bağlı bir şekilde inhibe ettiği gösterilmiş ve ilişkiyi daha da desteklemiştir.

Paraneoplastik olmayan LEMS: Paraneoplastik olmayan LEMS'de VGCC antikörlerinin gelişimini indükleyen spesifik tetik bilinmemektedir (71). Bununla birlikte, paraneoplastik olmayan LEMS, altta yatan immün aracılı hastalıklarla ilişkilidir (66). Bir çalışma, tip 1 diabetes mellitus veya tiroid bozuklukları gibi otoimmün bozuklukların, kanser olmayan LEMS hastalarının yüzde 27'sinde ve LEMS ve SCLC'li hastaların yüzde 11'inde meydana geldiğini bildirmiştir (73). Paraneoplastik olmayan LEMS'li hastaların ailelerinde otoimmün hastalıkların sıklığında artış gözlenirken, paraneoplastik LEMS'li hasta ailelerinde otoimmün hastalık sıklığında artış saptanmamıştır. Başka bir çalışmada, paraneoplastik olmayan LEMS'li hastalarda, kontrollere kıyasla tiroid, mide ve/veya iskelet kasına karşı organa özgü otoantikörlerin insidansı artmıştır (65)

LEMS Klinik Özellikleri

LEMS'li hastaların çoğu, yavaş ilerleyen proksimal kas güçsüzlüğü şikayetleri ile başvurur ve bu özellik, hastalığın bir döneminde hemen tüm hastalarda mevcuttur (63-64). Nadiren hastalar subakut veya akut bir başlangıç gösterirler. Çoğu zaman, LEMS, yavaş ilerleyen proksimal alt ekstremite zayıflığı, okülobulber dağılımlı bulgular ile nöromüsküler kavşak bozukluğundan daha çok bir miyopatiyi düşündüren bir paterne sahiptir. Ayırt edici otonomik bulgular ve kısa kas aktivasyonu ile kayıp derin tendon reflekslerinin geri kazanılması veya kas gücündeki iyileşme ile LEMS'nin paraneoplastik ve paraneoplastik olmayan formları benzer belirti ve semptomlara sahiptir. Bununla birlikte, altta yatan bir malignitesi olanlarda nörolojik semptomlar kanser olmayanlara göre daha hızlı ilerleyebilir (63,64,66,74) .

Bazı hastalarda paraneoplastik serebellar dejenerasyon ve LEMS birlikte görülebilir .Hastalar tipik olarak, proksimal bacak zayıflığına bağlı sandalyeden kalkma, merdivenleri çıkmada ve yürümede değişiklik ve zorluk tanımlarlar. Üst ekstremite şikayetleri genellikle orta düzeydedir ve tipik olarak proksimal kas fonksiyonunu içerir. Özellikle uzun süreli egzersizden sonra kas yorgunluğu veya krampları yaygındır. Birçoğu kaslarının ağrıdığından ve sertleştiğinden yakını, ilk semptomatolojiye eşlik edebilir ve fibromyalji, myopati gibi yanlış tanımlar alabilirler (63,64).

Belirgin kas atrofi olmaksızın proksimal ekstremite zayıflığı en sık görülen bulgudur. Distal kas fonksiyonu nispeten korunmuştur. Derin tendon refleksleri hemen hemen her zaman hipofonksiyoneldir. Pitozis, LEMS'de en sık görülen kraniyal sinir bulgusudur; ekstraoküler, faringeal, dil ve boyun kasları daha az etkilenir.

Paraneoplastik olmayan LEMS'li hastalarla karşılaştırıldığında, paraneoplastik LEMS ve SCLC'li hastalar tipik olarak proksimal ve distal kol kasları ve distal bacak kaslarını içeren daha yüksek derecede zayıflık ile daha hızlı ilerleyici bir seyir gösterir (66,73).

Simetrik kas tutulumu LEMS'de en sık görülen paterndir. Bununla birlikte, bölgesel güçsüzlükle (proksimal bacaklar, oküler, orofaringeal veya solunum kaslarda izole edilmiş güçsüzlük) başvuran hastalar da mevcuttur(63,64).

Egzersiz sonrası kolaylaştırma - Kaybedilen derin tendon reflekslerinin geri kazanılması veya güçlü, kısa kas aktivasyonu ile kas gücünde iyileşme LEMS'nin benzersiz bir yönüdür. İlgili kasın 10 ila 15 saniyelik maksimum izometrik kasılması, bazen daha önce deprese olan veya olmayan derin tendon reflekslerinin geçici olarak yeniden ortaya çıkmasına ve kas zayıflığının geçici olarak iyileşmesine neden olabilir. Egzersiz sonrası veya aktivasyon sonrası fasilasyon olarak adlandırılan bu fenomen, genellikle yatak başı klinik gözlemi tanımlar ve özellikle de hiporefleksi veya arefleksi bir arada olduğunda proksimal kas güçsüzlüğü veya hatta güçsüzlük şikayetleri olan bir hastanın rutin muayenesinin bir parçası

olmalıdır. Egzersiz sonrası olası fasilitasyon nedeniyle, refleksler ve kas gücü testi en iyi şekilde bir dinlenme süresinden sonra yapılır. Daha uzun süreli fiziksel aktivite genellikle kas zayıflığına (yorulabilir güçsüzlük) neden olabilir.

Otonom fonksiyon bozukluğu - Otonom disfonksiyon LEMS'li hastalarda sıklıkla bulunur ve nadiren tanımlayıcı bir özellik olmasına rağmen tanı için önemli bir ipucu olabilir. Tükürük salgısının azalmasından kaynaklanan ağız kuruluğu en yaygın otonomik semptomdur ve bazen de başvuru şikayetidir (63,64). LEMS'li erkeklerde erektil disfonksiyon gibi simetrik, yavaş pupiller ışık tepkileri de yaygındır. 30 hastayı kapsayan LEMS'deki otonomik disfonksiyonla ilgili bir çalışmada, hastaların yüzde 77'sinde ağız kuruluğu ve erkeklerin yüzde 45'inde iktidarsızlık tespit edilmiştir (75). LEMS de görülen diğer otonomik semptomlar bulanık görme ve kabızlığı içerebilir.

Pitozis ve kraniyal sinir tutulumu - LEMS'li bazı hastalarda kraniyal sinir tutulumu mevcuttur, ancak tipik olarak miyastenia graviste görülenden daha az şiddetli ve daha az çarpıcıdır. Oküler semptomlar, özellikle pitozis ve diplopi, LEMS'de en sık görülen kraniyal sinir belirtisidir (76). LEMS'li hastalarda sürekli yukarı bakiştan sonra aşırı veya paradoksal göz kapağı yükselmesi meydana gelebilir.

LEMS'de başlangıçtaki göz kas güçsüzlüğü nadirdir, ancak LEMS'li hastalar hastalıklarının seyri sırasında belirgin oküler (pitozis, diplopi) veya orofaringeal (dizartri disfaji) belirtiler geliştirebilir (63,64).

Solunum yetmezliği - LEMS'li hastaların çoğunda, özellikle hastalığın erken evrelerinde önemli diyafram tutulumu olmamasına rağmen, solunum yetmezliği daha sonra ortaya çıkabilir(63,64). Bu nedenle nöromusküler solunum yetmezliği ile başvuran hastaların ayırıcı tanısında LEMS düşünülmelidir.

LEMS Tanısal Yaklaşım

LEMS nadir bir sendrom olmasına karşın, proksimal kas güçsüzlüğü ile başvuran herhangi bir hastada ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken bir durumdur. Ekstremitelerde zayıflığı, ağız kuruluğu, hiporefleksi ve orofaringeal kas güçsüzlüğü veya pitozun herhangi bir kombinasyonu, tanıyı kuvvetle düşündürmelidir.

LEMS'den şüphelenilen hastalarda, tanıyı doğrulamak için tekrarlayan sinir uyarımı (RSU) ve anti-P/Q tipi voltaj kapılı kalsiyum kanalı (VGCC) antikor testi dahil olmak üzere serolojik elektrodagnostik çalışmalar yapılmalıdır. LEMS tanısı, yüksek frekanslı RSU'de, bileşik kas aksiyon potansiyeli (CMAP) amplitüdünde egzersiz öncesi başlangıç değerine kıyasla en az yüzde 100'lük tekrarlanabilir bir egzersiz sonrası artışla doğrulanır. Yüksek titreli bir P/Q tipi VGCC antikor sonucu, uygun klinik ortamda LEMS'i kuvvetle düşündürür. Bununla birlikte, P/Q tipi VGCC antikorları, LEMS'nin bulunmadığı çeşitli klinik durumlarda çok nadiren saptanabilir. Bu çalışmalar kesin değilse, tek lif elektromiyografi (SFEMG) bir nöromusküler kavşak bozukluğu için tanısal olabilir, ancak LEMS için yukarıdaki çalışmalara göre daha az spesifiktir.

1. Elektrodagnostik çalışmalar: Şüpheli LEMS'nin elektrodagnostik değerlendirmesi tipik olarak aşağıdaki unsurları içerir (77):●Rutin motor ve duyuşal sinir iletim çalışmaları (NCS)●Yüksek frekanslı RNS ve/veya egzersiz testi ● İğne elektromiyografisi (EMG)●SFEMG yalnızca seçili hastalar için

2.VGCC antikor testi: P/Q tipi VGCC'ye karşı antikorlar, LEMS'li hastaların yaklaşık yüzde 85 ila 95'inde mevcuttur (70)ve bu antikorlar için radyoimmünoassay tercih edilen serolojik testtir. Anti-P/Q-tipi VGCC antikor testi, LEMS'nin klinik ve elektrofizyolojik özelliklerine sahip hastalarda doğrulayıcı olsa da, özellikle bir malignite veya amiyotrofik lateral skleroz varlığında tek başına an-

tikor testi tanısal değildir. Sağlıklı kontrol hastalarında, miyastenia gravisli hastalarda ve diğer otoimmün hastalıkları olan hastalarda düşük bir P/Q tipi VGCC antikorları sıklığı vardır (70) . Ayrıca diğer nörolojik paraneoplastik bozuklukları olanlarda, nörolojik belirti veya semptomları olmayan kanseri olanlarda ve amiyotrofik lateral skleroz olanlar dahil olmak üzere çeşitli hasta gruplarında düşük titreli VGCC antikorları tespit edilmiştir.

3.Malignite için değerlendirme: Altta yatan primer malignite için agresif araştırma gerekir ve LEMS'li hastaların tedavisinin önemli bir parçasıdır. Yukarıda da belirtildiği gibi SCLC, LEMS'li hastalarda en sık ilişkili tümördür.

Ayırıcı tanı - LEMS'nin ayırıcı tanısı, ilerleyici kas güçsüzlüğü ile ortaya çıkan tüm hastalıkları içerir. Bunlara inflamatuvar kas hastalıkları, ekstemite -kuşak kas distrofisi veya miyastenia gravis dahildir. Kraniyal sinir anormallikleri mevcut olduğunda, esas düşünülen miyastenia gravistir. Motor nöron hastalığı, motor nöropati veya miyelopati daha az olası alternatiflerdir.

LEMS Tedavi Yaklaşımı

LEMS'nin semptomatik tedavisi, presinaptik terminalden nörotransmitterlerin salınımını artıran veya sinaptaki ACh aktivitesini uzatan ilaçları içerir (78,79). LEMS'nin semptomatik tedavisi için bileşik 4-aminopiridin (4-AP) kullanılmıştır (63,64). Bununla birlikte, bu mono-aminopiridin, kan-beyin bariyerini kolayca geçme yeteneği ile nöbet gibi merkezi sinir sistemi yan etkilerine neden gösterilmiştir(63). 4-AP'nin aksine, potasyum kanal blokörü 3,4-diaminopiridin veya amifampridin, LEMS'nin semptomatik tedavisi için uygun ve etkili bir seçenektir (63,64,78). Bu ajan ayrıca nörotransmisyonu arttırarak VGCC b-alt birimini doğrudan uyarabilir, LEMS'li hastalarda yapılan dört randomize, plasebo kontrollü çalışmada, amifampridin, kas gücü ve CMAP amplitüdü açısından önemli bir fayda göstermiş ve genellikle iyi tolere edilmiştir (78,79).Otoimmün süreçler yer aldığından başlangıç semptomatik tedavi altında kalıcı semptomu olan hastalar steroid ve azatiopürin gibi immunsupresanlara ve immünomodülatörlere ihtiyaç duyarlar. Otoimmün myasteniye benzer şekilde başlangıç ve idame doz yaklaşımı önerilir. Bir tümör birlikteliği saptandığında onkolojik tedavi öncelikli olmalıdır. İntravenöz immünoglobulin (IVIg), LEMS gibi immün patogenezi olan hastalıkların yönetimi için etkili bir alternatif olarak kabul edilir (78,79). Malignitesi olmayan veya tedavi edilmiş bir malignitesi olan, günlük yaşamı engelleyen kas güçsüzlüğü işlev bozukluğu olan semptomatik tedaviyle yeterince düzelmeyen orta veya şiddetli zayıflığı olan LEMS'li hastalar için, intravenöz immün globulinin (IVIg) başlangıçta oral immünosupresif ilaçlar veya plazma değişimi yerine iki ila beş gün boyunca toplam 2 g/kg doz şeklinde uygulanabilir. Plasebo kontrollü bir çapraz geçiş çalışmasında IVIg, istirahat CMAP amplitüdünde önemli bir iyileşme ve serum spesifik antikorlarında bir düşüş ile ilişkilendirilmiştir (63). Ayrıca olgu bildirimleri kısa ve uzun vadeli tedavi için IVIg'nin LEMS'de faydasını göstermiştir. IVIg, özellikle dirençli kas güçsüzlüğü olan hastalarda adjuvan tedavi olarak kullanılır (78,79). İlk IVIg tedavisine yanıt veren semptom nüksü olan hastalar için, semptomatik ihtiyaca göre belirlenen 4 ila 12 haftalık aralıklarla tekrar IVIg infüzyonları ile idame tedavisi önerilmektedir(63,64).Kronik IVIg kullanımına tercih edilen alternatif rejim, yukarıda da belirtildiği gibi aynı anda oral prednizon, günde 1 mg/kg veya gün aşırı 1 ila 1.5 mg/kg ve günde 2 ila 3 mg/kg azatioprin (veya diğer oral immünosupresifler) başlamak ve ardından prednizonu azaltma veya kesme girişimine daha sonra geçmektir.

Plazma değişim tedavisi, LEMS ve otoimmün etiyojinin diğer nörolojik bozukluklarının yönetimi için başka bir alternatiftir(63,64,78). Birkaç vaka serisi, klinik ve elektrofizyolojik sonuç ölçümlerinde iyileşmeler bildirmiştir. Bununla birlikte, se-

rum VGCC seviyelerinde sadece geçici bir düşüş gösteren bir başka çalışma plazma değişim tedavisinin, LEMS'li hastalarda sınırlı bir etkisi olduğunu düşündürmektedir (63,78,79).

LEMS Prognoz :Paraneoplastik LEMS'de sağkalım, tipik olarak SCLC- altta yatan neoplazmanın ilerlemesi nedeniyle genellikle kısaldır. SCLC'li hastalarda en önemli prognostik faktör, başvuru anındaki hastalığın yaygınlığıdır. Sınırlı veriler, paraneoplastik olmayan LEMS'de beklenen yaşam süresinin normal veya normale yakın olduğunu bildirmektedir(63,64).

KAYNAKLAR

- Deymeer F .History of Myasthenia Gravis revisited. *Noro Psikiyatrs*. 2021 Jun; 58(2): 154-162.
- Evoli A, Antonini G, Antozzi C.Italian recommendations for the diagnosis and treatment of myasthenia gravis.*Neurological Sciences* (2019) 40:1111-1124
- Gilhus NE Myasthenia Gravis. *N Engl J Med*. 2016 Dec 29;375(26):2570-2581.
- Gilhus NE, Verschuuren JJ. Myasthenia gravis: subgroup classification and therapeutic strategies. *Lancet Neurol*. 2015 Oct;14(10):1023-36.
- Deymeer F, Gungor-Tuncer O, Yilmaz V, Parman Y, Serdaroglu P, Ozdemir C, Vincent A, Saruhan-Direskeneli G.Clinical comparison of anti-MuSK- vs anti-AChR-positive and seronegative myasthenia gravis.*Neurology*. 2007 Feb 20;68(8):609-11.
- Marx A, Pfister F, Schalke B, Saruhan-Direskeneli G, Melms A, Ströbel P The different roles of the thymus in the pathogenesis of the various myasthenia gravis subtypes. *Autoimmun Rev* 2013; 12:875-884
- Burden SJ, Yumoto N, Zhang W. The role of MuSK in synapse formation and neuromuscular disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2013; 5:009167
- Evoli A, Padua L .Diagnosis and therapy of myasthenia gravis with antibodies to muscle-specific kinase. *Autoimmun Rev* 2013;12:931-935
- Ciafaloni E.Myasthenia Gravis and Congenital Myasthenic Syndromes.*Continuum* (Minneap Minn). 2019 Dec;25(6):1767-1784.
- Binks S, Vincent A, Palace J Myasthenia gravis: a clinical-immunological update.*J Neurol*. 2016 Apr;263(4):826-34.
- Rabinstein AA .Acute neuromuscular respiratory failure.*Continuum* (Minneap Minn)2015; 21:1324-1345
- Keeseey JC . Clinical evaluation and management of myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2004;29:484-505
- Howard JF Jr .Electrodiagnosis of disorders of neuromuscular transmission. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2013;4:169-192
- Oh SJ, Hatanaka Y, Hemmi S, Young AM, Scheufele ML, Nations SP, Lu L, Claussen GC, Wolfe GI. Repetitive nerve stimulation of facial muscles in MuSK antibody-positive myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2006;33:500-504
- Sanders DB . The clinical impact of single-fiber electromyography.-*Muscle Nerve* 2002; 11:515-520
- Mantegazza R, Bernasconi P, Cavalcante P.Myasthenia gravis: from autoantibodies to therapy.*Curr Opin Neurol*. 2018 Oct;31(5):517-525.
- Huda S, Waters P, Woodhall M, Leite MI, Jacobson L, de Rosa A, Maestri M, Ricciardi R, Heckmann JM, Maniaol A, Evoli A, Cossins J, Hilton-Jones D, Vincent A. IgG-specific cellbased assay detects potentially pathogenic MuSK-Abs in seronegative MG. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2017; 4:e357
- Fakiri MO, Tavy DL, Hama-Amin AD, Wirtz PW. Accuracy of the ice test in the diagnosis of myasthenia gravis in patients with ptosis. *Muscle Nerve* 2013;48:902-904
- Narayanaswami P, Sanders DB, Wolfe G, Benatar M, Cea G, Evoli A, Gilhus NE, Illa I, Kuntz NL, Massey J, Melms A, Murai H, Nicolle M, Palace J, Richman D, Verschuuren International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis: 2020 Update.*J Neurology*. 2021 Jan 19;96(3):114-122.
- Mantegazza R, Bonanno S, Camera G et al. Current and emerging therapies for the treatment of myasthenia gravis. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2011;7:151-160
- Sanders DB, Evoli A . Immunosuppressive therapies in myasthenia gravis. *Autoimmunity* 2010;43:428-435
- Kerty E, Elsaïs A, Argov Z, Evoli A, Gilhus NE . EFNS/ENS guidelines for the treatment of ocular myasthenia. *Eur J Neurol* 2014; 21:687-693
- Palace J, Newsom-Davis J, Lecky B .A randomized doubleblind trial of prednisolone alone or with azathioprine in myasthenia gravis.M-*Myasthenia Gravis Study Group*. *Neurology* 1998;50:1778-1783
- Sanders DB, Siddiqi ZA. Lessons from two trials of mycophenolate mofetil in myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 2008;1132: 249-255
- Tindall RS, Phillips JT, Rollins JA et al .A clinical therapeutic trial of cyclosporine in myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 1993;681:539-551
- Cruz JL, Wolff ML, Vanderman AJ, Brown JN. The emerging role of tacrolimus in myasthenia gravis. *Ther Adv Neurol Disord* 2015;8:92-103
- Heckmann JM, Rawoot A, Bateman K et al . A single blinded trial of methotrexate versus azathioprine as steroidsparing agents in generalized myasthenia gravis. *BMC Neurol* 2015;11:97
- Pasnoor M, He J, Herbelin L, Burns TM, Nations S, Bril V, Wang AK, Elsheikh BH, Kissel JT, Saperstein D, Shaibani JA, Jackson C, Swenson A, Howard JF Jr, Goyal N, DavidW,WicklundM, Pulley M, Becker M, Mozaffar T, Benatar M, Pazcuzzi R, Simpson E, Rosenfeld J, Dimachkie MM, Statland JM, Barohn RJ, The Methotrexate in MG Investigators of the Muscle Study Group . A randomized controlled trial of methotrexate for patients with generalized myasthenia gravis. *Neurology* 2016;87:57-64
- de Feo LG, Schottlender J, Martelli NA, Molfino NA. Use of intravenous pulsed cyclophosphamide in severe, generalized myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2002;26:31-36
- Tandan R, Hehir MK 2nd, Waheed W, Howard DB. Rituximab treatment of myasthenia gravis: a systematic review.*Muscle Nerve* 2017;56:185-196
- Nowak RJ, Coffey CS, Goldstein JM, Dimachkie MM, Benatar M, Kissel JT, Wolfe GI, Burns TM, Freimer ML, Nations S, Granit V, Smith AG, Richman DP, Ciafaloni E, Al-Lozi MT, Sams LA, Quan D, Ubogu E, Pearson B, Sharma A, Yankey JW, Uribe L, Shy M, Amato AA, Conwit R, O'Connor KC, Hafler DA, Cudkovicz ME, Barohn RJ; NeuroNEXT NN-103 BeatMG Study Team Phase 2 Trial of Rituximab in Acetylcholine Receptor Antibody-Positive Generalized Myasthenia Gravis: The BeatMG Study.*Neurology*. 2021 Dec 2;98(4):e376-89.
- Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M, Evoli A, Gilhus NE, et al. Safety and efficacy of eculizumab in antiacetylcholine receptor antibody-positive refractory generalised myasthenia gravis (REGAIN): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. *Lancet Neurol* 2017;16:976-986
- Gajdos P, Chevret S, Clair B, Tranchant C, Chastang C, for the Myasthenia Gravis Clinical Study Group Clinical trial of plasma exchange and high-dose intravenous immunoglobulins in myasthenia gravis. *Ann Neurol* 1997;41:789-796
- Antozzi C .Immunoabsorption in patients with autoimmune ion channel disorders of the peripheral nervous system. *Atheroscler Suppl* 2013;14:219-222
- Bourque PR, Pringle CE, Cameron W, Cowan J, Chardon JW. Subcutaneous immunoglobulin therapy in the chronic management of myasthenia gravis: a retrospective cohort study. *PLoSOne* 2016;11:e0159993
- Tireli H, Yuksel G, Okay T, Tutkavul K.Role of thymus on prognosis of myasthenia gravis in Turkish population.*North Clin Istanbul*. 2020 Aug 10;7(5):452-459. doi: 10.14744/nci.2020.51333. eCollection 2020.
- Wolfe GI, Kaminski HJ, Aban IB, Minisman G MGTX Study Group.-Randomized trial of thymectomy in myasthenia gravis. *N Engl J Med* 2016;375:511-522
- Toker A, Tanju S, Ziyade S, Ozkan B, Sungur Z, Parman Y, Serdaroglu P, Deymeer F.Early outcomes of video-assisted thoracoscopic resection of thymus in 181 patients with myasthenia gravis: who are the candidates for the next morning discharge? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2009 Dec;9(6):995-8.
- Massey JM, De Jesus-Acosta C .Pregnancy and myasthenia gravis.*Continuum* (Minneap Minn). 2014 Feb;20(1 Neurology of

- Pregnancy):115-27.
40. Bandoli G, Palmsten K, Forbess Smith CJ, Chambers CD. A review of systemic corticosteroid use in pregnancy and the risk of select pregnancy and birth outcomes. *Rheum Dis Clin N Am* 2017;43:489-502
 41. Esposito S, Bruno C, Berardinelli A, Filosto M, Mongini T, Morandi L, Musumeci O, Pegoraro E, Siciliano G, Tonin P, Marrosu G, Minetti C, Servida M, Fiorillo C, Conforti G, Scapolan S, Ansaldi F, Vianello A, Castaldi S, Principi N, Toscano A, Moggio M. Vaccination recommendations for patients with neuromuscular disease. *Vaccine* 2014; 32:5893-5900
 42. Rodríguez Cruz PM, Palace J, Beeson D. Congenital myasthenic syndromes and the neuromuscular junction. *Curr Opin Neurol* 2014; 27:566.
 43. Engel AG, Shen XM, Selcen D, Sine SM. Congenital myasthenic syndromes: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Lancet Neurol* 2015; 14:420.
 44. Finsterer J. Congenital myasthenic syndromes. *Orphanet J Rare Dis* 2019; 14:57.
 45. Finlayson S, Beeson D, Palace J. Congenital myasthenic syndromes: an update. *Pract Neurol* 2013; 13:80.
 46. Sieb JP, Kraner S, Steinlein OK. Congenital myasthenic syndromes. *Semin Pediatr Neurol* 2002; 9:108.
 47. Selcen D, Juel VC, Hobson-Webb LD, et al. Myasthenic syndrome caused by plectinopathy. *Neurology* 2011;76:327-36
 48. Engel AG. Congenital Myasthenic Syndromes in 2018. *Current Neurology and Neuroscience Reports* (2018) 18: 46
 49. Byring RF, Pihko H, Tsujino A, et al. Congenital myasthenic syndrome associated with episodic apnea and sudden infant death. *Neuromuscul Disord* 2002; 12:548.
 50. Müller JS, Herczegfalvi A, Vilchez JJ, et al. Phenotypical spectrum of DOK7 mutations in congenital myasthenic syndromes. *Brain* 2007; 130:1497.
 51. Anderson JA, Ng JJ, Bowe C, et al. Variable phenotypes associated with mutations in DOK7. *Muscle Nerve* 2008; 37:448.
 52. Burke G, Cossins J, Maxwell S, et al. Rapsyn mutations in hereditary myasthenia: distinct early- and late-onset phenotypes. *Neurology* 2003; 61:826.
 53. Ohno K, Engel AG, Shen XM, et al. Rapsyn mutations in humans cause endplate acetylcholine-receptor deficiency and myasthenic syndrome. *Am J Hum Genet* 2002; 70:875.
 54. Milone M, Shen XM, Selcen D, et al. Myasthenic syndrome due to defects in rapsyn: Clinical and molecular findings in 39 patients. *Neurology* 2009; 73:228.
 55. Finlayson S, Palace J, Belaya K, et al. Clinical features of congenital myasthenic syndrome due to mutations in DPAGT1. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; 84:1119.
 56. Rodríguez Cruz PM, Belaya K, Basiri K, et al. Clinical features of the myasthenic syndrome arising from mutations in GMPPB. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016; 87:802.
 57. Rodríguez Cruz PM, Palace J, Ramjattan H, et al. Salbutamol and ephedrine in the treatment of severe AChR deficiency syndromes. *Neurology* 2015; 85:1043.
 58. Tayade K, Salunkhe M, Agarwal A, et al. DOK7 congenital myasthenic syndrome responsive to oral salbutamol. *QJM* 2022; 115:323.
 59. Tsao CY. Effective Treatment With Albuterol in DOK7 Congenital Myasthenic Syndrome in Children. *Pediatr Neurol* 2016; 54:85.
 60. Zhu H, Grajales-Reyes GE, Alicea-Vázquez V, et al. Fluoxetine is neuroprotective in slow-channel congenital myasthenic syndrome. *Exp Neurol* 2015; 270:88.
 61. Peyer AK, Abicht A, Heinemann K, et al. Quinine sulfate as a therapeutic option in a patient with slow channel congenital myasthenic syndrome. *Neuromuscul Disord* 2013; 23:571.
 62. Bodamer OA, (eds) Patterson MC, Martin R, Goddeau RP. Neuromuscular junction disorders in infants and newborn. <https://www.uptodate.com/contents/neuromuscular-junction-disorders-in-newborns-and-infants>
 63. Schoser B, Eymard B, Datt J, Mantegazza R. Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS): a rare autoimmune presynaptic disorder often associated with cancer. *J Neurol* (2017) 264:1854-1863
 64. Sanders DB, Guptill JT. Myasthenia gravis and Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Continuum (Minneapolis)* 2014; 20:1413.
 65. Lennon VA, Lambert EH, Whittingham S, Fairbanks V. Autoimmunity in the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Muscle Nerve* 1982; 5:521.
 66. Wirtz PW, Smallegange TM, Wintzen AR, Verschuuren JJ. Differences in clinical features between the Lambert-Eaton myasthenic syndrome with and without cancer: an analysis of 227 published cases. *Clin Neurol Neurosurg* 2002; 104:359.
 67. Lambert EH, Elmqvist D. Quantal components of end-plate potentials in the myasthenic syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 1971; 183:183.
 68. Molenaar PC, Newsom-Davis J, Polak RL, Vincent A. Eaton-Lambert syndrome: acetylcholine and choline acetyltransferase in skeletal muscle. *Neurology* 1982; 32:1061.
 69. Lang B, Pinto A, Giovannini F, et al. Pathogenic autoantibodies in the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 2003; 998:187.
 70. Lennon VA, Kryzer TJ, Griesmann GE, et al. Calcium-channel antibodies in the Lambert-Eaton syndrome and other paraneoplastic syndromes. *N Engl J Med* 1995; 332:1467.
 71. Kim YI. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: evidence for calcium channel blockade. *Ann N Y Acad Sci* 1987; 505:377.
 72. Benatar M, Blaes F, Johnston I, et al. Presynaptic neuronal antigens expressed by a small cell lung carcinoma cell line. *J Neuroimmunol* 2001; 113:153.
 73. Wirtz PW, Bradshaw J, Wintzen AR, Verschuuren JJ. Associated autoimmune diseases in patients with the Lambert-Eaton myasthenic syndrome and their families. *J Neurol* 2004; 251:1255.
 74. Wirtz PW, Sotodeh M, Nijhuis M, et al. Difference in distribution of muscle weakness between myasthenia gravis and the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73:766.
 75. O'Suilleabhain P, Low PA, Lennon VA. Autonomic dysfunction in the Lambert-Eaton myasthenic syndrome: serologic and clinical correlates. *Neurology* 1998; 50:88.
 76. Young JD, Leavitt JA. Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome: Ocular Signs and Symptoms. *J Neuroophthalmol* 2016; 36:20.
 77. Oh SJ, Kurokawa K, Claussen GC, Ryan HF Jr. Electrophysiological diagnostic criteria of Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Muscle Nerve* 2005; 32:515.
 78. Weinberg DH, (eds) Wen PY, Shefner JM, Goddeau R. Lambert Eaton Myasthenic Syndrome <https://www.uptodate.com/contents/lambert-eaton-myasthenic-syndrome-clinical-features-and-diagnosis>.
 79. Keogh M, Sedehizadeh S, Maddison P (2011) Treatment for Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* CD003279 doi:10.1002/14651858.CD003279.pub3



Motor Nöron Ve Spinal Kordun Dejeneratif Hastalıkları

Prof. Dr. Yaprak Seçil

Motor nöron hastalıkları nöroloji pratiğinde oldukça önemli yer tutan ve prognoz açısından da zaman zaman bizi sıkıntıya sokan hastalıklar grubunda yer almaktadır. Burada günlük pratiğimizde nispeten daha sık karşılaştığımız motor nöron hastalıklarından ve spinal kordun dejenerasyona yol açan bazı hastalıklarından yeterlik kursu sunumu kapsamında söz edeceğiz. Motor nöron hastalığı dediğimizde motor nöronların progresif olarak dejenerere olduğu çok sayıda değişik hastalıktan söz ediyoruz. Zaman zaman bu grup içinde en sık görülen hastalık olan amiyotrofik lateral skleroz (ALS) ilk akla gelen hastalık olabilir. Motor nöron hastalıkları Tablo-1'de görüldüğü şekilde sınıflanabilir.

Tablo 1. Motor nöron hastalıkları		
Üst Motor Nöron Hastalıkları	Alt Motor Nöron Hastalıkları	Üst + Alt Motor Nöron Hastalıkları
Primer Lateral Skleroz (PLS)	Akut poliomiyelit	Amiyotrofik Lateral Skleroz (ALS)
Hereditör spastik paraparezi (HSP)	Post polio sendromu	Erişkin Heksozaminidaz-A eksikliği
Psödobulber palsi	Multifokal motor nöropati	Triple A sendromu
HTLV ile ilgili miyelopati	Monomelik amiyotrofi (Hirayama)	
Adrenomiyelonöropati	Spinal müküler atrofiler (SMA)	
Bitki eksitotoksinleri (Lathirizm, Konzo)	Spinobulber müküler atrofi (Kennedy Hastalığı)	
	Progresif müküler atrofi (PMA)	
	Lenfoproliferatif bozukluklarda subakut motor nöropati	
	Post radyasyon alt motor nöron sendromu	

Motor nöron hastalıkları birkaç klinik şekilde karşımıza çıkabilir. Üst motor nöron (ÜMN) tutuluşu bulguları ile giden hastalıklar, alt motor nöron (AMN) tutuluşu ile seyreden tablolar ya da her ikisinin tutulumunun klinik olarak bulunduğu örnek olarak da ALS hastalığını verebileceğimiz formlar şeklinde görülebilirler (1). ÜMN'lar motor kortekste yer alır ve kortikospinal traktus ile kortikobulber traktusları oluşturur. AMN'lar ise spinal kordun ön boynuzunda ve beyin sapında kraniyal sinirlerin motor nükleusları olarak yer alırlar. Tablo 1'de gördüğümüz gibi çok sayıda motor nöron hastalığı mevcut olmasına karşın bunlar içinde daha sık gördüğümüz hastalıklar vardır. Kalın harflerle yazılan olanlar daha sık gördüğümüz hastalıklar olması nedeni ile burada kısaca söz edilecektir.

Motor nöron hastalıkları klinik bulguların yanı sıra herediter, edinsel ya da sporadik formlar olarak da sınıflanabilir. Klinik bulguların muayene aracılığı ile saptandığı vücut bölgelerine göre de sınıflama yapmak mümkün olabilir. Üst ekstremité, alt ekstremité, torakal bölge ya da kraniyal bölge tutulumu ile ya da bunların kombinasyonu ile hastalar karşımıza çıkabilir (1).

ÜMN tutuluşu ile giden hastalarda klinik olarak yaygın güç kaybı, spastisite, patolojik refleksler, derin tendon reflekslerinde artış görülürken, AMN tutulumu ile giden hastalarda atrofi, fasikülasyon, segmenter güç kaybı ve kramplar görülür. Bulber tutulumu olan hastalarda disfaji, dizartri, özellikle dilde atrofi ve fasikülasyon sık karşılaşılan bulgular arasındadır. Hastalar genellikle klinik olarak yürüme güçlüğü, kavrama güçlüğü, ince beceri gerektiren işlerde zorluk, tökezleme, düşük ayak, yutma ve konuşmada zorlukları şeklinde klinik tablolar ile nöroloji hekimine başvurlar (2).

Amiyotrofik Lateral Skleroz (ALS)

Tipik olarak AMN ve ÜMN'ları tutan bir hastalıktır. Sfinkter fonksiyonları ve göz hareketleri çoğu vakada korunur. Duyu kusuru yoktur. Kognitif bozukluk bir grup hastada görülebilir, %5-15'inde frontotemporal tipte demans bulguları tabloya eşlik eder. Duchenne 1840'lı yıllarda ilk olarak 11 hastalık seri ile bu hastalığa "progresif müküler atrofi (PML)" adını vermiş, 1800'lerin sonunda Charcot'nun tanımına kadar arada hastalığa katkıda bulunan bilim insanları olmuştur. Charcot ise 25 olguda göz bulgusu ve mesane bulgusu olmaksızın kas güçsüzlüğü olduğunu, atrofi ve patolojik refleks varlığını göstermiştir. Bu tanımlamalardan sonra özellikle 1900'lerin sonu 2000'lerin başı itibarıyla ALS'de ciddi gelişmeler gözlenmiştir (3).

Hastalık dünya üzerinde bazı bölgelerde yüksek oranda görülür. Batı pasifik Mariana takım adaları, Guam, Batı Yeni Gine ve Japonya'nın Kii yarımadası yüksek oranda görülen yerler olarak literatürde sayılmaktadır. Bunun dışında kalan alanlarda benzer oranlarda görülür. Genellikle erkeklerde daha sıktır. Başlangıç yaşı ailesel formlarda ki bu formlar tüm ALS olgularının yaklaşık %5-10 unu oluşturur, 45-50 yaş arası, sporadik formlarda ise 58-63 yaş arasında sayılabilir. İnsidans 1.4/100000, prevalans ise 5/100000 olarak söylenebilir.

Klinik olarak hastalık spinal ya da bulber bulgularla başlayabilir. Yukarıda söz edildiği üzere ÜMN ve AMN bulguları ve kraniyal bulgular hastalarda farklı şekillerde prezente olabilir. Genellikle ekstremité başlangıcı %80 oranında görülürken bulber başlangıç %20 oranında karşımıza çıkabilir. Gittikçe kötüleşen ilerleyici bir klinik tablo mevcuttur (1,2). Tablo-2'de özetlendiği şekilde ALS hastaları her zaman klasik klinik tablo ile başvuramazlar. Bu hastalar tabloda görüldüğü şekilde farklı klinik fenotipler olarak karşımıza çıkabilirler (2). Bu formların akılda bulundurulması tanı aşamasında oldukça işimize yarayacaktır. Bulber alanda tutuluşu olan hastalarda ÜMN tutulumu varsa canlı çene refleksi, canlı öğürme refleksi, snout refleksi, spastik konuşma ve psödobulber emosyonel bulgular gözlenir. AMN tutulumunda ise dil, çiğneme ve diğer bu bölge kaslarında güçsüzlük, atrofi, dilde fasikülasyon görülür. Göz hareketleri korunmuştur. Servikal, torakal ve lomber bölgelerde de ÜMN tutulumunda patolojik refleks, artış DTR'ler, atrofik kasta DTR'nin normal alınması, AMN tutulumunda ise kaslarda güçsüzlük, atrofi, fasikülasyonlar gözlenir (4).

Tablo 2. ALS fenotipleri	
Klinik Fenotipler	
Klasik ALS	
Progresif bulber palsi	
Pespiratuar başlangıçlı ALS	
Pseudopolinöritik ALS	
Hemiplejik ALS	
Flail kol (bibrakiyal tutuluş) ve flail bacak formu	
Düşük baş formu	
ALS+FTLD	
ALS varyantları ya da ALS spekturum hastalıkları	
	Primer lateral skleroz
	Progresif musküler atrofi

Tanı için anamnez, iyi klinik muayene, bulguların sınıflandırılması ilk aşama olmasına karşın yardımcı araçlar ile tanıyı netleştirmek gerekir. Elektrofizyolojik incelemeler tanının oldukça önemli bir kısmını oluşturur. Nörogörüntüleme ayırıcı tanıda düşünülen diğer hastalıkların dışlanması için yardımcı olur. Aynı zamanda kraniyal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) özellikle birinci motor nöron tutulumu ile giden hastaların bazılarında piramidal traktusun olduğu alanlarda sinyal değişikliği dikkat çekicidir. Tanı kriterleri olarak Lambert kriterleri (1969), El Escorial kriterleri (1994), Revize El Escorial kriterleri (2000) ve Awaji kriterleri (2008) sayılabilir (5,6,7). Kriterlerin ayrıntıları için lütfen ilgili literatürlere göz atınız. Bu kriterlere göre hastalar kesin, büyük olasılıkla, muhtemel ve şüpheli ALS tanısı alırlar.

Tedavi açısından bakıldığında ALS için temelde semptomatik ve hastalık modifiye edici tedavi olmak üzere iki tedavi başlığında söz edebiliriz (8). Riluzol 1995'de FDA onayı aldı. 1996 yılında da ALS tedavisi olarak kullanıma başlandı. Riluzol (2-amino-6-trifluoromethoxy benzothiazole)'ün etkisini glutamat reseptörlerini inhibe ederek gerçekleştirir. Voltaj-bağımlı sodyum kanalları üzerinden glutamik asidin salınımını presinaptik olarak inhibe eder. Riluzol 50 mg 2x1 olarak verilir. Oral uygulama sonrası hızla emilir, maksimum plazma konsantrasyonuna 60-90 dk içinde ulaşır. İlacın en sık görülen yan etkileri asteni, bulantı başta olmak üzere daha az sıklıkla baş ağrısı, karın ağrısı, ağrı, kusma, baş dönmesi, taşikardi, uyku hali ve ağız çevresinde parestezidir. Ayrıca ilacın karaciğer fonksiyonları üzerine toksik etkisi olup karaciğer fonksiyonlarındaki bozulma doz bağımlıdır. İlaç kesildikten genellikle 1-2 ay içinde normale döner. Başlangıçta aylık, 3 aydan sonra 4-12 aylık periyodlar ile karaciğer fonksiyon testleri bakılması önerilmektedir (9, 10).

Hastalık modifiye edici ajan olarak edaravone 2017'de FDA onayı alarak tedavi seçenekleri arasına girmiştir. Edaravone Japonya'da da onaylıdır. İntravenöz tedavi olarak kullanılan ilacın Türkiye'de geri ödemesi mevcut değildir. Yakın zamanda edaravonun oral formu da FDA onayı almıştır. Edaravone dışında üzerinde çalışılan ilaçlar antisens oligonükleotidler (ASO) olarak adlandırılan tedavilerdir. Özellikle SOD1 mutasyonlu hastalarda denenen tofersenin halen çalışmaları devam etmektedir. C9orf72 mutasyonlu hastalarda da ASO tedavisi denemeleri sürmektedir (2,3,10,11). Semptomatik tedaviler için "Nöromusküler Çalışma grubunun" tanı ve tedavi rehberleri içinde yer alan "motor nöron hastalığında tedavi ve bakım rehberi"ne ayrıntılı olarak bakabilirsiniz. Türk

Nöroloji Derneği web sitesi üzerinden bu rehberlere online olarak ulaşılabilir.

Primer Lateral Skleroz

Primer lateral skleroz (PLS) sadece ÜMN bulguları ile seyreden bir motor nöron hastalığıdır. Bazı hastalarda çok siliik AMN bulguları olabilir (12). Bazı yazarlar bu formun bir ALS varyantı olduğunu düşünürken bazı görüşler ayrı bir antite olduğunu vurgulamaktadır. Ender görülen, yavaş seyirli bir hastalıktır. Sıklıkla 5. dekad civarında başlar ve alt ekstremitelere başlangıçlı yaygındır. Simetrik olarak spinobulber bulgular hastalarda görülebilir. Aile öyküsünün olmadığı hastalarda 4 yıl boyunca ÜMN bulgularının olması tanıyı destekler özelliklerdir. Pseudobulber bulgular %75 oranında görülebilir. Tanıyı koyabilmek için özellikle bu tür klinik bulgularla giden diğer nörolojik hastalıkların dışlanması önerilmektedir. Tablo-3'de PLS tanısına yardımcı tetkikler verilmiştir. Yapılan çalışmalarda MRG'de özellikle premotor, parietal ve primer sensorimotor kortekste zaman içinde daha da belirgin hale gelen atrofinin olduğu ve bu atrofinin sanılan aksine daha yaygın olarak korteksi tuttuğu düşünülmektedir. Aynı zamanda MRG'de şarap kadehi şeklinde kortikospinal traktusun hiperintens lezyonları da bazı hastalarda izlenebilir (12).

Tablo 3. PLS tanısına yardımcı olan inceleme yöntemleri, laboratuvar bulguları

TANIYA YARDIMCI İNCELEMELER
Normal B12 düzeyi
Görüntüleme (lezyon açısından) normal
Lyme negatif
HTLV-1 negatif seroloji
Normal BOS bulguları
Normal EMG bulguları
TMS'de kortikal motor ileti zamanında uzama
Presentral girusta fokal atrofi (MRG)
PET'de azalmış aktivite (perisentral)

Herediter Spastik Paraparezi

Herediter spastik paraparezi (HSP) bilateral olarak alt ekstremitelerde ÜMN tutulumu ile prezente olan bir hastalıktır. Güçsüzlük (en çok iliopsoas, hamstringler ve tibialis anterior kaslarında) ve spastisite (en sık hamstringlerde, kuadriseps kasında, adduktörlerde ve gastrocnemius-soleus kaslarında) en çok karşımıza çıkan muayene bulgularıdır. Kramp hastalarda sık rastlanan semptomlardan biridir. Alt ekstremitelerde artmış DTR'ler ve ekstansör plantar yanıt gözlenir. Klinik olarak erken başlangıçlı formlarda hastalar yanlılıkla spastik diplejik serebral palsi (CP) sekeli olarak değerlendirilebilir. Daha geç başlangıçlı formlar genellikle yavaş ilerleyicidir. HSP'ler komplike ve komplike olmayan (saf) HSP olarak sınıflanır. Komplike olmayan formda sadece alt ekstremitelere lokalize spastik güçsüzlük, hipertoniik mesane bulguları, hafif olarak alt ekstremitelere vibrasyon kaybı görülür. Komplike olan HSP'lerde ise ataksi, nöbetler, entelektüel yıkım, demans, kas atrofi, ekstrapiramidal bulgular, periferik nöropati tabloya eşlik edebilir (13).

Genetik geçişli bir hastalık olan HSP otozomal dominant, resesif, X'e bağlı ve maternal geçişli formlar şeklinde karşımıza çıkar. Oldukça yavaş seyirli bir progresyon gösterir. Seksenden fazla ge-

netik tipte HSP tanımlanmıştır. Otozomal dominant formlar etkilenen bireylerin %70-80'ini oluşturur. SPG4 SPAST geninin patolojik varyantıdır. En sık görülen OD HSP formudur. OD HSP'lerin %40'ından sorumlu olduğu düşünülmektedir (13). SPG3A ise ATL1 gen mutasyonu sonucu ortaya çıkar. En sık görülen ikinci OD geçişli HSP formudur. Erken başlangıçlı formlarda temel neden olarak saptanmıştır. OR formlar içinde en sık görüleni CYP7B1 gen mutasyonu ile giden SPG5A'dır. OR formların yaklaşık %7.3'ünü oluşturur. X'e bağlı ve maternal formlar oldukça ender görülürler. HSP için günümüzde spesifik bir tedavi yöntemi yoktur. Semptomatik tedavi önerilir.

Progresif Musküler Atrofi

Progresif musküler atrofi (PMA) ender, sporadik, erişkin başlangıçlı, klinik olarak ön boynuz hücreleri ve beyin sapı motor nükleusları tutan, izole AMN bulguları ile seyreden bir hastalıktır. Progresif gevşek güçsüzlük, kas atrofisi, fasikülasyonlar ve azalmış ya da kaybolmuş DTR'ler ile karakterizedir (14,15,16). İlk olarak 1850'de Fransız nörolog Aran tarafından PML ismi kullanılmıştır. Klinik olarak ALS'den ayırımı ÜMN bulgularının olmaması ile yapılır. PMA olarak başlangıçta tanı alan hastaların bir kısmında zaman içinde ÜMN bulgularının da eklenmesi ile ALS tanısı aldıkları görülmektedir. Bazı hastalarda subklinik olarak ÜMN bulgularının da olması dikkate alındığında bazı yazarlar tarafından ALS spektrumu olarak da değerlendirilmiştir. Ancak PMA hastalarının bir çoğunda uzun yıllar klinik ya da subklinik olarak ÜMN bulgusuna rastlanmaz. Yapılan patolojik çalışmalarda hastalarda sadece ön boynuz hücrelerinin değil kortikospinal traktusun da etkilendiği gösterilmiştir (14,15,16).

Tanı için klinik ve elektrofizyolojik değerlendirme önerilir. İki ya da daha fazla vücut alanında (kraniyal, servikal, torakal, lumbosakral) elektrofizyolojik olarak AMN bulgularının saptanması, zaman içinde bulguların progresyon göstermesi, diğer AMN tutulumu ile giden hastalıkların dışlanması tanıyı koydurur. Özellikle dikkat edilmesi gereken noktalardan bir tanesi, sadece bir vücut bölgesinin etkilenmesi ile giden AMN tutuluşlarında (servikal:flail arm, lumbosakral: flail leg gibi) progresyon da gözlenmiyorsa (1-2 yıl) PMA ile AMN hastalıkları ile giden diğer hastalıklar açısından (ALS) dikkatli olunmalıdır (17).

Monomelik Amiyotrofi (Hirayama Hastalığı)

Monomelik amiyotrofi ya da diğer adı ile Hirayama hastalığı 1959'da ilk kez Hirayama tarafından tanımlanmış olan literatürde birçok başka isimle de adlandırılan, duyu kusuru olmaksızın bilateral ya da unilateral ön kol ve ellerde kas atrofisi ile karakterize bir hastalıktır (18,19). Birkaç yıllık progresyon evresinden sonra plato fazında seyreden hastalığın özellikle servikal spinal kordda dural sak elastikiyetinin azlığı sonucunda posterior servikal dural sakın boyun fleksiyonu sırasında öne doğru hareket etmesi ve spinal kordu sıkıştırması sonucu ön boynuz hücrelerinin kronik iskemik hasarı ile oluştuğu düşünülmektedir. Erken tanı hastalığın progresyonunu yavaşlatabilir. Erkeklerde daha sık görülür. Sporadik bir tablodur. 15-25 yaş arasında başlar. İlk birkaç yıl hızlı progresyon gösterir ama sonrasında hastalık kendini sınırlar ve progresyon görülmez. En sık C7-8 ve T1 alanlarında ortaya çıkar (20). Tanı için klinik değerlendirme ve özellikle fleksiyon sırasında MRG çekimi önerilmektedir.

Bulbospinal Musküler Atrofi (Kennedy Hastalığı)

Kennedy hastalığı olarak da bilinen spinal and bulber msküler atrofi (MIM: 313200), ender görülen X'e bağlı geçiş gösteren herediter bir hastalıktır. AMN tutulumu bulguları ile seyreder. Hastalarda progresif olarak güçsüzlük gelişir. Glutamini kodlayan androjen reseptör (AR) geninde artmış CAG tekrarı mevcuttur (CAG>37). CAG trinükleotid tekrarı (poliglutamin hastalığı) intra-

nükleer inklüzyonlara neden olarak nöronal hasara yol açar (21). Aile hikayesi önem taşır. Çoğunlukla erkekleri etkiler. Asemptomatik kadınlar taşıyıcı görevi görürler. CAG tekrar sayısı 38'in üstünde olan kadınlarda hafif bulguların olabileceği bildirilmektedir. Aile hikayesinin yokluğu hastalığı dışlamaz. Klinik olarak hastalarda proksimal bulber ve spinal kaslarda güçsüzlük atrofi, özellikle perioral bölgedekiler tipik olmak üzere fasikülasyonlar, tremor, kramplar, jinekoma, kreatin kinaz (CK) değerlerinde artış, duysal nöropati, infertilite, diyabet görülür. CK yüksekliği bazı kas hastalıkları ile karışmasına neden olabilir. Hastalar başlangıçta yanlışlıkla ALS tanısı alabilirler. Alt ekstremitelerde güçsüzlüğü genellikle ilk bulgu olarak hastane başvurusu nedenidir. Bulgular başlangıçta proksimal yerleşimlidir. Postüral bacak tremoru da görülebilir. Dizatri, disfaji, çiğneme zorlukları, dilde atrofi ve fasikülasyonlar da muayene sırasında dikkati çeker. Başlangıç yaşı genellikle 35-40'dır. Elektrofizyolojik incelemede iğne EMG'de AMN bulguları ve sinir iletimlerinde duysal nöropati saptanır. Trigeminal tutuluşa ait elektrofizyolojik bulgular saptanabilir.

Spinal Musküler Atrofi

Spinal msküler atrofi (SMA) progresif güçsüzlük ve kas atrofisi ile seyreden AMN tutuluşu yapan otozomal resesif (OR) gidişli bir hastalıktır. Kromozom 5q13'de yer alan survival motor nöron genindeki (SMN1) homozigot delesyon/mutasyon sonucu oluşur. Klinik olarak oldukça geniş bir yelpazesi mevcuttur. Tip 1 hastaların (SMA 1) güçsüzlükleri oldukça ağırdır, bebeklerde 6 aydan önce bulgular ortaya çıkar ve bu çocuklar bağımsız oturur hale hiçbir zaman gelemezler. Tip 2 (SMA 2) hastalar 18 aydan önce başlar, güçsüzlük biraz daha hafiftir, bu hastalar oturabilir ancak hiçbir zaman yürüyemezler. Tip 3 (SMA 3) hastaları ambuledir, çocuklukta güçsüzlükleri vardır, ancak gelişimleri yaşlıları gibi değildir ve koşamazlar. Tip 4 (SMA 4) ise erişkin başlangıçlı hafif form olarak söylenebilir. Hastalığın şiddeti SMN2 geninin kopya sayısı ile ilişkilidir. SMA'nın insidansı 1/10 000, taşıyıcı sıklığı ise 50'de 1 dir. SMA en sık görülen OR hastalıklardan biridir. Hastalığın en sık formu olan SMA1, çocuklarda ölüme yol açan en sık nedenlerden biri olarak literatürde bildirilmektedir. Hastalık ilk olarak 1800'lerin sonlarında Werdnig ve Hoffmann tarafından tanımlanmıştır.

SMA1'li bebeklerde hastalık oldukça hızlı seyreder ve bu bebekler ilerleyici güçsüzlük ve solunum sorunları nedeni ile müdahale edilmezse 2 yıldan önce kaybedilirler. Bu durum 2016 yılında FDA'nın SMN protein üretimini arttıran ilaca onay vermesi ile değişmeye başlamıştır. İlk onay alan ilaç nusinersen (antisens oligonükleotid) SMN2 mRNA'yı hedef alır, dozlar intratekal olarak 4 ayda bir verilir. İkinci onay alan tedavi onasemnogene abeparvovec-xioi, adeno ilişkili virüs 9 (AAV9) aracılı SMN1 gene replasmanı tedavisidir. Intravenöz tek doz halinde kullanılır. Üçüncü tedavi ise küçük molekül olan risdiplam'dır. Bu molekül SMN2 mRNA'nın parçalanmasını hedefleyen, günlük olarak oral verilen bir tedavidir. FDA tarafında Ağustos 2020'de onay almıştır. Bu ilaçlar yaşam süresini uzatmakta, solunum desteği ihtiyacını azaltmakta, motor fonksiyonlarda düzleme sağlamakta ve bazı hastalarda hiç ulaşamayacakları motor gelişime ulaşmalarını sağlamaktadır. Tedavi infantlarda yapıldığında daha etkin bulunmuştur. Bu nedenle erken tanı ve erken tedavi önem taşıyor gibi görünmektedir (22).

Kromozom 5q13'de bulunan SMN1 geni SMN proteinini kodlar. Vücutumuzda değişik kopya sayılarında paralog SMN2 geni bulunmaktadı, SMN1 geninden farklıdır. SMN2 kopya gen sayısı önem taşımaktadır. SMA hastalarında SMN1 geninin iki kopyası da ya delesyon ya da nokta mutasyonu nedeni ile bulunmadığından, SMN proteininin üretimi SMN2 geni kopyaları tarafından yapılmaktadır. Daha çok kopya sayısı olan hastalarda daha çok protein üretimi olmakta ve hastalık daha hafif seyretmektedir. SMN2 geni son zamanlardaki tedavi çalışmalarının da ana hedefi olmuştur. SMN proteininin yokluğu ya da azlığı AMN ölümüne ne-

den olmaktadır. Buna karşın hala SMN proteininin motor nöronlarda tam olarak hangi görevde yer aldığı net bilinmemektedir. Tab-

lo-4'de SMA'lar ana hatları ile özetlenmiştir (22).

Tablo 4. SMA tipleri ve genetik ile klinik özellikleri

SMA Tip	Başlangıç Yaşı	Maksimum Motor Gelişim	SMN Kopya Sayısı	Yaşam Beklentisi	Diğer Klinik Özellikler
0	<1 hafta	Hiçbir motor gelişim yok	1	1 aydan kısa	Konjenital güçsüzlük, ağır eklem kontraktürleri, neonatal solunum fonksiyon kaybı
1	2-6 ay	Oturamaz	2-3	2 yıldan kısa	Erken proksimal güçsüzlük, arefleksi, dilde fasikülasyonlar, solunum güçlüğü ve yutma güçlüğü, skolyoz, eklem kontraktürleri
2	6-18 ay	Bağımsız oturur (yürüyemez)	3-4	2 yıldan uzun	Proksimal güçsüzlük, dilde fasikülasyonlar, tremor, solunum kaslarında güçsüzlük, skolyoz, eklem kontraktürleri
3A	<3 yaş	Bağımsız yürür	3-4	Erişkinlik	Sıklıkla geç çocuklukta ya da erken erişkinlikte yürümenin kaybı, tremor, skolyoz
3B	3-21	Bağımsız yürür	3-4	Erişkinlik	Sıklıkla erişkinliğe kadar yürüebilir, tremor, skolyoz
4	>21 yaş	Bağımsız yürür	4'den fazla	Erişkinlik	Hafif proksimal güçsüzlük

Tedavi

SMN ilişkili tedaviler

Nusinersen: 2016'da FDA onayı alan bir antisens oligonükleotiddir. İntratekal olarak verilir, başlangıçta 4 yükleme dozu (ilk üç doz her 14 günde bir, dördüncü doz ise 3. dozdan 30 gün sonra) yapılır. İdame dozlar her 4 ayda bir devam eder. Pivot çalışması ENDEAR (A study to assess the efficacy and safety of nusinersen in infants with spinal muscular atrophy) çalışmasıdır. Bu çalışmaya SMA1 tanısı almış 6 aylıktan küçük bebekler dahil edilmiştir. Motor gelişim basamaklarında %50'den fazla bebekte iyileşme görülmüştür. Kontrol grubunda hiç ilerleme kayıtlanmamıştır. Yenidoğanlarda yapılan NURTURE (a study of multipl doses of nusinersen delivered to infants with genetically diagnosed and presymptomatic spinal muscular atrophy) ve daha ileri yaş hastalarda yapılan EMBRACE (a study to assess the safety and tolerability of nusinersen in participants with spinal muscular atrophy trial) çalışmaları da oldukça ümit vericidir. Bu çalışmaların hepsinde gözlenen erken tedavi başlanan bebeklerde sonuçların daha iyi olduğu yönündedir. Daha farklı dizaynlarda çalışmalar halen devam etmektedir. Nusinersenin kendisi ile ilgili bir yan etki bildirilmemekle birlikte, intratekal tedavinin neden olduğu bazı komplikasyonlar bildirilmiştir.

Onasemnogene Asepargovect-xioi: Mayıs 2019'da FDA tüm SMA gruplarında 2 yaşından küçük hastalarda bu ilacı onaylamıştır. Bu tedavi adeno ilişkili virüs 9 (AAV9) aracılı SMN1 gen replasmanı tedavisidir. Tek iv doz olarak verilir. Hastalarda yararı gösterildikten sonra onay almıştır.

Risdiplam: Ağustos 2020'de FDA küçük molekül tedavisi olan bu ilacı onay vermiştir. Risdiplam SMN1'in yokluğunda, ekson 7'de SMN2 mRNA'da bağlanma etkisini arttırarak fonksiyonel protein miktarını arttırır. Tüm SMA tiplerinde iki ay ve üzeri hastalarda günlük oral tedavi olarak kullanılır. Yapılan çalışmalarda olumlu sonuçlar bildirilmiştir.

Tüm hastalarda bu spesifik tedavilerin yanı sıra destek tedavileri de mutlaka düşünülmelidir (tüm tedavi için literatür 23,24,25,26,27).

Nutrisyonel Spinal Kord Etkilenmesi

Spinal kordu etkileyerek miyelopati bulgularına yol açan başlıca nutrisyonel durumlar B12 eksikliği, folat eksikliği, bakır eksikliği ve E vitamini eksikliği olarak sayılabilir. Bunlar içinde en sık

görüleni B12 eksikliğidir. B12 hayvansal proteinlerle alındıktan sonra duodenumda diğer proteinlerden ayrılarak intrinsik faktöre bağlanır ve ileumdan emilir. Emildikten sonra transkobalamin II'ye bağlanarak dokulara taşınır (28). Esas görevleri homosisteinin metionine, metil malonik asidin suksinil koenzim A'ya, metiltetrahidrofolatın hidrofolata çevrilmesidir. Bütün bu yollar DNA yapımında, eritrosit üretiminde ve nörolojik sağlığın devamında önemli yer tutmaktadır. B12 eksikliği olan olgularda nörolojik defisitlerin yanısıra megaloblastik anemi görülebilir. Kan kobalamin düzeyleri en iyi gösterge olmakla birlikte, kan düzeyi normal bile olsa klinik şüphe halinde homosistein ve metilmalonik asit düzeylerine bakılmalıdır. Nörolojik açıdan miyelopati yapan B12 eksikliği özellikle medulla spinaliste arka kordonu ve lateral kortikospinal traktusu etkiler (28). Vibrasyon ve pozisyon duygusu kaybı, dengesizlik, duysal ataksi, Romberg pozitifliği, spastisite, DTR artışı ve patolojik refleksler hastalarda görülebilir. Ek olarak polinöropatiye, optik nöropatiye, psikiyatrik semptomlara ve kognitif yıkıma neden olabilir. Tedavi olarak B12 replasmanı yapılmalıdır.

Post Polio Sendromu

Poliomyelit 1940 ve 50'lerde dünyayı en çok etkileyen salgınlardan birine yol açan hastalıktır. Yakın zamanda 1988 yılında Hindistan'da da bir salgın meydana gelmiştir. 1950'lerin ortası, 1960'ların başında aşının bulunması ve yoğun aşılama ile poliomyelit hastalığı kontrol altına alınmıştır (29). Ancak geçmişte poliomyelit geçiren ve sekel nörolojik bulguları kalan hastalarda bir süre sonra ek nörolojik bulgular ortaya çıkmaktadır. Bu tablo post polio sendromu olarak adlandırılır (PPS). Polio geçirdikten en az 15 yıl sonra, uzun bir stasyoner dönemin ardından hastalarda yeni, kalıcı ve progresif kas güçsüzlüğü, atrofi, ekstremitelerde yorgunluk, miyalji, artralji ve disfaji orataya çıkabilir (29). Aynı zamanda bu hastalarda yaygın yorgunluk da ön plandadır ve hastanın yaşam kalitesini belirgin ölçüde bozar. Günümüzde akut poliomyelit neredeyse hiç görülmemesine karşın, öncesinde polio öyküsü olan hastalarda PPS karşımıza çıkabilmektedir. Polio geçmiş sekilli hastalarda yeni bulgu geliştiğinde mutlaka akıld tutulmalıdır.

Paralitik poliomyelitte temel neden ön boynuz hücrelerinin hasarıdır. Akut dönem geçtikten sonra aksonal filizlenme ile reinervasyon gerçekleşir, bu nedenle elektrofizyolojik incelemelerde motor ünit potansiyelleri oldukça büyük olarak kayıtlanır. Kalan motor ünitlerin yoğun kullanımı hücresel değişikliklere neden olur. Metabolik stres, aşırı kullanım, fizyolojik yaşlanma da duruma

katkıda bulunur. Bunlar dışında başka etiyolojik neden öne süren literatürler de mevcuttur.

PPS'u klinik bir tanı olmakla birlikte elektrofizyolojik bulgular yol göstericidir. PPS taklitçileri açısından ayrıntılı inceleme gerekebilir. Bilinen poliomiyelit öyküsü olan hastada, klinik stasyonere dönmeden sonra ortaya çıkan yeni nörolojik bulgular ve elektrofizyolojik olarak ön boynuz tutulumunun gösterilmesi, yeni ortaya çıkan bulguların en az bir yıldır var olması tanı koydurucudur. Tedavide denenmiş birçok ajan faydalı bulunmamıştır. İntravenöz immünglobulin ile ilgili çalışmalarda ağrı ve hayat kalitesini olumlu etkilediğine dair veriler olmakla birlikte kesin bir sonuç yoktur.

Friedreich Ataksisi

Friedreich ataksisi (FA), otozomal resesif geçişli genetik bir spinoserebellar ataksidir. Spinoserebellar ataksilerin bir kısmı dejeneratif spinal kord tutulumu yapabilir (30). Ancak tüm ataksilerden burada söz etmek mümkün olmayacağından sık görülen ataksi olarak FA'si ana hatları ile anlatılacaktır. Avrupa'da en sık görülen kalıtsal ataksidir. Bölgesel olarak değişmekle birlikte prevalansı güney batı Avrupa'da 1/20 000, kuzey ve doğu Avrupa'da ise 1/250 000'dir. FA'si frataksin geninde homozigot GAA trinükleotid tekrar artışı ile karakterizedir. Trinükleotid tekrarının sayısı hastalığın başlangıç yaşı ve şiddeti ile korreledir. Hastalık çocukluk ve ergenlik döneminde başlar, geç başlangıçlı hatta 40 yaş sonrası başlangıçlı olgular da bildirilmiştir (30).

FA multisistem bir hastalıktır. Hem santral hem de periferik sinir sistemini etkiler. Yürüme ve ekstremitelerde ataksisi, dizartri, DTR kaybı, derin duyu bozukluğu, patolojik refleksler, spastisite görülür. Periferik duysal nöropati, spinoserebellar traktus tutulumu ve serebellar tutulum hastalardaki bulgulardan sorumludur. Hastalar sıklıkla 3. dekatta tekerlekli sandalyeye bağımlı olurlar. Okülomotor bulgular da mevcuttur. Bazı olgularda DTR'ler alınabilir. Nörolojik bulgular ek olarak kas iskelet sistemi anormallikleri (skolyoz, ayak deformiteleri), hipertrofik kardiyomiopati, glukoz intoleransı da görülebilir. Hastaların bu sistemik tablolar açısından da takip edilmeleri önerilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Cozzolino M, Pesaresi MG, Gerbino V, Grosskreutz J, Maria Carri MT. Amyotrophic lateral sclerosis: new insights into underlying molecular mechanisms and opportunities for therapeutic intervention. *Antioxid Redox Signal* 2012 Nov 1;17(9):1277-330. doi: 10.1089/ars.2011.4328.
2. Quinn C, Elman L. Amyotrophic Lateral Sclerosis and Other Motor Neuron Diseases. *AAN Continuum Peripheral Nerve and Motor Neuron Disorders* p. 1323-1347 October 2020, Vol.26, No.5doi: 10.1212/CON.0000000000000911.
3. Boros BD, Schoch KM, Kreple CJ, Miller TM. Antisense Oligonucleotides for the Study and Treatment of ALS. *Neurotherapeutics*. 2022 Jun 2. doi: 10.1007/s13311-022-01247-2.
4. Masrori P, Van Damme P. Amyotrophic lateral sclerosis: a clinical review. *Eur J Neurol*. 2020 Oct;27(10):1918-1929. doi: 10.1111/ene.14393.
5. Fuglsang-Frederiksen A, Pugdahl K. Current status on electrodiagnostic standards and guidelines in neuromuscular disorders. *Clin Neurophysiol*. 2011 Mar;122(3):440-455. doi: 10.1016/j.clinph.2010.06.025.
6. Brooks BR, Miller RG, Swash M, Munsat TL. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*. 2000 Dec;1(5):293-9. doi: 10.1080/146608200300079536.
7. Nodera H, Izumi Y, Kaji R. New diagnostic criteria of ALS (Awaji criteria). *Brain Nerve*. 2007 Oct;59(10):1023-9.
8. Leigh PN, Abrahams S, Al-Chalabi A, Ampong M-A, Goldstein LH, Johnson J, Lyall R, Moxham J, Mustfa N, Rio A, Shaw C, Willey E, the King's MND care and Research Team. The Management of Motor Neuron Disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74 (Suppl IV): 32-47.
9. Jackson CE, McVey AL, Rudnicki S, Dimachkie MM, Barohn RJ. Symptom Management and End-of-Life Care in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Neurol Clin*. 2015;33(4):889-908.
10. Goutman SA. Diagnosis and clinical management of amyotrophic lateral sclerosis and other motor neuron disorders. *Continuum (Minneapolis)* 2017;23(5):1332-59.
11. Jenkins TM, Hollinger H, McDermott CJ. The evidence for symptomatic treatments in amyotrophic lateral sclerosis. *Curr Opin Neurol*. 2014;27(5):524-31.
12. Smith CD. Serial MRI findings in a case of primary lateral sclerosis. *Neurology* 2002 Feb26;58(4):647-9. Doi: 10.1212/wnl.58.4.647.
13. Hedera P. Hereditary Spastic Paraplegia Overview. *GeneReviews (Internet)* 2000 Aug (updated in 2021 Feb 11). Adam P, Mirzaa GM, Pagon RA et al, editors. Seattle WA, University of Washington.
14. Liewluck T, Saperstein DS. Progressive muscular atrophy. *Neurologic Clinics* 2015;33(4):761-773. Doi: 10.1016/j.ncl.2015.07.005.
15. Visser J, de Jong JM, de Visser M. The history of progressive muscular atrophy: syndrome or disease? *Neurology* 2008;70:723-7.
16. Riku Y, Atsuta N, Yoshida M, et al. Differential motor neuron involvement in progressive muscular atrophy: a comparative study with amyotrophic lateral sclerosis. *BMJ Open* 2014;4:e005213. 28.
17. Geser F, Stein B, Partain M, et al. Motor neuron disease clinically limited to the lower motor neuron is a diffuse TDP-43 proteinopathy. *Acta Neuropathol* 2011; 121:509-17.
18. Brownell B, Oppenheimer DR, Hughes JT. The central nervous system in motor neuron disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1970;33:338-57.
19. Lay SE, Gudlavalletti A, Sharma S. Hirayama disease (Updated 2022 Apr 25). In: *Stat Pearls (Internet)*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan.
20. Shimizu M, Shimbo A, Irabu H, Inoue N, Kuroda M. Hirayama disease. *Joint Bone Spine* 2022 Jul;89(4):105354. Doi: 10.1016/j.jbspin.2022.105354.
21. Breza M, Koutsis G. Kennedy's disease (spinal and bulbar muscular atrophy): a clinically oriented review of a rare disease. *J Neurol* 2019 Mar;266(3):565-573. Doi: 10.1007/s00415-018-8968-7.
22. Nance JR. Spinal Muscular Atrophy. *Continuum (Minneapolis)* 2020 Oct;26(5):1348-1368. doi: 10.1212/CON.0000000000000918.
23. De Vivo DC, Bertini E, Swoboda KJ, et al. Nusinersen initiated in infants during the presymptomatic stage of spinal muscular atrophy: Interim efficacy and safety results from the phase 2 NURTURE study. *Neuromuscul Disord* 2019;29(11):842-856. doi:10.1016/j.nmd.2019.09.007.
24. Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, et al. Nusinersen versus sham control in infantile-onset spinal muscular atrophy. *N Engl J Med* 2017;377(18): 1723-1732. doi:10.1056/NEJMoa1702752.
25. Boutin S, Monteilhet V, Veron P, et al. Prevalence of serum IgG and neutralizing factors against adeno-associated virus (AAV) types 1, 2, 5, 6, 8, and 9 in the healthy population: implications for gene therapy using AAV vectors. *Hum Gene Ther* 2010;21(6):704-712. doi:10.1089/hum.2009.182.
26. Finkel RS, Chiriboga CA, Vajsar J, et al. Treatment of infantile-onset spinal muscular atrophy with nusinersen: a phase 2, open-label, dose-escalation study. *Lancet* 2016;388(10063): 3017-3026. doi:10.1016/S0140-6736(16)31408-8.
27. Angelini C. Spinal muscular atrophy type 2, Werdnig-Hoffman disease. In: *Genetic neuromuscular disorders*. 2nd ed. Cham, Switzerland: Springer, 2018:346.
28. Schwendimann RN. Metabolic and Toxic Myelopathies. *Continuum (Minneapolis)* 2018;24(2): 427-440.
29. Shing SLH, Chipika RH, Finegan E, Murray D, Hardiman O, Bede P. Post-polio Syndrome: More Than Just a Lower Motor Neuron Disease. 2019 Jul16;10:773. Doi: 10.3389/fneur.2019.00773.
30. Cook A, Giunti P. Friedreich's ataxia: clinical features, pathogenesis and management. *British Medical Bulletin*, 2017;124:19-30. doi: 10.1093/bmb/ldx034.



EEG

Doç. Dr. Güray Koç

Elektroensefalografi (EEG), dikey eksenin voltaj, yatay eksenin ise zaman olduğu bir voltaj-zaman grafiği olarak değerlendirilebilir. Tek bir kayıt yerinden teknik olarak voltaj değeri elde edilemeyeceği için vücuda yerleştirilen iki elektrot arasından voltaj farkı elde edilir. İşte bu yüzden EEG aslında zaman içinde iki farklı kayıt yeri arasındaki elde edilen voltaj farkıdır. Yorumsal tanımı ise piramidal hücrelerin oluşturduğu eksitator ve inhibitör postsinaptik potansiyellerden oluştuğu şeklindedir (1). EEG, ilk olarak Hans Berger tarafından 1929 yılında klinik olarak kullanılmaya başlanmıştır. Günümüzde epilepsinin tanısında hala EEG'nin yerini alabilmiş yeni bir görüntüleme tetkiki bulunamamıştır. Ülkemizde klinik EEG uygulamaları 1940'lı yılların başlarında tanınmaya başlanmış, devamında Prof. Dr. Kenan Tükel "The electroencephalogram in parasagittal lesions" isimli makalesini yayımlamış, askeri doktor olan Selahattin Doğulu tarafından ise 1954 yılında ilk EEG kitabı Ankara'da basılmıştır (2-4).

Skalp EEG elektrotları kortikal yüzeye yakın elektriksel alan potansiyellerini kayıt etmektedir. Kaydedilen potansiyellerin amplitüdü elektrik kaynağının yoğunluğuna, kayıt elektrotlarına olan uzaklığına, uzamsal yönelimine ve empedans değerine göre değişmektedir. Skalp elektrotları ile elde edilen EEG, doğrudan korteks üzerine yerleştirilerek elde edilen EEG'den farklıdır. Skalp EEG'si düşük amplitütlüdür ve genellikle hızlı frekanslar daha zayıf olarak elde edilir. Eş zamanlı olarak invaziv kortikal kayıtlama ve skalp EEG kaydı karşılaştırıldığında skalp EEG kaydı alabilmek için en az 6 cm²'lik korteks gerektiği tespit edilmiştir (1).

EEG cihazının beyin yapılarından kaynaklanan elektriksel aktiviteyi kayıt edebilmesi için bir dizi işlem yapılması gerekmektedir. Elektriksel aktivitenin gösterilebilmesi için amplifikasyon ve çevresel artefaktların ortadan kaldırılabilmesi için diskriminasyon işlemleri gerekir. Beynin elektriksel aktivitesi elektrotlar aracılığı ile EEG amplifikasyon sistemine gelmektedir. EEG amplifikatörlerinin iki görevi vardır diskriminasyon ve amplifikasyon. Her amplifikatörde giriş 1 ve giriş 2 olmak üzere iki giriş vardır, diferansiyel diskriminasyon yöntemi ile giriş 1 ve 2'ye gelen sinyaller arasındaki fark güçlendirilir. Ortak mod rejeksiyonu ile de her iki giriş dışarıdan gelen sinyaller elimine edilir. Bu sayede beyinden kaynaklanan elektriksel potansiyeller kayıt edilebilir hale gelir. EEG ilk olarak analog cihaz olarak kullanılmakla birlikte teknolojinin gelişmesi ile birlikte artık yaygın olarak dijital EEG cihazları kullanılmaktadır. Aslında her iki cihaz da ortak özellikler ile çalışmakla ve benzer yönleri olmakla birlikte dijital EEG cihazı analog cihazın taklitçisidir. Analog cihaz ile elde edilen görüntü daha kaliteli olmakla birlikte dijital cihazlarda geriye dönük montaj, filtre, amplitüd ayarlanması yapılabilmesi, elektronik ortamda verilerin saklanabilmesi gibi önemli avantajları mevcuttur (1).

EEG cihazında bir elektrot giriş paneli vardır ve bu kutu genellikle hastanın başını sembolize edecek bir şekilde elektrot giriş yerlerini göstermektedir. Güvenlik amacı ile elektrot kablolarının ucu dışıdır. Ayrıca ek kayıtlar için fazladan elektrot giriş yerleri de mevcuttur. Elektrotların uzunluğunun bir metreden fazla olmaması, interferansı en aza indirmek için önerilmektedir. Ancak bacak kaydı gibi uzun elektrotların ihtiyaç olduğu durumlarda iki elektrotun birbirine eklenmesi yerine tek bir uzun elektrot kullanılması artefakt olmaması açısından daha faydalı olacaktır.

Klinik EEG'de kalibrasyonun amacı voltajı belli olan bir sinyal ile EEG potansiyellerini karşılaştırıp voltajını belirlemek ve tüm kanalların aynı sinyali aynı şekilde gösterip göstermediğini belirlemektir. Kare dalga ve biyolojik kalibrasyon olarak iki kalibrasyon yöntemi yapılmaktadır.

EEG kaydı sırasında oluşabilecek artefaktları engellemek amacı ile filtreleme sistemi kullanılmaktadır. Buradaki amaç belirli bir frekans aralığındaki dalgaları incelemek, beyinden kaynaklanmayan çok düşük ve çok yüksek frekanslardaki dalgaları elimine etmektir. Alçak frekans filtre ayarında belirlenen frekansın altındaki dalgaların amplitüdünde düşme, yüksek frekans filtre ayarında ise belirlenen frekansın üstündeki dalgaların amplitüdünde düşme olacak şekilde olmaktadır. Örneğin 0.3 Hz'lik bir dalga 5 Hz alçak frekans filtre ayarında neredeyse tamamen kaybolmaktadır. Bir de şehir cereyanının frekansını elimine etmek için çentikli filtre kullanılmaktadır, ülkemizde bu ayar 50 Hz frekansıdır. Duyarlılık EEG dalgalarının y ekseninde amplitüdünün gösterilmesinde kullanılmaktadır. Çok yüksek dalgaların ekranda gösterilebilmesi için duyarlılığı azaltılmak tam tersine çok düşük amplitütlerin gösterilebilmesi içinse duyarlılığı artırmak gerekmektedir. Örneğin 7 mikrovolt/mm duyarlılık ayarında bir potansiyelin 10 milimetrelilik kalem sapması yapması için 70 mikrovolt değerinde olması gerekirken, 10 mikrovolt/mm ayarında 10 milimetrelilik kalem sapması yapması için 100 mikrovoltluk bir potansiyele ihtiyaç vardır. Dijital EEG cihazları sayesinde duyarlılık ayarı da geriye dönük olarak azaltılabilir veya artırılabilir. Empedans alternatif akımın geçişine elektrik devresinin bir kısmının direncidir ve birimi ohm ile belirtilir. EEG kaydı sırasında empedans değerlerinin 100 ohm'un altında olması istenmez, iki elektrodun birbiri ile ter veya pasta üzerinden köprü oluşturduğunu gösterir. Yüksek empedans değerleri de direncin fazla olduğunu gösterir ve kaydı artefaktlara açık hale getirir. İdeali 5000 ohm ve altıdır. EEG'nin bir voltaj ve zaman grafiği olduğunu daha belirtmiştik, yatay eksen zamanı göstermektedir. Analog cihazlarda kalem sabit bir şekilde dikey eksende hareket etmekte ve altında yazılan kağıt ise yatay olarak hareket etmektedir. EEG'nin standart kağıt hızı 30 mm/sn'dir, polisomnografi kaydında ise kağıt hızı daha da yavaşlamış olarak 10 mm/sn'dir. Kağıt hızı yavaşladığında dalgalar daha sıkışık, hızlandığında ise daha geniş olarak görünmektedir. Dijital cihazlar ise analog cihazları taklit eder ve EEG 30 mm/sn hızında akar (1,2).

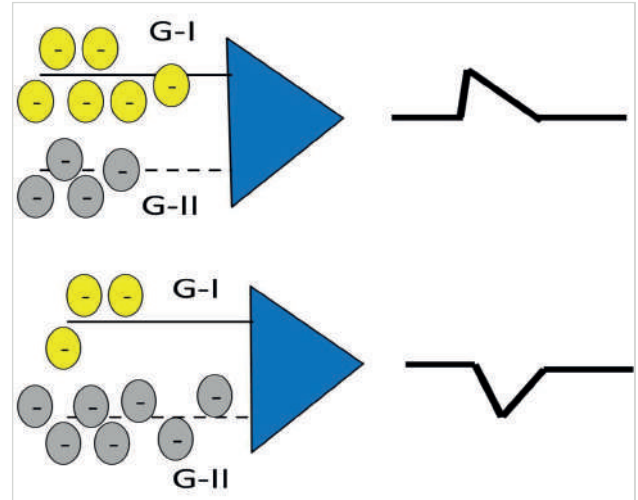
Analog dijital çevrimi ise analog sinyalin dijital işleme dönüştürülmesi ile başlar. Burada örneklem hızından bahsedebiliriz, dijital cihazlarda örneklem hızı bir saniye süre içerisinde yatay ekseninde kaç tane EEG potansiyelini ifade eden nokta sayısı olduğu ile ilgilidir. Bir saniyedeki her nokta arasındaki süre ise oturma süresi olarak adlandırılır. Örnek olarak örneklem hızı 200 Hz ise dijitalleştirilmiş analog sinyalin her saniyesinde her biri 5 ms'n'lik bir oturma süresiyle ayrılmış 200 nokta bulunacaktır. Nokta sayısı arttıkça örneklem hızı artacak ve kayıt analog kayda daha çok benzeyecektir ve kaliteli bir kayıt olacaktır. Ancak örneklem hızının artması dijital olarak dosya boyutunun da artması anlamına gelmektedir ve optimal bir örneklem hızı belirlenmesi uygun olacaktır. Kritik örneklem hızı çözümlenecek dalga formu frekansının en az iki katı olmalıdır ve buna Nyquist hızı denir (1). Özet olarak rutin EEG kaydında elektrot empedans değeri 100 – 5000 ohm, yüksek frekans filtresi 70 Hz, alçak frekans filtresi 1 Hz, çentikli filt-

re ise 50 Hz olmalı, başlangıç duyarlılık değeri ise 7 mikrovolt/mm olarak ayarlanıp gereğinde değiştirilmelidir (2).

Metal disk ve kap elektrotlar genellikle 4-10 mm çapındadır ve her elektroda yalıtılmış bir kurşun tel bağlanmıştır. Elektrotları saçlı deriye yapıştırmak için birkaç yöntem kullanılabilir. Öncelikle cilt temizlenmeli ve kuru olmalıdır. Uzun süreli kayıtlarda kolloidon uygulanmakta daha kısa süreli kayıtlarda ise EEG pastası kullanılmaktadır. EEG pastası hem daha pratik hem de iyi bir iletkenlik özelliği vardır. İğne elektrotlar genellikle çelik veya platinden yapılmış tellerdir, girilecek alan dezenfekte edildikten sonra kullanılmaktadır ancak hem ağır verici olması hem de enfeksiyon olasılığı yüzünden tercih edilmemektedir. İnvaziv kayıtlamada ise subdural ve derinlik elektrotları kullanılabilir. MR görüntülemeye uygun olması açısından platin metal kullanılır. Direkt olarak kafadan kayıtlama yapıldığında elde edilen potansiyeller yüksek amplitütlü olarak elde edilir. Kayıt elektrotlarında önemli olan elde edilen elektriksel potansiyel değişikliklerinin bir sapmaya uğramadan EEG cihazı giriş paneline ulaştırılmasıdır. Bir EEG kaydı sırasında kullanılan elektrotlar aynı üreticiden, aynı boyutlarda olmalı, kırık, bükük olmamalı, sağlam ve kullanılabilir durumda olmalıdır (2).

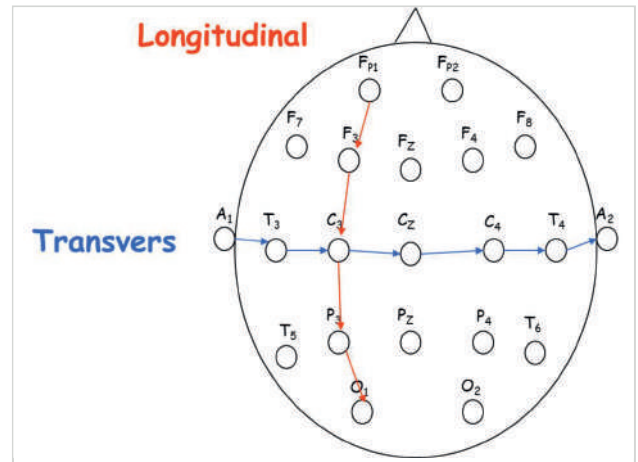
Elektrotların yerleştirilmesi uluslararası 10-20 sistemine göre yapılmaktadır ve bu sayede tüm saçlı derinin aynı şekilde kaplanması sağlanmaktadır. Bu sistem baş üzerindeki kemik işaret noktaları kullanılarak, %10 veya % 20 aralıklarla elektrotların yerleştirilmesi yöntemi ile uygulanır. Toplamda 4 aşamada uygulanır. İlk önce önden arkaya nasiondan iniona bir hat çekilerek sagittal hat belirlenerek Fp_z, F_z, C_z, P_z, O_z belirlenir, sonra kulaklar ve vertex üzerinden transvers hat belirlenerek A₁, T₃, C₃, C_z, C₄, T₄, A₂ belirlenir. Üçüncü aşamada Fp_z, T₃, O_z ve T₄ elektrotları nirengi alınarak çepeçevre bir hat oluşturulur, % 10 aralıklarla gidilerek Fp₁, F₇, T₅, O₁, O₂, T₆, F₈ ve Fp₂ elektrotlarının yerleri bulunur. Dördüncü ve son aşamada ise Fp₁, C₃, O₁ elektrotları üzerinden bir hat elde edilir. Fp₁ ve C₃ arası F₃; C₃ ve O₁ arası P₃ olarak bulunur; aynı şekilde karşı simetriğinde F₄ ve P₄ elektrotlarının yerleri de bulunur. Bu sayede dünyanın herhangi bir yerinde aynı hasta-ya elektrotlar aynı şekilde yerleştirilebilir (5).

Her EEG kanalı giriş 1 ve giriş 2'ye yerleştirilen elektrotlar arasındaki voltaj farklılığını kayıt etmektedir. Dolayısı ile bir EEG kanalında bir elektrotun mutlak değerini değil karşılaştırıldığı elektroda göre negatif veya pozitif olduğunu görebilmekteyiz. Pozitif polarite izoelektrik hattın aşağısına doğru kalem sapması yaparken negatif polarite izoelektrik hattın yukarısına doğru kalem sapması yapmaktadır. Giriş 1 elektrotu giriş 2'ye göre negatif olduğunda kalem sapması yukarıya doğru olur. Giriş 1 elektrotu giriş 2'ye göre pozitif olduğunda ise kalem sapması aşağıya doğru olur (Şekil 1). İki elektrot arasında voltaj farklılığı olmadığı durumlarda kalem sapması olmayıp düz bir çizgi oluşmaktadır. Bu duruma eş potansiyel alan denir.



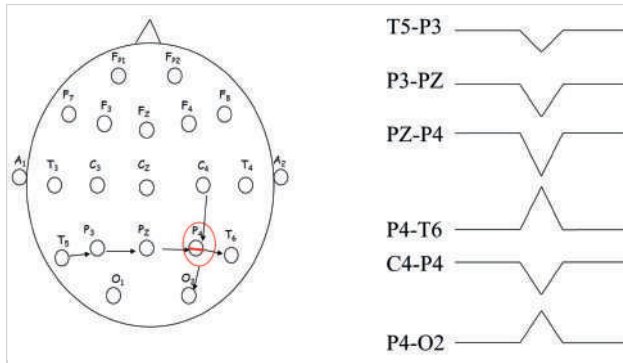
Şekil 1. Giriş 1 elektrotu giriş 2'ye göre negatif olduğunda kalem sapması yukarıya doğru olur. Giriş 1 elektrotu giriş 2'ye göre pozitif olduğunda ise kalem sapması aşağıya doğru olur.

Her bir EEG kanalı alt alta dizildiğinde ise montajlar oluşur. Amaç belli olduğu sürece istenildiği gibi montajlar oluşturulabilir. Bipolar ve referans montaj olmak üzere temel olarak iki montaj şekli vardır. Bipolar montaj, uluslararası 10-20 sistemine göre yerleştirilen elektrotların sırasıyla giriş 1 ve giriş 2'ye takılması ile komşu elektrotların oluşturduğu kanalların birleşimidir. Bipolar montaj önden arkaya doğru longitudinal veya soldan sağa doğru transvers bir şekilde oluşturulabilir (Şekil 2). Referans montajlar ise giriş 2'ye aynı ve görece sessiz olan bir elektrotun bağlanması ile oluşur. Teoride giriş 2 elektrotun sessiz olması planlanır ancak gerçekte sessiz elektrot değildir ve pratikte değerlendirme zorluklarına neden olmaktadır. Daha nadir olarak kullanılan averaj, ağırlıklı averaj, laplasen montajlar da mevcuttur.



Şekil 2. Longitudinal ve transvers montaj dizilimi

Bipolar montajlarda bizim için klinik önemi olan negativite-nin yönü kalem sapmasına göre belli olacaktır. Maksimum negativliğe sahip olan elektrot giriş 2'de olduğunda pozitif aşağı doğru kalem sapması olurken, bir sonraki kanalda aynı elektrot giriş 1'de olduğunda negatif yukarı doğru kalem sapması olacak ve faz karşılaşması dediğimiz durum meydana gelecektir (Şekil3).



Şekil 3. Transvers ve longitudinal bipolar montajlarda maksimum negatif alanın P4 elektrotunda olduğu ve P4 elektrotunun ortak olduğu kanallarda faz karşılaşması olduğu görülmekte.

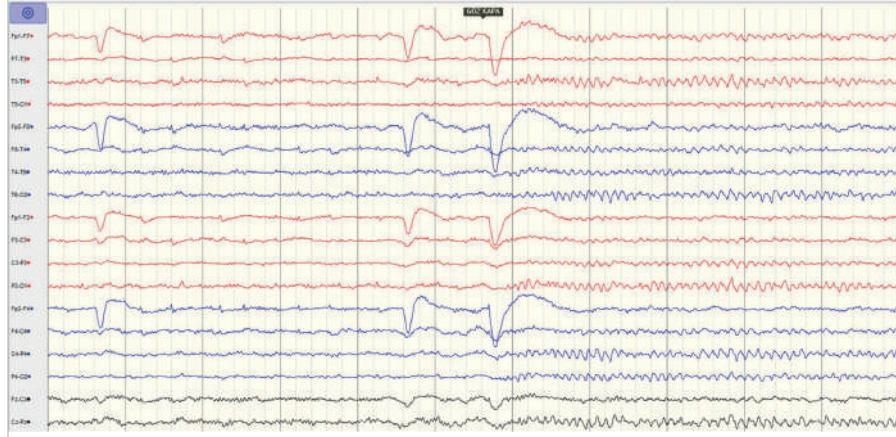
Bipolar montajlarda eğer iki elektrot aynı negatif alana sahip ise kalem sapması olmayacağı için eş potansiyel alan oluşacaktır. Eğer maksimum negatif alan kanallardan oluşan zincirin sonunda veya başında olur ise faz karşılaşması olmaz bu duruma ise zincir sonu fenomeni denir. Referans montajlarda ise maksimum negatifite faz karşılaşması ile değil amplitütün yüksekliği ile belli olmaktadır. Referans olarak en sık kulak (A1 ve A2) ve vertex (Cz) elektrotları kullanılmaktadır. Her iki montaj tipi de kayıta rutin olarak kullanılır. Hem referans hem de bipolar montajların avantaj ve dezavantajları vardır, dijital kayıtlama sayesinde aynı zaman diliminde elde edilen kayıt retrospektif olarak istenilen montajda değerlendirilebilir, böylelikle bir montajın eksik kalan yönü diğeri ile giderilebilir.

Klinik EEG kaydı yorum yapabilmek için gerekli olan olan normal ve anormal paternleri sergileyebilecek kadar uzun olmalıdır. Bunu yapabilmek için kaydın belirli teknik standartları karşılaması gerekmektedir. Daha önce bahsedildiği gibi empedans değeri 100-5000 ohm arasında olmalı, en az 21 kayıt elektrotu yerleştirilmeli, tercih olarak 16 veya daha fazla kanaldan oluşan montajlar olmalıdır. Kağıt hızı rutin olarak 30 mm/sn olarak ayarlanır, uyanıklık durumunda en az 20 dakikalık artefaktan arındırılmış bir kayıt elde edilmelidir. Hasta kayıt sırasında uykuya dalmaya başlarsa teknisyen tarafından uyandırılmalı ve kayıt edilmelidir. Kayıt bilgileri hastanın adı soyadı, yaşı, kayıt tarihi, koopere ve oryante olup olmadığı ve diğer önemli bilgileri içermelidir. Göz açıp kapama, hiperventilasyon, fotik stimülasyon kayıt sırasında yaptırılmamalıdır. Klinik olarak gerekli görüldüğünde uyku deprivasyonlu EEG ve uyku EEG'si kaydı yapılabilir. Bunlar, epileptiform anormallikleri yakalamada yardımcı olan aktivasyon yöntemleridir. Okuyucu mümkün ise EEG'yi okurken yanlılığı ortadan aldırarak için sadece hastanın yaşını bilerek EEG'yi okumalı ancak yorumlarken ve raporu yazarken hastanın tüm bilgileri ile birlikte raporlamalıdır. Hiperventilasyon tıbbi olarak kontrendike olmadıkça yaptırılmamalıdır. Fotik uyarımda stroboskopik bir lamba aracılığı ile oluşturulan parlak bir ışık ile verilir. Hastanın 30 cm uzağına lamba yerleştirilir. Tipik olarak 1, 3, 5, 10, 13, 15, 17, 20 ve 25 Hz'lik değişik frekanslarda uyarı verilir. Her bir uyarım süresi 10 saniye civarında olup yarısında gözler kapalı yarısında açık olarak fotik stimülasyon yaptırılabilir. Fotik stimülasyon sırasında epileptiform aktivite ortaya çıkmasına fotoparoksizmal aktivite denir. Fotoparoksizmal aktivite ortaya çıktığı zaman nöbete evölüsyon göstermemesi için kaydın durdurulması önerilir. Uyku deprivasyonunun kendisi aktivasyon yöntemi olmakla birlikte arkasında elde edilen uyku kaydından da epileptiform aktivitelerin yakalanması ihtimali artmaktadır.

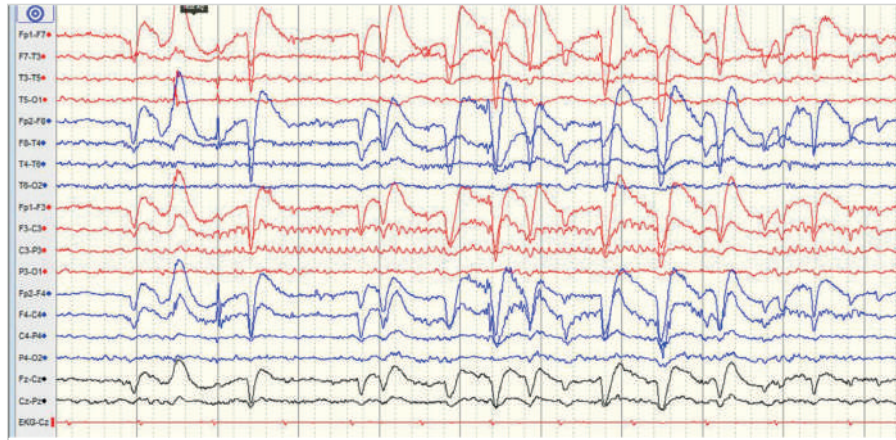
EEG kayıtlarının dikkatli analizi başta epilepsi olmak üzere birçok hastalığın tanısında ve tedavi takibinde faydalı olacaktır. EEG'yi okurken hastanın yaşını bilmek önemlidir, yaşla birlikte EEG değişiklikleri olacaktır ve çocukluk döneminde normal kabul edilen dalga formları erişkinlik dönemi için anormal kabul edilebileceğinden hastanın yaşı mutlaka bilinmelidir. Gene aynı şekilde hastanın bilinç durumu da bizim için önemlidir, örneğin gördüğümüz yavaş dalgalar uykunun normal yavaş dalgaları mı yoksa hasta bir ensefalopati tablosunda olduğu için mi yavaş dalgalar var bunu anlayabilmemiz için teknisyenin hastaya sözlü veya taktik uyarın vermesi ve bu durumu kayıt etmesi gerekmektedir. Hasta uyandırıldığında yavaş dalgaların kaybolması uyku lehine değerlendirilirken, uyarıya rağmen hastadan yanıt alınamaması ve EEG'de yavaş dalgaların sebat etmesi ise ensefalopati lehine değerlendirilecektir.

Normal EEG, kayıt sırasında normal paternlerin olması ile değil, anormal paternlerin yokluğu ile tanımlanır. Eğer kayıta anormal paternler var ise normal paternler olsa bile kayıt anormal olarak kabul edilir. EEG kaydını değerlendirirken dalganın morfolojisine bakılır. Diken dalga aktivitesi 20-70 msn, keskin dalga aktivitesi ise 70-200 msn olarak sürer. Asimetrik yapıda olur, daha dik bir şekilde çıkarken inişi daha eğimli olur. Zemin aktivitesini kesintiye uğratır, elektronegatifdir, arkasından bir yavaş dalga eşlik edebilir. Zemin aktivitesi bir EEG trasesinde temel bir aktivitedir. Genellikle bu aktivite parietookspital bölgede görülen alfa aktivitesidir. Frekans bir saniyede dalganın kendini tekrarlaması anlamına gelmektedir ve Hz ile ifade edilir. Dört temel frekansta EEG dalga aktivitesi mevcuttur. 0-3.5 Hz delta, 4-7 Hz teta, 8-12 Hz alfa, 13 Hz ve yukarıya ise beta dalga aktivitesidir. EEG dalgaları ritmik veya aritmik şekilde kendini tekrarlayabilir. Aritmik dalgalar değişken ve düzensiz aralıklarla bulunur, ritmik dalgalar zemin aktivitesinde alfa dalgası ve uyku sırasında elde edilen uyku içcikleri gibi dalgalarıdır. Paroksizmal aktivite denildiği zaman devam eden bir EEG aktivitesinden belirgin olarak ayrılan ani başlangıçlı olarak maksimal amplitüde çıkan, ani olarak sonlanan dalga ya da dalga kompleksleridir. Mutlaka anormal olmamakla birlikte sıklıkla epileptiform aktiviteyi tarif etmekte kullanılırlar. Amplitüt değerlendirilmesinde <20 µV düşük, 20-50 µV orta, >50 µV ise yüksek olarak değerlendirilir. Beynin sağ ve sol yarısında karşı homolog alanlar karşılaştırıldığında benzer dalgalar görülüyor ise simetrik olarak tanımlanır. Göz açtığında alfa aktivitesinin bloke olup kapatıldığında aktivite olması ise reaktiviteye güzel bir örnektir (Şekil 4).

Alfa aktivitesi ilk tanımlanan EEG aktivitesidir ve Berger ritmi olarak da bilinir. Kişi uyanık, istirahat halinde rahatlamış bir halde gözler kapalı iken posterior bölgelerde ortaya çıkan temel bir aktivitedir. 8-13 Hz frekansları arasındadır. Alfa ritmi ortalama 20 yaşına kadar gelişimini tamamlar, bu yaşlarda ortalama değeri 10 Hz'dir. Mü ritmi fizyolojik bir ritimdir, alfa ritminden morfoloji, topografisi ve santral lokalizasyonu ile ayrılır, santral veya santroparietal bölgelerde kemer, yay biçiminde tek veya iki taraflı görülebilen bir ritimdir. Göz açıp kapama ile bloke olmaz karşı taraf ekstremitte hareketi veya hareket düşüncesi ile kaybolur. Frekansı 8-10 Hz arasındadır (Şekil 5). Beta aktivitesi sağlıklı bireylerde de görülebilen bir aktivitedir. Frekansı 13 Hz ve üzeridir. İki taraflı simetrik ve frontosantral lokalizasyonludur. Teta dalga aktivitesi 4-7 Hz frekansında sıklıkla anormal bir dalga örneğidir ancak bazen normal aktivite olarak da görülebilir. Uykulama sırasında normal ritim olarak görülür. Delta dalgaları <4 Hz frekansındadır. Erişkinde uyku dışında görüldüğü zaman anormal olarak değerlendirilir (2,6).



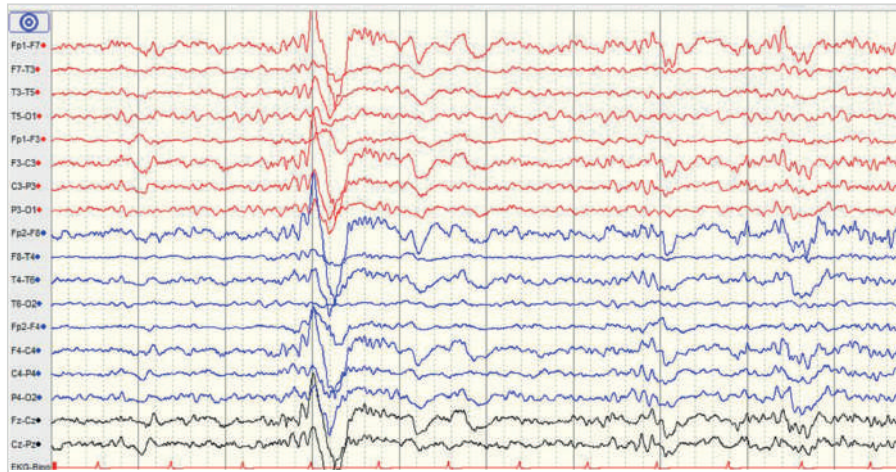
Şekil 4. Göz kapama ile alfa aktivitesi ortaya çıkıyor



Şekil 5. C3 elektrotunda görülen mü ritimi, göz açıp kapama ile bloke olmuyor

Uyku içcikleri, K-kompleksi, verteks keskinleri, uykunun yavaş dalgaları, pozitif oksipital keskin geçicileri uykuda görülebilen grafolemlerdir (Şekil 6). 14-6 Hz pozitif dikenler, 6 Hz diken ve dalga formu, wicket dikenler, küçük keskin dikenler ve breach (yarık

ritmi ise selim elektroensefalografik varyantlardır ve epileptiform aktiviter ile karıştırılmaması gerekir.



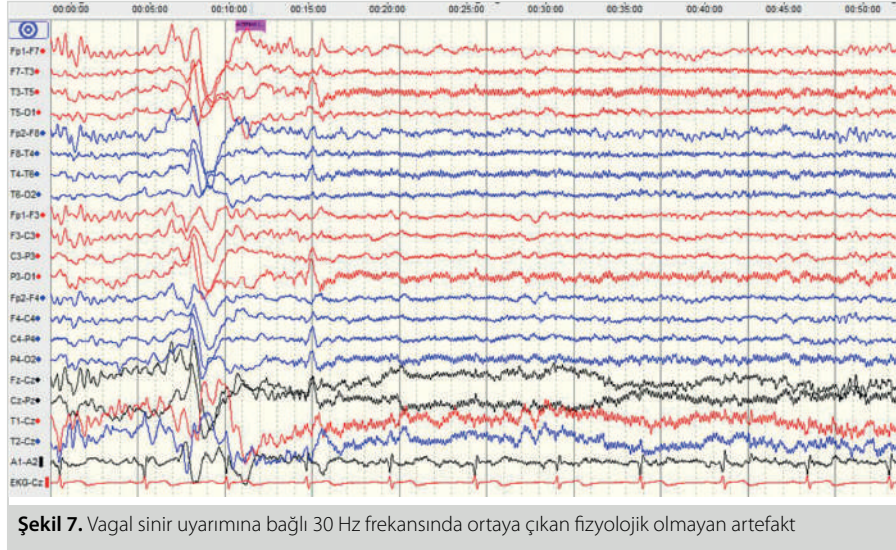
Şekil 6. K-kompleksi ve uyku içcikleri

Artefaktlar EEG'nin yorumlanmasında çok önemlidir, gerçek potansiyelden ayırt edilmesi gerekmektedir. Artefaktlar serebral kaynaklı olmayan sinyallerin kaydedilmesidir, fizyolojik ve fizyolo-

jik olmayan artefaktlar olarak ikiye ayrılır. Artefaktlar, morfolojik olarak ayırt edici şekilleri ve dağılımları ile genellikle tanınabilirlerse de en doğru belirleme kayıt sırasında teknisyen tarafından yapılabilir ve o sırada not alınması gerekmektedir. Kamera ile birlikte

yapılan EEG kaydında eş zamanlı videonun izlenmesi artefaktları belirlemede yardımcı olabilir. Hasta ve kayıt tüm çekim sürecinde yakından izlenmeli artefaktlar görüldüğünde işaretlemeler yapılmalıdır. Fizyolojik artefaktlar baş vücut hareketi, saçlı deri kas hareketi, göz hareketleri, dil kaslarının hareketleri, terleme artefaktlarıdır. Fizyolojik olmayan artefaktlar ise dış elektriksel girişim ve kayıt sisteminin iç elektriksel artefaktlarına bağlı olmaktadır. Şekil

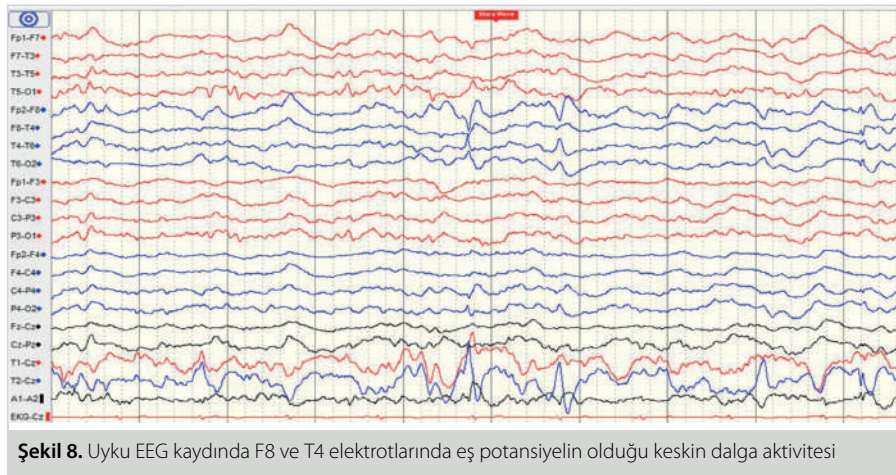
7'de vagal sinir stimülasyonuna bağlı 30 Hz'lik bir artefakt görülmektedir. Artefaktların değerlendirilmesinde iki uzamsal analiz kuralı akılda tutulmalıdır. Sadece bir elektrotta oluşan orta yüksek amplitütlü potansiyeller genellikle beyinden kaynaklanmaz. İlişkisiz baş bölgelerinde eş zamanlı ortaya çıkan yineleyici, düzensiz ya da ritmik dalga formları genellikle serebral kökenli değildir.



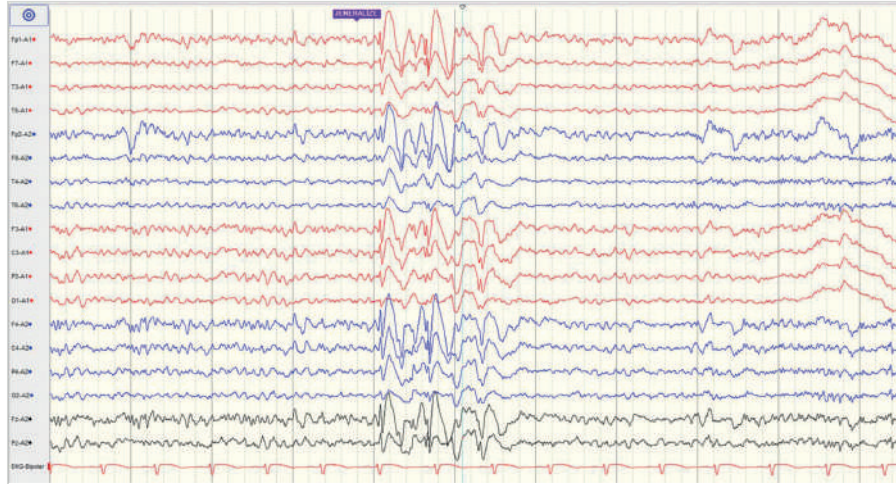
Şekil 7. Vagal sinir uyarımına bağlı 30 Hz frekansında ortaya çıkan fizyolojik olmayan artefakt

Bir EEG kaydı içerisinde normal EEG paternlerini barındırsa bile, epileptiform aktivite içeriyorsa, normal olarak kabul edilen varyantlar dışında yavaş dalga aktivitesi izleniyorsa anormal olarak kabul edilirdir. Burada önemli olan bir nokta EEG'nin anormal olması için bir trasenin baştan sona anormal olması gerekmez, spesifik EEG anormalliği görüldüğü anda anormal olarak kabul edilir. Epilepside özellikle EEG'nin yerini alabilecek bir tanı yöntemi hala geliştirilememiştir. İnteriktal skalp EEG hala en önemli tanı yöntemi. Epilepsi hastalarında interiktal epileptiform deşarj yakalama oranı tekrarlayan EEG, uyku EEG'si kayıtları da olduğu zaman %80-

90'lara kadar yükselmektedir. Uzun süreli kayıtlarla ise epileptiform anomali görme sıklığı artmaktadır (7). Epileptiform EEG anormallikleri olarak diken dalga, keskin dalga, çocukluk çağının iyi huylu epileptiform deşarjları, diken dalga kompleksi, yavaş diken dalga kompleksi, 3 Hz diken dalga kompleksi, çoklu diken dalga formları sayılabilir (Şekil 8,9). Bir dalganın epileptiform kabul edilebilmesi için temel bir aktiviteden ayırt edilebilmesi, süresi 200 msn'den kısa olmalı, asimetrik olmalı, fizyolojik bir alana sahip olmalı ve negatif bir polariteye sahip olmalıdır.



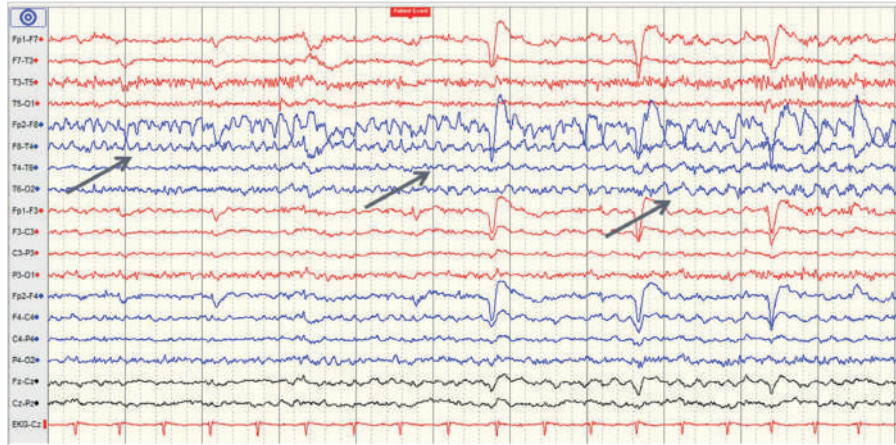
Şekil 8. Uyku EEG kaydında F8 ve T4 elektrotlarında eş potansiyelin olduğu keskin dalga aktivitesi



Şekil 9. Frontallerde belirgin jeneralize diken dalgı aktivitesi

Uzun süreli video-EEG monitörizasyon epilepsi ve epileptik olmayan nöbet ayrıcı tanısında, tedaviye dirençli epilepsilerde epilepsi cerrahisi planlanmasında, nöbet başlangıç alanının tespit edilmesinde kullanılan altın standart bir yöntemdir. Epilepsi merkezlerinde bu konuda eğitim almış ve tecrübeli bir ekip tarafın-

dan bu test uygulanmalıdır. İktal EEG bulguları, interiktal EEG bulgularından özellikle fokal başlangıçlı epilepsilerde farklıdır. İktal EEG kaydında frekansta yavaşlama, amplitütte artma ve yayılım şeklinde evölüsyon (evrilme) kriterleri görülmektedir (şekil 10).



Şekil 10. Frekansta yavaşlama, amplitütte artma ve yayılım şeklinde görülen evölüsyon (evrilme)

Status epileptikus durumunda sürekli EEG monitörizasyonu tedavinin etkin bir şekilde yapılmasını sağlamada tespit etmekte önemli bir yer tutar. Nonkonvülviz status epileptikus tanısı koymak için ise EEG kaydı gereklidir.

EEG raporlanırken kısa ve öz biçimde EEG içeriğini belirtmek gerekmektedir. EEG rapor bilgilerinde çekim tekniği, hastanın durumu, koöpe olup olmadığı, zemin aktivitesi, aktivasyon yöntemleri ve EEG'nin reaktif olup olmadığı ve anormal olarak değerlendirilen bulgular belirtilmelidir. Ortak bir dil olması açısından herkesin anlayacağı terimler kullanılmalıdır. EEG trasesi normal ise bu EEG normal sınırlardadır şeklinde rapor yazılmaktadır. EEG raporu yazarken hiçbir şekilde hastanın ilaçlarında bir değişiklik yapılması şeklinde bir öneride bulunmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Fisch BJ. Spehlmann's EEG primer. 3rd ed. Amsterdam; Elsevier, 1999
2. Bora İ, Yeni S.N. EEG Atlası, 1st.ed. İstanbul; Nobel Matbaacılık. 2012
3. TÜKEL K, JASPER H. The electroencephalogram in parasagittal lesions. Electroencephalogr Clin Neurophysiol. 1952 Nov;4(4):481-94.
4. Doğulu S. Klinikte Elektroensefalografi, Ankara: Örnek matbaası 1954:292
5. American Clinical Neurophysiology Society. Guideline 5: Guidelines for standard electrode position nomenclature. J Clin Neurophysiol. 2006 Apr;23(2):107-10.
6. Benbadis SR, Tatum WO. Overinterpretation of EEGs and misdiagnosis of epilepsy. J Clin Neurophysiol. 2003 Feb;20(1):42-4. doi: 10.1097/00004691-200302000-00005. PMID: 12684557.
7. Koc G, Morkavuk G, Akkaya E, et al. Latencies to first interictal epileptiform discharges in different seizure types during video-EEG monitoring. Seizure. 2019 Jul;69:235-240.

Elektromiyografi

Prof. Dr. Bülent Cengiz

Kısa tarihçe

Bir tanısal inceleme aracı olarak Elektromiyografi (EMG) nin kullanıma girmesi elektroensefalografiye (EEG) göre daha geç olmuştur. EMG'nin nöroloji pratiğine girmesi Hans Berger'in (1873-1941) 1924 yılında EEG'yi günlük kullanıma sokmasından 20-25 yıl sonrasına dayanır. İkinci Dünya Savaşı sonrası ve Harvey ve Kuffler'in ABD ve Avusturya'da normal ve hasarlı sinirlerde sinir iletim çalışmalarını Danimarka'da Fritz Buchthal'ın özellikle iğne EMG ile ilgili çalışmaları takip etmiştir. EMG günümüzde ticari EMG cihazları ile yapılmaktadır. Başlangıçta sadece osiloskoptan trasenin görülebildiği ve elektrik uyarısının verilebildiği analog cihazlar ile sinir iletim çalışması ve iğne EMG yapılmıştır. Bu cihazlardaki temel sorun osiloskoptan akan traseyi yakalamaktır. Trase yakalandıktan sonra fotoğrafı çekilerek elde edilen potansiyelin yapısı hakkında fikir sahibi olunmaya çalışılıyordu. Cihazlardaki iki önemli gelişme analizi daha kolay hale getirmiştir: delay line ve tetikleyici (trigger). Tetikleyici ile istenilen potansiyeli yakalamak ve delay line ile bu tetikleme sonrası ortaya çıkan aktiviteyi monitörde görmek mümkün olabilmektedir. Bu gelişme sistemin hem hızını hem güvenilirliğini arttırmıştır. İlk dijital EMG sistemleri 1970 li yıllarda ikinci yarısında piyasaya sürülmüş olup bunu 1980'li yıllarda DOS tabanlı işlemcilerin kullanıldığı EMG cihazları almıştır. 1990'larda geliştirilen Windows tabanlı EMG cihazları ile sistem daha pratik ve hızlı hale gelmiştir. Günümüzde kullanılan EMG cihazları sinir iletimleri ve iğne EMG incelemelerine ek olarak daha karmaşık tanısal yöntemlerin (tek kas lifi EMG, ardışık sinir uyarımı, motor ünite kestirimi gibi) protokollerin, hazır program olarak kullanıcıya sunulduğu taşınabilir, kompakt cihazlar olarak piyasaya sürülmektedir.

Bu konuşmada, tek kas lifi EMG, ardışık sinir uyarımı, otonom testler gibi daha ileri tanı yöntemleri irdelenmeyecek olup sinir iletim çalışması ve iğne EMG başlıkları tartışılacaktır.

I. Nasıl yapıyoruz: donanım

EMG cihazları, basit olarak cihaza giren sinyalin amplifiye edilip, filtrelendiği ve bir analog-dijital dönüştürücü ile potansiyele ait sayısal verilerin kullanıcıya sunulduğu cihazlardır. Bu işlemler sırasında potansiyelin görselliğine olanak veren monitör ve (iğne EMG de çok önemli olan) sesini duymamızı sağlayan hoparlör sisteme eklenmiştir. Sisteme entegre stimülatörle değişik uyarılar (elektrik, görsel, ses) vermek mümkündür (Şekil 1).

1. Kayıt

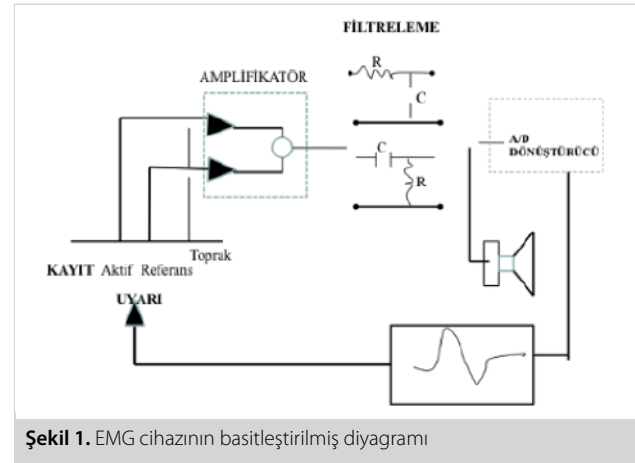
EMG kaydı için, amaca göre değişik tip kayıt elektrotları kullanılır.

1.1. Yüzeysel kayıt elektrotu: sinir iletim çalışmasında yüzeysel kayıt elektrotları sık kullanılmakla beraber özgün sinir iletim çalışmalarında (sinire yakın iğne kaydı gibi) iğne elektrot da kullanılabilir. Yüzeysel elektrotlar tek kullanımlık (disposable) ya da tekrar kullanılabilir türden olabilir. Elektrot başlığında en önemli konu empedanstır. Cilt empedansını azaltmak için çalışmaya başlamadan mutlaka (alkolle) cilt temizliği yapılmalı ve mutlaka iletkenliği arttıran jel kullanılmalıdır. Kayıt elektrot kablosunun koaksiyel kablo olması artefaksız kayıt elde etmeyi kolaylaştırıcı bir faktördür.

1.2 İğne elektrot: monopolar ya da konsantrik iğne elektrotu, makro EMG ve tek kas lifi EMG elektrotları kullanılabilir. Kon-

santrik iğne elektrotunda kayıt içteki kor kısmı ile yapılırken, dış kanül kısmı referans görevi görür. Böylece iğne kas içine sokulduğunda bipolar kayıtlama başlamış olur. Değişik boy ve kalınlıkta konsantrik iğne elektrotları mevcuttur. İğnenin çapına göre 0.01-0.07 mm² kayıt alanına sahiptirler.

Monopolar iğne 17-25 mm uzunluğunda, 0.3-0.5 mm çapında, 25-50 mm çıplak ucu hariç kalan kısmı teflonla kaplıdır. Kayıt alanı 0.17 mm²'dir. Ayrıca yüzeysel bir referans elektrodu kullanmayı gerektirir. Referans elektrodu iğne giriş yerine yakın bir yere ya da tendon bölgesine yerleştirilebilir. Daha acısız, daha az rahatsızlık vericidir.



Şekil 1. EMG cihazının basitleştirilmiş diyagramı

Tek lif EMG elektrodu; konsantrik iğne elektroduna benzer ancak iğne kayıt alanı ucundan 4 mm prokismaldedir. Kanül çapı yaklaşık 0.5 mm olsa da 300 mm çapındaki kor kısmının yüzey çapı yaklaşık 25 µm dir. Tek lif EMG de tek kas lifi potansiyelleri, küçük kayıt alanı olan özel tasarlanmış iğne ile beraber alçak frekans filtresinin 500Hz- 1000Hz çıkarılması ile elde edilir. Ancak bu özel tasarlanmış Tek Lif EMG elektrodunun tek kullanımlık olmaması ve pahalı olması gibi dezavantajları, filtre ayarlarını değiştirerek (alçak geçiren filtre sınırını daha yukarı çekerek) konvansiyonel konsantrik iğne elektrodu ile Tek lif EMG uygulamasının başlamış olup yaygın olarak kullanılmaktadır.

Ayrıca uyarılmış potansiyeller için subdermal EEG elektrotları kullanılabilir. Bunlar 10-20 mm uzunluğunda ve 0.8 mm çapında paslanmaz çelik ya da platinden yapılmış iğnelerdir.

Kayıtlamada en önemli donanımdan birisi toprak elektrottur. Toprak elektrodun sağlam olması, cilt ile temasının iyi olması (jel kullanılması) iyi bir kayıt için vazgeçilmez ön koşuldur.

2. Amplifikatörler

EMG cihazında sinyali büyütmek için amplifikatörler kullanılır. Amplifikatörlerin kullanım prensibi birbirinin neredeyse aynı özellikte iki amplifikatörü giren sinyali birbirlerine göre ters çevrilmiş olarak işlemesidir. Ortak mod (common mod) ve fark modu (difference mod) amplifikasyon montajları mevcuttur. Ortak mod amplifikasyonuna her iki amplifikatöre birbirinin aynı büyüklükte sinyal girer. Normal olarak aynı büyüklükte iki sinyal birbirini ters

polarite nedeniyle iptal edeceğinden çıktı potansiyeli elde edilmemesi beklenir ancak iki amplifikatörün tamamen aynı özellikte olmaması, kayıt elektrodlarının aynı özellikte olmaması gibi nedenlerle küçük, yaklaşık olarak giren potansiyel büyüklüğü kadar bir çıktı olabilir. Fark modundaysa sessiz bölgeye yerleştirilen referans elektrodu ile kas göbeğine yerleştirilen aktif elektrodun girdileri iki amplifikatöre gönderilir. Referans elektrodunda aktivite olmadığı ya da çok az olduğu için, aktif elektrot altındaki sinyal fark işleminden dolayı anlamlı derecede amplifiye edilmiş olur. Sinyalin fark modundaki amplifikasyonu ile ortak moddaki amplifikasyonunun oranına Common Mode Rejection Ratio (CMRR) olarak adlandırılır. CMRR desibel olarak hesaplanır: $dB=20 \log CMRR$.

3. Filtreler

Nörofizyolojide incelenen sinyallerin belli frekans aralığında gözlenmesi, bu bant aralığının dışındaki sinyallerin gürültü sayılarak elimine edilmesi işimizi kolaylaştırır. Böylece incelemek istediğimiz sinyale odaklanmış oluruz.

İki türlü filtre vardır: analog filtre ve dijital filtre.

Analog filtreler alçak geçirgen (yüksek frekans) filtre ve yüksek geçirgen (alçak frekans) olmak üzere iki tür filtremeye ile sinyali istenilen aralıkta tutar. Analog filtrelemede koyulan filtre dışındaki tüm sinyaller silinir. Ayrıca analog filtrelemede konulan filtre sınırlarında tam olmaz, sinyal yaklaşık olarak filtrelenir.

Dijital filtreler sinyali istenilen kesinlikte filtreleme özelliğine sahiptir. Filtrelemenin özelliğine göre sinyal belirli komponenti filtrelenebilir. Dijital filtreleme sinyal elde edildikten sonra da (offline) uygulanabilir.

EMG de uygulanan her protokolün (sinir iletimi, iğne EMG, tek kas lifi EMG vs) uygun filtre aralığında yapılması çok önemlidir.

4. Analog-sayısal dönüştürücüler

Analog-sayısal dönüştürücüler (ASD) analog sinyali genlik (amplitüd) ve zaman (latans) boyutunda ikili kod (binary code) uygulanarak sayısal boyuta aktarır. Böylece ekranda gördüğümüz sinyalin büyüklüğü ve zamansal özelliği konusunda sayısal değerlere erişip sinyali nicelleştirmiş oluruz. ASD çözünürlüğü bit ile ifade edilir. 4 bitlik bir ASD $2^4 = 16$ olduğundan incelenen sinyali 16 eşit seviyede inceler, çözünürlüğü sinyalin amplitüdünü 16 bölüme ayıracak kadardır. 8 bitlik bir ASD ise sinyalin amplitüdünü 256 eşit bölüme ayırarak analiz edebilir. Tahmin edilebileceği gibi ADS bit sayısı arttıkça analog sinyali tüm özellikleri ile sayısallaştırma olanağına kavuşuruz. Analog sayısal dönüştürme işlemi önemli bir başlık örneklem frekansdır. Bu parametre analog sinyalin hangi frekansta örneklem olarak dijital sinyali oluşturduğunu gösterir. Sağlıklı dönüşüm için örneklem frekansı sinyalin içerdiği en hızlı frekans bandının en az iki katı değerinde olmalıdır. Aksi halde "aliasing" denilen orijinal analog sinyalde bozulma yaratarak sayısal sinyale dönüşüm yapılmış olur.

EMG cihazının diğer önemli bileşenleri ekran ve hoparlör olup ses özellikle iğne EMG analizinde çok önemlidir. Sesin iğne EMG için ne kadar önemli olduğu "*kör EMG'ci olur ama sağır EMG ci olmaz*" vecizi ile ifade edilir.

2. Ne yapıyoruz?

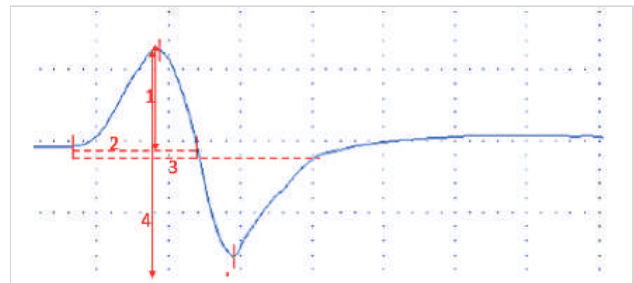
2.1 Sinir iletim çalışması

Her ne kadar 1850'lerin ikinci yarısından beri hayvanlar üzerinde periferik sinirlerin iletim çalışması başlamışsa da insanlarda periferik sinir iletimi yaygın olarak yirminci yüzyılın ikinci yarısından sonra EMG cihazlarının piyasaya sürülmesi ile çalışmaya başlanmıştır. Sinir iletiminin esas periferik siniri elektriksel olarak uyarıp elde edilen potansiyel aracılığı ile sinirin fonksiyonu hakkında

bilgi edinmektir. Duyu sinir iletiminde doğrudan sinirden potansiyeller elde edilirken motor iletimde kastan potansiyel elde edilir. Kastan elde edilen potansiyelin latansında periferik sinir dışında nöromuskuler kavşak ve kas lifi iletimi de rol aldığı için bu latans sadece periferik sinir iletim hızını yansıtmaz. Bu handikabı aşmak için motor iletim çalışmasında iki farklı noktadan uyararak mesafe ölçülüp sinirin hızı hesaplanır.

2.1.1. Motor sinir iletimi

Sinir iletim çalışmasına genellikle motor sinir iletim çalışması ile başlanır. Bunun iki temel nedeni vardır. İlki motor sinir iletimi duyu iletimine göre artefakt ve teknik sorunlardan daha az etkilendiği için motor sinir iletimi ile başlamak sinirin durumu hakkında daha kolay, hızlı bilgi sahibi olmayı sağlar. İkinci neden ise motor iletimin sinir iletime rehberlik edici rolüdür: motor uyarı yerleri duyu/karma iletimde de uyarı/kayıt noktası olarak kullanılır. Kayıt elektrodları göbük-tendon bağlantısı şeklinde aktif elektrot kas göbeğinde referans elektrot ise tendonda olacak şekilde yerleştirilir. Stimulatör katod kayıt elektroduna yakın olacak şekilde sinir trasesine yerleştirilir. Motor sinir iletim çalışmasında sinir uyarı şiddeti çok önemlidir. Uyarıda supramaksimal uyarı şiddeti kullanılmalıdır. Supramaksimal uyarı, elde edilen potansiyelin artık büyümediği uyarı şiddetinin %20 fazlası olarak hesaplanır. Böylece kayıt elektrodu altındaki tüm kas lif potansiyellerinin sumasyonu olan birleşik kas aksiyon potansiyeli (BKAP) elde edilir. Her uyarı noktasında elde edilen potansiyelin latans, genlik süre ve alanı hesaplanır (Şekil 2). Motor iletim hızı iki bölge uyarıldıktan sonra hesaplanabilir. Latans stimülasyon noktasından sonra periferik sinir iletimi, nöromuskuler bileşke iletimi ve kas lifi aksiyon potansiyel iletim zamanını içermektedir. Hem latans hem de sinir iletim hızı en hızlı ileten sinir liflerinin özelliğini yansıtır. Amplitüd temel çizgiden negatif tepeye ya da negatif tepe-pozitif tepe olarak ölçülebilir. Alan negatif tepenin altındaki alan olarak hesap edilir. BKAP süresi genellikle başlangıç defleksiyonundan ilk temel çizgiye dönüş olan negatif tepe süresi olarak ölçülür. Toplam BKAP süresi başlangıç defleksiyondan son temel çizgiye dönüş olarak hesaplanır. Süre BKAP katkısı olan kas liflerinin senkronizasyonunu gösteren bir parametre olduğu için kas liflerinin senkronizasyonunun bozulduğu demyelinizan patoloji gibi durumlarda BKAP süresi uzar.



Şekil 2. BKAP negatif tepe amplitüdü (1), tepe-tepe amplitüdü (4), negatif tepe süresi (2), toplam BKAP süresi (3) ölçümleri

2.1.2. Duyu sinir iletimi

Duyu sinir iletim yanıtları motor iletim potansiyellerinin binde biri mertebesinde olduğu için teknik faktörler duyu sinir iletiminde çok önemlidir. Duyu iletimi ortodromik (uyarı distalden-kayıt elektrodu proksimalde) ya da antidromik (uyarı proksimalden-kayıt elektrodu distalde) yöntemle yapılabilir. Antidromik iletimde elde edilen BSAP amplitüdüleri ortodromik yöntemle göre daha büyüktür. Kayıt elektrotları sinir trasesi boyunca anod-katod mesafesi yaklaşık 3 cm olacak şekilde yerleştirilir. Uyarı süresi 0.1-

0.2 s dir. Uyarı şiddeti hastanın duyu eşliğinin 2-3 katı olacak şekilde ayarlanır. Elde edilen potansiyel birleşik duysal aksiyon potansiyeli (BSAP) olarak adlandırılır ve bifazik ya da trifazik özelliğindedir. Duyu sinir iletim hızı potansiyel başlangıcından (onset latansı) ya da negatif tepe noktasından (pik latansı) ölçülebilir. Onset latansı sinirin en hızlı ileten liflerinin hızını yansıtır. Pik latansı ise daha güvenilir (tekrarlanabilirlik açısından) olma avantajına sahiptir. BSAP amplitüdü temel çizgi-negatif pik ya da negatif pik-pozitif pik olarak ölçülebilir. BSAP genliği uyarılan her bir sinir lifinin sumasyonunu yansıtır.

2.1.3 Karma (mixed) sinir uyarım çalışması

Karma sinir iletim çalışması siniri uyarıp sinir üzerinden kayıt alma ve duyu potansiyeli elde etme gibi özellikleri ile duyu sinir iletimine benzese de ikisi arasında temel bir farklılık vardır: duyu sinir iletiminde elde edilen BSAP dan farklı olarak karma sinir iletiminde elde edilen BSAP hem sinir hem de kas lifi aksiyon potansiyellerinin sumasyonundan oluşur. Karma sinir iletimi duyu iletimine benzer şekilde yapılır: iki kayıt elektrodu sinir trasesi boyunca (aktif elektrod stimülatöre yakın olacak şekilde 3 cm aralıkla) yerleştirilir uygun yerden elektrik uyarısı verilir. Elde edilen potansiyel Karma Sinir Aksiyon Potansiyeli (KSAP) olarak adlandırılır ve elektrod altındaki duyu ve motor liflerin aksiyon potansiyelinin toplamını ifade eder. Genellikle bifaziktir.

2.2. İğne EMG

İğne EMG kök, pleksus, periferik sinir ve kas lokalizasyonlarındaki lezyonu göstermek için kullanılan çok değerli bir EMG yöntemidir. İğne EMG öncesi hastanın işlem hakkında bilgilendirilmesi tetkike uyum açısından çok önemlidir. Cilt alkolle temizlendikten sonra iğne kasa sokulur. Yöntemin sağlıklı uygulanabilmesi için çalışılacak kaslara ait anatomi bilgisi önemlidir. İlgili kasa girilirken hastadan gevşemesi istenir. İğne hızlı bir şekilde ciltten kasa sokulur. Girilen yerin uygun olup olmadığı kısa süreli bir kas kasılmasıyla kontrol edilir. Daha sonra istirahat, hafif kasi ve tam kasi yaptırılarak kasın fonksiyonu hakkında bilgi sahibi olunur.

Donanım bölümünde bahsedildiği gibi amaca göre tasarlanmış değişik iğne EMG elektrodları vardır. Rutin iğne EMG için genellikle konsantrik iğne elektrodu kullanılır, ancak ABD de monopolar iğne daha fazla kullanılır. Konsantrik iğne elektrot kor ve kanül denilen iki kısımdan oluşur. Kayıt için aktif olan içerideki ince kor kısmı olup kanül onu çevreler ve referans elektrot rolü oynar. İğnenin ucu eğimli olduğu için eğimin açık ucundaki alandan sinyal alınır. Monopolar iğne ise kayıt alanı sferiktir. Konsantrik iğne ile elde edilen MUP amplitüdü monopolar iğneye göre daha küçüktür.

2.2.1 İstirahatte iğne EMG

İstirahatte ilk önce kasın giriş aktivitesi değerlendirilir. İstirahatte saptanan spontan boşalımının çoğu çok küçük olduğu için istirahatte 50-100 μ V gibi yüksek vertikal çözünürlük ile analiz yapılır. Giriş aktivitesini değerlendirmek ve anormal spontan deşarj olup olmadığını anlamak için dört yönde, her yönde 4-5 insersiyon olacak şekilde iğne kas içinde gezdirilmelidir. Normal kas son plak bölgesindeki boşalım potansiyelleri (end plate noise ve endplate spikes) dışında istirahatte sessizdir, herhangi bir potansiyel alınmaz. İğne hareketi ile ortaya çıkan kısa süreli burst giriş aktivitesi olarak adlandırılır ve iğne hareketinden 200-300 ms sonra ortadan kalkar. 300 ms'den uzun giriş aktivitesi artmış giriş aktivitesi olarak değerlendirilir. İstirahatte saptanan, 3 sn den uzun süren herhangi bir aktivite anormal spontan aktivite olarak adlandırılır. İstirahatte saptanan anormal spontan aktivite aşığıdaki özetlenmiştir.

2.2.1.1 Kas lifi kaynaklı anormal spontan potansiyeller

a. *Fibrilasyon ve pozitif keskin dalga potansiyelleri*: en sık görülen anormal spontan aktivitelerdir. Kas liflerinin nekrozu, denervasyon gibi kas membranında instabilite yaratan durumlarda fibrilasyon ve pozitif keskin dalga potansiyelleri ortaya çıkar. Çatıdaki yağmur damlalarının sesine benzetilir sesleri. Bu aktiviteler denervasyonu takip eden birkaç hafta içinde ortaya çıkıp reinervasyon sürecinde ortadan kalkarlar. Fibrilasyon potansiyelleri pozitif keskin dalgaya dönüşebilirler.

b. *Myotonik boşalmalar*: amplitüd ve frekansta artma/azalma gösteren pozitif veya bifazik tek kas lifi kaynaklı boşalmalardır. Frekansları değişkendir (20-150 Hz). Spontan ortaya çıkabilecekleri gibi iğne hareketi ile de görülebilirler. Sesi devirli motor (reviving engine) sesine benzetilir.

c. *Kompleks ardışık boşalmalar (complex repetitive discharges)*: tek kas lifindeki depolarizasyonun efaptik olarak komşu kas liflerine yayılması ile (kas membranından diğer kas membranına doğrudan yayılım) oluşur. Zamansal olarak birbirine kilitlenmiş tek kas lifi boşalmaları ani başlayıp aniden kaybolur. Kronik nörojen ve miyopatik durumlarda görülür. 5-100 Hz frekansında boşalmalardır. Makine sesine benzer bir ses oluştururlar.

2.2.1.2. Motor ünite kaynaklı anormal spontan potansiyeller

a. *Fasikülasyon*: tek motor ünitenin istemsiz boşalmasını tanımlar. 1-2 Hz gibi yavaş frekansta irregüler boşalmalar gözlenir. Kaynak motor ünite ya da aksonlardır. Basit MUP görünümünde olabileceği gibi reinervasyon durumlarında kompleks yapıda gözlenebilirler. EMG'de duyulan ses mısır patlatma sesi gibidir.

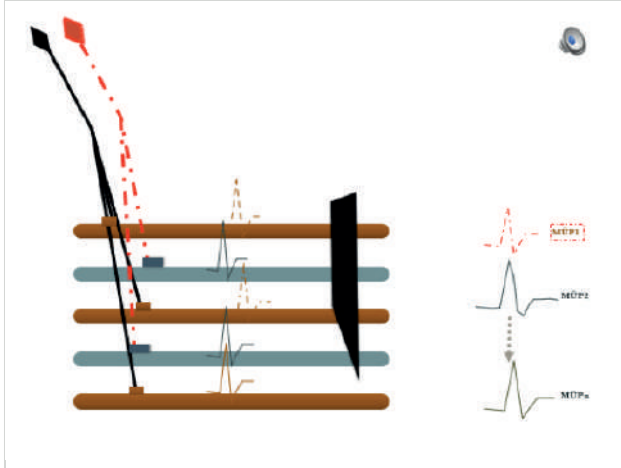
b. *Doublet, triplet, and multiplet*: sırasıyla iki, üç ve üçten fazla MÜP'ün beraber, spontan ateşlemesidir. Fasikülasyon gibi motor ünite ya da aksonlarının spontan depolarizasyonuna işaret eder ve fasikülasyonların görüldüğü her durumda görülmekle beraber hipokalsemiye bağlı tetanide de karakteristik olarak görülürler.

c. *Myokimi*: grup fasikülasyona işaret eder. Aynı motor ünitenin ritmik, grup ve spontan ardışık boşalmasını tanımlar. Burst için boşalan motor ünite sayısı boşalımdan boşalma değişir. EMG de makine sesine benzer ses çıkarılır. Periferik sinirin demyelinizan segmentlerinde spontan depolarizasyon ya da transmisyona bağlı olarak geliştiği düşünülmektedir. Sık görüldüğü bir durum radyasyonun indüklediği sinir hasarıdır. Ayrıca Guillain Barre Sendromu, MS, hipokalsemi, CIDP, radikülopatide görülebilir.

d. *Nöromyotonik deşarjlar*: tek motor ünitenin yüksek frekanslı, dekremental, ardışık boşalımıdır. Frekansları 150-250 Hz olup en yüksek frekanslı istemsiz boşalımdır.

2.2.2 Hafif kasıda iğne EMG

İğne EMG'de elde edilen motor ünite potansiyeli (MÜP) iğne elektrodun kayıt alanına giren kas lifi aksiyon potansiyelinin zamansal ve uzamsal sumasyonundan oluşur (Şekil 3). Kayıt alanında kas lifi sayısı arttıkça MÜP genliği artar. Kas lifleri arasında zamansal saçılmanın (temporal dispersion) arttığı durumlarda MÜP irregüler görünüm alır. Hafif kasıda ilk ateşlenen motor ünite yaklaşık 6-8 Hz frekansında ateşlenir. Bir MÜP ateşleme süresince aynı konfügrasyonda görülür, şekli değişmez. Devam eden kasılmayla ikinci motor ünite ateşlenir ve bu MÜP ilkinden değişik konfügrasyonda ortaya çıkar.



Şekil 3. Motor ünite potansiyeli iğne elektrot kayıt alanındaki tek kas lifi potansiyellerinin zamansal ve uzaysal sumasyonundan oluşur

Nörojenik tutulumda, hasarın evresine göre MÜP değişiklikleri görülür. Hasarın ilk birkaç haftasında anormal spontan boşalmalar gözlenir. Bir ay kadar sonra kollateral filizlenme ile beraber reinervasyon süreci başlar ve bu dönemde MÜP değişiklikleri gözlenir: jitter artar, potansiyeller irregüler görünüm alır. Hasarın 6. ayında potansiyelin genliğinde ve süresinde artma ile beraber potansiyel daha stabil hal alır.

Myopatilerde myopatinin türüne göre az çok MÜP değişikliği gözlenir. Muskuler distrofilerde fibrilasyon, pozitif keskin dalga potansiyelleri sık gözlenir. Erken MÜP değişikliği kas lifi çap değişikliğine bağlı olarak ortaya çıkan polifazik ve düşük amplitüdü MÜP'lerdir. Gene kas lif kaybına bağlı olarak MÜP üresi kısalır. Myopatilerde önemli MÜP değişiklik bulgusu MÜP süresindeki azalma ile beraber amplitüde küçülmedir.

2.2.3. Güçlü kasıda iğne EMG

Artan kasılma gücü ile beraber, büyüklük prensibine bağlı olarak, yeni motor üniteler kasılmaya eşlik eder. Her bir motor üni-

te 6-8 Hz ateşleme frekansı ile başlar ve ateşleme hızını 40-50 Hz e kadar arttırır. Tam kasıda monitörde motor ünitelerin tek tek seçilemediği doluluk oluşur. Tam kasıdaki ekranda doluluk ve genlik görsel olarak katılım paterni hakkında fikir sahibi olmamıza olanak sağlar.

Nörojenik lezyonlarda hafif kasıda geç katılım denilen ilk ateşlenen motor ünite yüksek frekansta ateşlemeye geçtikten sonra takip eden motor ünitenin kasılmaya eşlik etme paterni gözlenir. Tam kasıda ise interferans paterninde azalma (dolulukta azalma) saptanır. Geç dönemde tam kasıda amplitüd artar.

Kas lezyonlarında erken katılım görülür: yeni MÜP'ler erken dönemde katılıma iştirak ederler. Tam kasıda doluluk tamdır ve genlik düşmüştür. Bu nedenle lezyonun periferik sinirde mi yoksa kasta mı olduğu konusunda elektrofizyolojik olarak karar verilemediği durumlarda interferans analizi faydalıdır.

2.3 Normal değerler

Elektromiyografide elde edilen verilerin normal olup olmadığını anlamak için normatif veri setine sahip olmak gerekir. İdeal olan her laboratuvarın kendi normallerini belirleyip onu kullanmasıdır. Ancak bu her zaman mümkün olmamaktadır. Eğer normatif veri olarak başka laboratuvarların verileri kullanılacaksa elektromiyografi verilerinin teknik faktörlere bağlı değişkenliği akılda tutulmalıdır. Bu nokta göz önünde bulundurularak normal değerlerin kullanıldığı laboratuvar kayıt ayarlarında (filtre, kazanç gibi) kayıt yapmak önemlidir.

KAYNAKLAR

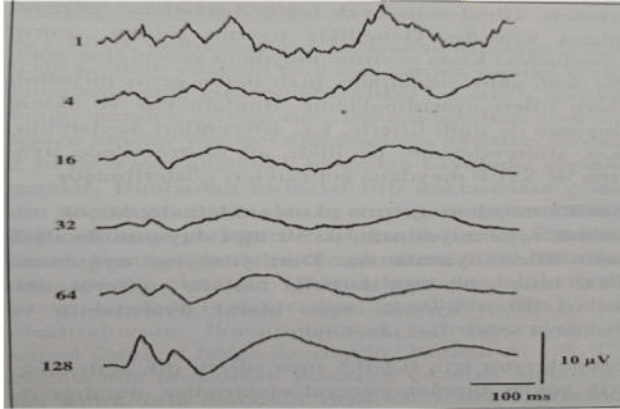
1. Motor nerve function with lesions of the peripheral nerves: a quantitative study. Harvey AM, Kuffler SW. Journal of Nervous and Mental Disease, Published 1 October 1944.
2. The human electromyogram in response to nerve stimulation and the conduction velocity of motor axons. Hodes R, Larrabe MG, German W. Arch Neurol Psychiatry 1948 Oct;60(4):340-65.
3. An introduction to electromyography. Buchtal, F. Scandinavian University Books, 1957.
4. Electromyography and Neuromuscular Disorders. David Preston, Barbara Shapiro. Elsevier, 2021.

Uyarılmış Potansiyeller

Prof. Dr. İbrahim Öztura, Uz. Dr. Cansu Söylemez

Uyarılmış potansiyeller (UP), bir dış uyarana karşı merkez sinir sisteminin (MSS) elektriksel aktivitesinde ortaya çıkan değişimlerin kayıtlanması ile elde ettiğimiz potansiyellerdir. Bu potansiyeller ışık, ses, koku, tat ve periferik sinirlerin elektriksel uyarımı ile elde edilebilirler. Klinik pratikte daha çok mevcut görüntüleme yöntemleriyle görüntülenemeyen lezyonların yol açtığı MSS hasarları hakkında bilgi verirler. Son zamanlarda klinik kullanımı görüntüleme tekniklerinin de ilerlemesiyle beraber sınırlandırılmış olsa da özellikle intraoperatif monitorizasyonda hala önemli bir yeri bulunmaktadır.

Bu potansiyeller çok küçük voltaj değerlerine sahiptirler. Kafa, servikal, lomber veya torakal alanda, birden fazla kayıt, tekrarlayan uyarımlar ve kayıtların üst üste alınarak averajlanması teknikleriyle biyolojik ve çevresel artefaktlardan arındırılarak uyarımla zamansal ilişki içerisinde olan potansiyeller elde edilir (Şekil 1). Elde edilen potansiyellerin genlikleri, uyarana zamansal uzaklıkları (latans), kayıt alanları arasındaki latans farkları değerlendirilir. Normal bireylerden elde edilmiş ve çalışılan laboratuvarın oluşturmuş olduğu normal değerler baz alınarak bulgular yorumlanır.



Şekil 1. Uyarılmış potansiyellerin tekrarlayan uyarım ve biyolojik, çevresel artefaktlar arasından averajlama ile elde edilmesi (Cumhur Ertekin, Santral ve Periferik EMG, 2006)

Klinik pratikte en çok kullanılan uyarılmış potansiyeller;

*Görsel uyandırılmış potansiyeller (visual evoked potentials=VEP)

*Somatosensory uyandırılmış potansiyeller (somatosensory evoked potentials=SEP)

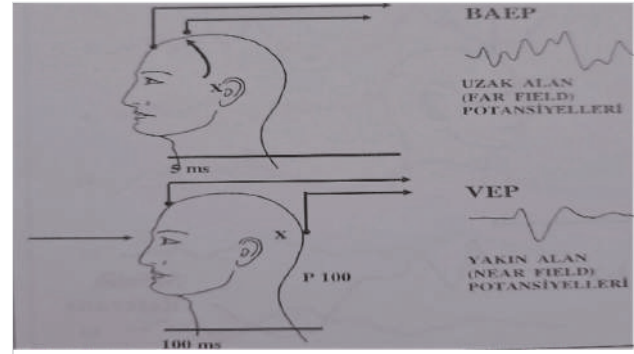
*Beyinsapı işitsel uyandırılmış potansiyeller (brainstem auditory evoked potentials=BAEP)

*MSS'nin inen motor yollarını inceleyen motor uyandırılmış potansiyelleri(MEP)dir. Bunların dışında olaya bağımlı potansiyeller, kognitif potansiyeller, laser uyarımlı potansiyeller ve cerrahi monitoring de kullanılmaktadır.

UP incelemelerinde uyarana karşı oluşan sinir sistemi sinyalleri *yakın alan* ve *uzak alan potansiyelleri* şeklinde kaydedilir (Şekil 2).

Uzak alan potansiyelleri: BAEP de verteksteki aktif elektrot beyinsapındaki işitme yolları ve organlarından gelen elektriksel potansiyelleri uzaktan yakalar. Bu nedenle küçük genlikli elde edilirler.

Yakın alan potansiyelleri: SEP de karşı parietal korteksteki elektrot ve elektriksel akım-alan kaynağı birbirine yakın olduğundan çok daha büyük genlikli, keskin şekilli olurlar.



Şekil 2. Uzak alan ve yakın alan potansiyelleri (Cumhur Ertekin, Santral ve Periferik EMG, 2006)

UP incelemelerinde kaydedilen dalgalar elde edilen potansiyelin defleksiyon yönünü gösteren harfin (pozitif=P ve negatif=N) yanına, o dalganın ortaya çıkış sırasını veya normal kişilerdeki ortalama latansını gösteren bir sayının eklenmesi ile adlandırılır (N1, N9, P100 gibi).

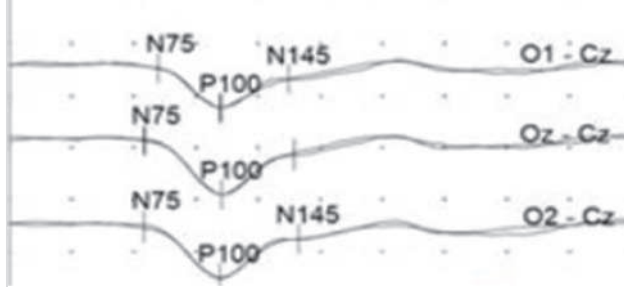
GÖRSEL UYARILMIŞ POTANSİYELLER (Visual Evoked Potentials: VEP)

Görme yollarının ışık uyarısıyla uyarılması sırasında oksipital bölgede skalp üzerinden kaydedilen potansiyellerdir. Retinadan oksipital kortekse kadar görme yollarının fonksiyonlarını değerlendirmekle beraber özellikle prekiyazmatik görme yollarındaki iletim bozukluğunu göstermede duyarlıdır. Görsel uyarı aralıklı parlayan ışık (flaş) ya da patern uyarıcılar (patern reversal) kullanılarak verilir. Patern uyarımda uyarı alanında dama tahtası şeklinde siyah-beyaz karelerden oluşan şekilde her uyarıda siyah ve beyaz karelerin yeri değişirken kişinin sabit bir noktaya bakması istenir. Lezyonları göstermedeki duyarlılığı daha yüksektir. Flash VEP de ise luminansı değişen parlak ışık uyarısı (aralıklı parlayan ışık) kullanılır. Bebeklerde, koopere olamayanlarda ve görme keskinliği bozuk olanlarda görme yolları hakkında fikir verir.

VEP incelemesi hasta sessiz ve loş bir odada rahat bir koltuğa oturtularak, kullandığı gözlükle beraber yapılmalıdır. Görsel uyarı monitör aracılığıyla verilir ve göz ile ekran arasında 1 metre mesafe olmalıdır. Monoöklüler uyarı için test edilmeyen göz kapatılır, hastanın ekranın ortasındaki fiksasyon noktasına bakması istenir. Kayıtlama için aktif elektrotlar olarak elektroensefalografideki (EEG) 10-20 sistemine göre genellikle OZ kullanılmak üzere O1 ve O2 elektrotlar kullanılır. Referans elektrot FZ ye yerleştirilir. Saniyede 1-2 kez ekran değişerek en az 100 potansiyel averajlanmalı ve 2-4 tekrarlanan yanıt alınmalıdır. Genelde tam alan uyarı için kullanılan 30 kare boyutudur. Dama tahtasındaki karelerin boyutu azaldıkça VEP yanıtının latansı uzar, amplitüdü artar; aynı şekilde

karelerin parlaklığı ve kontrastı değiştikçe VEP dalgasının şekli ve latansı da doğrudan etkilenir.

Sırasıyla N75,P100 ve N145 yanıtları elde edilir. Striatal korteksten kayıtladığı kabul edilen ve en tutarlı yanıt olan P100 latansı klinik pratikte değerlendirilir, N145 oldukça değişken olduğundan kullanılmaz (Şekil 3).

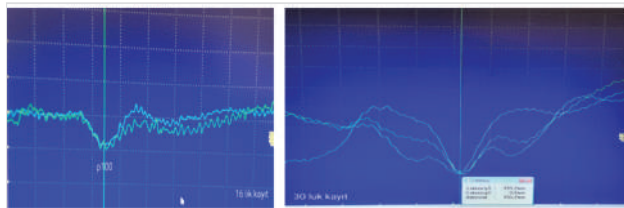


Şekil 3. Kortikal N75,P100,N145 dalgaları O1-O2-OZ kayıtlamaları (İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji, Uyarılmış potansiyeller, 2019)

Patern uyarımda OZ kayıtları tam alan stimülasyonu yapılır, kiazmanın önündeki lezyonlar değerlendirilir. Merkezi görmesi korunan ancak yarım veya kısmi görme alanı bozuklukları olan hastalarda tam alan uyarımıyla P100 latansında önemli değişiklik izlenmeyeceğinden yarı alan uyarımı bu hastalarda değerlendirilmelidir. Örneğin hemianopsisi olan hastada temporal elektrotlar (T5-T6) da eklenerek yarım alan stimülasyonu yapılmalı ve retroki-azmal lezyonlar açısından değerlendirilmelidir.

Anormal VEP yanıtı, yanıtın tamamen kaybı, P100 latansının uzun olması veya gözler arasındaki latans farkının normal değerlerin üzerine çıkması ile belirlenir. Segmental demiyelinizasyonla giden lezyonlarda P100 de latans uzaması, aksonal kayıpla giden lezyonlarda ise amplitüd kaybı izlenir (Şekil 4a-4b). Değerlendirirken interoküler yanıt amplitüdünün pupil çapı, cinsiyet, refraksiyon kusurları, retinal hastalıklar, nistagmus, aşırı göz kırpması, iyi fiksasyon yapamama gibi nedenlerden etkilendiği bilinmelidir. Görme keskinliği, uyanıklık durumu ve çekim esnasındaki odaklanma durumu yanıtın amplitüdünü, latansını ve dalga formunu etkileyebileceğinden mutlaka not edilmelidir.

VEP'ler ön görme yollarındaki lezyonları göstermekte son derece duyarlıdır. Akut optik nöritte ya da daha önce geçirilmiş ancak hasta tarafından fark edilmemiş bir optik nörite ait bulgular saptanabilir. Klinik pratikte VEP'lere en çok MS tanısında, özellikle optik sinir tutulmasına ait klinik belirti ve bulguları olmayan hastalarda lezyonun var olup olmadığını göstermek amacıyla başvurulur. Görsel yakınmalar klinik olarak düzelse dahi VEP anormallikleri devam edebilir. VEP anormalliğine yol açan diğer nedenler arasında ; optik sinire baskı yapan tümörler, iskemik optik nöropati, glom, friedreich ataksisi ve diğer herediter ataksiler, nörosifiliz, leber'in herediter optik atrofisi, lökodistrofiler, pernisiyöz anemi, endokrin orbitopatiler, diyabet, alkolizm, fenilketonüri sayılabilir.



Şekil 4. a. Normal P100 latansı, b. Multipl skleroz hastasında uzamış P100 latansı (Dokuz Eylül Üniversitesi-Klinik Nörofizyoloji Laboratuvar Kayıtları)

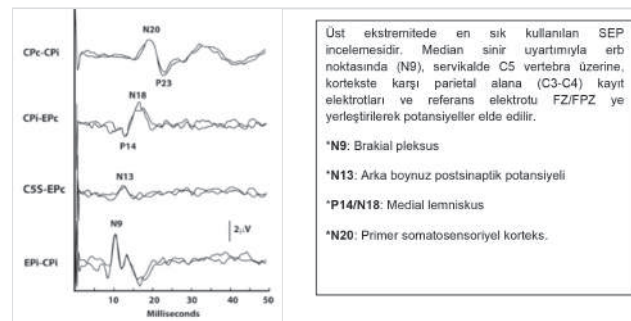
SOMATOSENSÖRİYEL UYARILMIŞ POTANSİYELLER (Somatosensory Evoked Potentials: SEP)

Sinir sisteminin periferik, spinal, subkortikal ve kortikal düzeylerinde duyu yollarından elde edilen elektriksel potansiyelleridir. Bu incelemede periferik sinir sisteminde kalın miyelinli lifler, MSS'de ise arka kordon-medial lemniskus değerlendirilir. Anormal SEP yanıtları genellikle pozisyon duygusu kaybı ile birliktedir.

Farklı stimulus türleri kullanılabileceği gibi sıklıkla elektriksel uyarılar tercih edilir. Kaydedilmesi ve yorumlanması daha kolay olduğundan karma sinirlerin uyarılması tercih edilir. Sıklıkla median ve ulnar sinirlerin bilekten, tibial sinirin ayak bileği, peroneal sinirin diz düzeyinden uyarılması ile potansiyeller elde edilir. Bu karma sinirlerin uyarımında hafif bir parmak hareketi oluşturmaya yetecek kadar uyarın şiddeti yeterli olur. Kayıt elektrotları periferik nöral yapıların (median ve ulnar SEP için Erb noktası, tibial SEP için dizarkası), omurganın (median ve ulnar SEP'te servikal, tibial SEP'te lomber düzeyde orta hatta), ve kafatasının üzerine (karşı parietal bölge veya vertex) yerleştirilerek kayıt cihazının farklı kanallarına bağlanır. Referans elektrotları ise kafatası üzerinde ve/veya dışındaki noktalara yapıştirilerek sefalik/nonsefalik kayıtlama yapılır. SEP lerin ilk 50-100 ms içinde beliren komponentleri değerlendirilir, klinik pratikte kısa latanslı SEP yanıtları kullanılmaktadır. SEP yanıtları değerlendirilirken her laboratuvarın kendine özgü normal standartlarının olması gerekir. SEP de latans değerleri amplitüd değerlerine göre çok daha az değişkendir. Amplitüd ise bireyler arasında ve farklı zamanlarda değişkenlik göstermektedir. Diğer potansiyeller ilkinde göre değerlendirilmeli, bireysel farklılıklar boy/kafa büyüklüğü gibi etkenler gözönünde bulundurulmalıdır. İki tarafı ekstremite kayıtlarının latans karşılaştırılması ve özellikle interpeak latanslar, santral ileti zamanı ölçümü daha değerlidir.

Median SEP:

Üst ekstremitelerde en sık kullanılan SEP incelemesidir. Median sinir uyarımıyla erb noktasında (N9), servikalde C5 vertebra üzerine, kortekste karşı parietal alana (C3-C4) kayıt elektrotları ve referans elektrotu FZ/FPZ ye yerleştirilerek potansiyeller elde edilir (Resim 1).



Resim 1. EPC:Erb kontralateral uyarı, Epi: Erb ipsilateral uyarı, CPI:ipsilateral parietal, CPC:kontralateral parietal

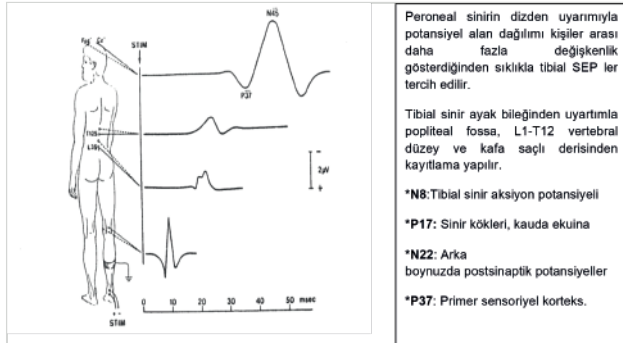
Median sinir uyarımıyla elde edilen potansiyeller: **N9**: Brakial pleksus **N13**: Arka boynuz postsinaptik potansiyeli **P14/N18**: Medial lemniskus **N20**: Primer somatosensöriyel korteks.

(Ebersole J, Current practice of clinical electroencephalography, Evoked potentials, 2018.)

Tibial SEP:

Peroneal sinirin dizden uyarımıyla potansiyel alan dağılımı kişiler arası daha fazla değişkenlik gösterdiğinden sıklıkla tibial

SEP ler tercih edilir. Tibial sinir ayak bileğinden uyarımla popliteal fossa, L1-T12 vertebral düzey ve kafa sağı derisinden kayıtlama yapılır (Resim 2).



Resim 2. Tibial uyarılmış potansiyeller **N8:**Tibial sinir aksiyon potansiyeli

P17: Sinir kökleri, kauda ekuina **N22:** Arka boynuzda postsinaptik potansiyeller **P37:** Primer sensoriyel korteks.

(Tunali G, Somatosensoriyel uyarılmış potansiyeller OMÜ Tıp Dergisi, 1992)

SEP yanıtları boyun uzamasıyla beraber erişkin değerlere ulaşır. Boy özellikle alt ekstremitte tibial SEP lerde önem arz etmektedir. Sıcaklıkla periferik iletim hızları azalır, interpeaklatanslar uzar. Çekim esnasında hastanın uyku durumu not edilmelidir, uykuya kortikal komponentlerde latans, amplitüd, şekil değişiklikleri izlenebilir. Santral motor ileti zamanı yaşla beraber çok az etkilenir ya da etkilenmez. İlaçlarla ise genellikle yanıtlarda değişiklik olmaz; hastayı rahatlatmak için benzodiazepin grubu ilaçlar verilebilir.

SEP ler klinik pratikte periferik sinir sistemi (bazı periferik mononöropatiler, polinöropatiler, pleksopatiler ve torasik çıkış sendromu, servikal spondilolitik miyelopati, radikülopatiler), duysal spinal ganglion tutulmuş (friedrich ataksisi, spino serebellar ataksiler, subakut kombine dejenerasyon), santral sinir sistemi tutuluşunun (multipl skleroz, spinal travmalar, koma ve beyin ölümü) değerlendirilmesinde kullanılır.

Progresif miyoklonik epilepside kortikal hiperekstabilitenin bir sonucu olarak kortikal dev SEP yanıtları elde edilebilir. Klinik pratikte sıklıkla kullanım alanı olan multipl sklerozda özellikle tibial SEP anormallikleri saptanır. Travmatik beyin ve medulla spinalis yaralanmalarında yanıtın varlığı/yokluğu, asimetrisi prognozu de-

ğerlendirmede fikir verebilir. Son dönemde skolyoz cerrahisi başta olmak üzere intraopetarif monitarizasyonda SEP yanıtları kullanılmaktadır.

BEYİNSAPI İŞİTSEL UYARILMIŞ POTANSİYELLERİ(Brainstem Auditory Evoked Potentials=BAEP)

BAEP işitme sinirinin ve beyinsapındaki işitme yollarının fonksiyonunu yansıtır. Uyarın, sıra ile kulaklardan her birine bir kulaklık aracılığıyla uygulanan, işitme eşliğinin 60-70 dB üzerindeki bir şiddette yaklaşık 10 Hz frekansta bir "klik" sesidir. Bu sırada karşı tarafa, diğer kulağa verilen uyarının kemik yoluyla iletilen etkisini maskelemek amacıyla bir "beyaz gürültü" verilir. BAEP'i oluşturan potansiyeller, işitsel uyarını izleyerek beyinsapı işitsel yollarının ardışık aktivasyonu ile ortaya çıkan bir dalgalar serisidir. Kayıtlama sağ ve sol kulak mastoid çıkıntı üzeri ile verteks üzerine yerleştirilen elektrodlar aracılığı ile yapılır. Oldukça düşük amplitüdü potansiyellerdir. 1500-2000'in üzerinde kayıtların averajlanması ve en az 2 kayıt alınması gerekir. Çok kısa latanslı olduklarından 10 msn lik analiz süresi içinde değerlendirilirler.

Normal erişkinlerde ilk 10 msn içinde 7 komponentli bir dalga kaydedilir. İlk 5 dalga her normal bireyde çıkar, 6 ve 7.dalga her normal bireyde elde edilemeyebilir. Amplitüd değişken olduğundan kullanılmaz ,dalgaların birbirine göre tepe latansları kullanılır. I.dalgaya göre diğer dalgaların santral ileti zamanları/interpeak latansları ölçülür.

BAEP yanıtları bireyin dikkati, bilinç durumu ve uyku haline göre değişiklik göstermezler.

BAEP de elde edilen dalgalar (Şekil 5):

I.dalga: Uyarandan sonra elde edilen ilk dalga (akustik sinir).

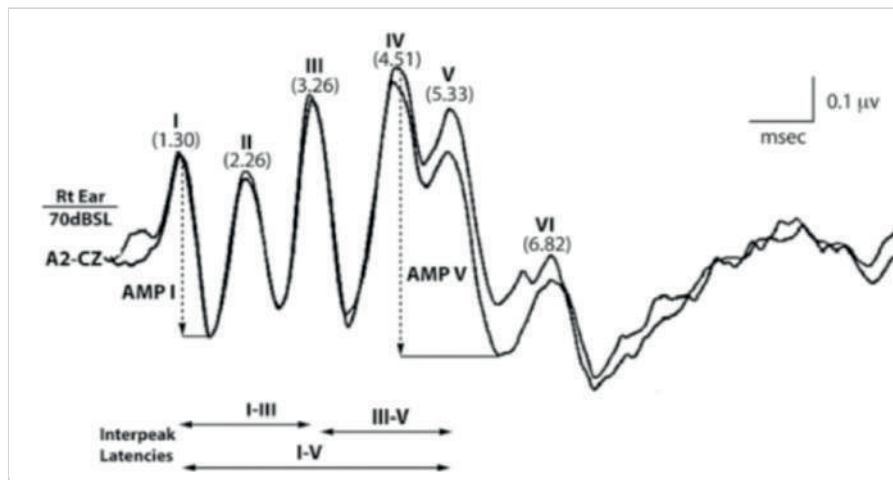
II.dalga:Herzaman ortaya çıkmayabilir,kohlear nükleusdan kaynaklanır.

III.dalga:En belirgin dalga,superior olivar nükleusdan kaynaklanır.

IV.dalga:Klinik uygulamalarda her zaman ortaya çıkmayacağından değerlendirilmez. Lateral lemniskus dan kaynaklanır.

V.dalga:Inferior kollikulusdan kaynaklanır

VI.dalga:Korpus geniculatum mediale, **VII.dalga:**işitsel radyasyondan köken alır.

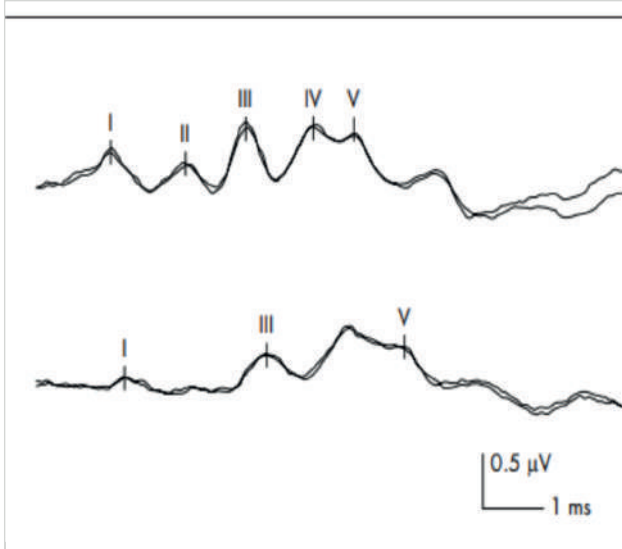


Şekil 5. BAEP de elde edilen dalgalar

I-III tepe latans farkı: akustik sinir-pontomedüller bölge(ortalama fark 2,6msn)

III-V tepe latans farkı: pons-mezensefalon(ortalama fark 2,4 msn)

I.dalganın yokluğu; III ve V normalse periferik bir işitme hasarını, **IV veya V. Dalga yok** ya da düşük amplitüdü ise alt pons rostralinde kalan beyinsapı işitsel sistemine ait defekt varlığını gösterir. **Sadece I.dalganın varlığı** beyinsapı harabiyetini gösterir (Şekil 6a-6b).



Şekil 6. a. BAEP de normal dalgalar, b. Akustik nörinomu olan hasta I-III ve I-V interpeaklatanslarında uzama (Walsh P, clinical role of evoked potentials. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2005)

Yaşlanma ile beraber işitme yollarının periferik kısmı etkilenir ancak santral kısım etkilenmez. Kadınların tepe latans farkları daha kısadır. Vücut ısısındaki düşmeler latansları ve tepe latans farklarını artırır. İlaçlardan barbitüratlar ve genel anestezipler belirgin etkilemez. Alkol, karbamazepin, valproik asit ve fenitoinin ise tepe latans farklarını arttırdığı izlenmiştir.

BAEP klinik pratikte komatöz hastalarda, şüpheli demiyelizan hastalıkta, arka fossa tümörlerinin cerrahisinde intraoperatif monitorizasyonda ve bebeklerin odyolojik değerlendirmesinde kullanılır.

MOTOR UYARILMIŞ POTANSİYELLER (Motor Evoked Potentials=MEP)

Motor korteksin elektriksel veya manyetik alan uyarımıyla elde edilen kortikospinal traktı değerlendirdiğimiz potansiyellerdir. Elektriksel ve manyetik olmak üzere iki teknikle uyarım sağlanabilir. Elektriksel uyarımla kortikal motor nöronların aksonları direkt olarak uyarılır. Bu teknikte beyinsapı ve omurilik de direkt olarak uyarılabilir; uyarımda kranial kaslar da uyarılıp ağrı reseptörlerinin aktivasyonu olabileceğinden ağrı nedeniyle hastalar işlemi tolere edemeyebilir. Klinikte spinal kord monitorizasyonu olarak cerrahide kullanılmaya devam edilmektedir.

Transkranyal manyetik stimulyasyonla, elektriksel uyarımdan farklı olarak nöral doku direkt olarak uyarılmaz. Gerçek uyarım yeri tam belli değildir ve derin dokular da uyarılabilir. Stimulus artefaktı daha az ve elektriksel uyarımdaki gibi ağrı duyumu olmaz. Fizyolojik olarak medulla spinalis ile korteks motor nöronları transsinaptik olarak ve indirekt uyarılır. Elektriksel stimulyasyona göre latans 1-2 msn daha uzundur.

Günümüzde sıklıkla transkranyal manyetik stimulyasyon kullanılmaktadır. Cihazın ana ünitesi kondansötör ve mobil kısmı ise vücudun herhangi bir yerine yerleştirilebilen ve uyarım sağlayan bir sarımdan (coil) oluşmaktadır. Coil stimulatörü motor korteks üzerine teğet olarak tutulur ve MEP küçük el kasları veya tibialis anterior kası üzerine konulan elektrotlarla kaydedilir. Farklı şekillerde coiller klinik pratikte kullanılmaktadır.

Çekim sırasında hasta uykulu olmamalı, gözler açık olmalıdır (EEG de alfa dalga blokajı MEP amplitüdünü arttırabilir). Deri direncini düşürmek için uygulama yapılacak alana cilt temizliği yapılmalıdır. Kayıt için kas üzerine EEG elektrotları yerleştirilmeli, yüksek frekans filtresi stimulus artefaktını en aza indirmek için 1-10 Hz olarak ayarlanmalıdır.

Bobin elektrot sol hemisfer için saat yönünde sağ hemisfer için saat yönünün tersi yönde tutulmalı; sol korteks uyarılacağı zaman A, sağ korteks uyarılacağı zaman B yüzü kullanılır. 1,5-3 Tesla gücünde bir alan oluşturulur. Sweet spot denilen maksimum manyetik alan meydana getirecek bölge yuvarlak kısmın iç kısmı olarak kabul edilir. Bu noktayı sağlamak için manyetik uyarım eşik üstü %60-70 civarı verilir, bölge lokalize edilince şiddet progresif olarak azaltılarak eşik değere inilir. Kas tamamen gevşekken 2-3 MEP alınmalı ve maksimum kas gücünün %30 u kadar fasilitasyon ile birkaç MEP yanıtı elde edilmelidir. Stimuluslar arası intervaller en az 3 sn olmalıdır. Kol ve el kasları için coil hemisferin laterale bacak için ise vertekse daha yakın çalışmak gerekir (Şekil 7-8).



Şekil 7-8. Dokuz Eylül Üniversitesi-Klinik Nörofizyoloji Laboratuvarı bifa-zik stimulyasyonlu manyetik stimulyasyon cihazı ve A-B yüzü olan coil stimulatörü

Proksimal kaslara göre distal el kaslarında elde edilen kortikal uyarımlı MEP yanıtlarının amplitüdüleri daha yüksek ve uyarılma eşikleri düşüktür (motor kortekste el kaslarının temsili daha geniştir). Alt ekstremitelerde kaslarında tibialis anterior'da belirgin MEP yanıtı alınır. Lomber uyarımla amplitüd göreceli olarak daha düşüktür. Soleus'da bu durum tam tersidir. Bu durum tibialis anterior'un santral, soleus' un spinal temsiline daha yoğun olması nedeniyle olduğu düşünülmektedir.

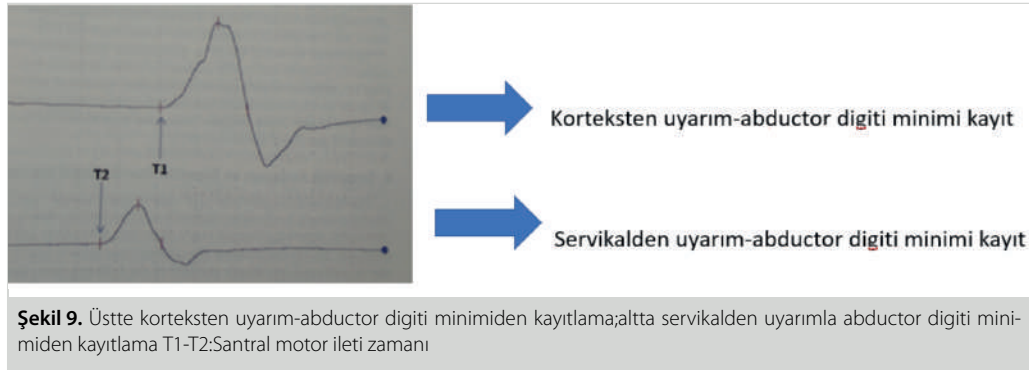
Kortikal uyarımla eksitör ve inhibitör sinyaller uyarılır. Bir motor hemisferin uyarımı ile kontralateral ekstremitelerde kaslarına eksitör girdiler giderken, hem kontralateral hem de transkallosal assosiyasyon bağlantı yolları ile ipsilateral ekstremitelerde kaslarına da inhibitör etkiler iner. Submax kası ile kasta erken fasilitasyon sonrası hafif-orta dereceli kası ile unilateral uyarıma rağmen iki taraflı yanıt elde edilebilir ve sessiz periyod oluşur. Bu durum transkallosal inhibisyon yoluyla oluşmaktadır.

MEP yanıtları, istirahat ve istemli kası durumunda ayrı ayrı kaydedilmelidir. İstirahatte MEP in eşiği daha yüksek, latansı 1-2msn daha geç, amplitüdü çok daha küçüktür. İstemli kasıda ise uyarılma eşiği düşer, latansı birkaç msn kısılır, amplitüd çok belirgin artar. Her MEP yanıtının şekli, latansı ve amplitüdü değişiklik gösterir (kortikospinal ekstabilitede dalgalanmalar). Sadece düşünmek bile MÜP çıkmamasına rağmen fasilasyon oluşturabilir.

MEP yanıtlarında değerlendirilen parametreler:

- **Kortikal eşik değeri:** 5-10 stimülusun yaklaşık %50 sinde 50 mikrovolt üzerinde güvenilir bir MEP elde etmek için gerekli olan stimulus düzeyidir.

- **Korteksten kasa MEP latansı.**
- **Servikal-lomber uyarım ile elde edilen MEP latansı.**
- Kortikal MEP latansı-kök uyarımı MEP latansı veya F yanıtı değerlendirmesi ile: **Santral motor ileti zamanı** (Şekil 9).
- **MEP amplitüdü:** Kortikal MEP/Periferik M yanıtı.
- **Sessiz periyot:** TMS ile oluşturulan EMG deki istemli kas aktivitesinin duraklaması.

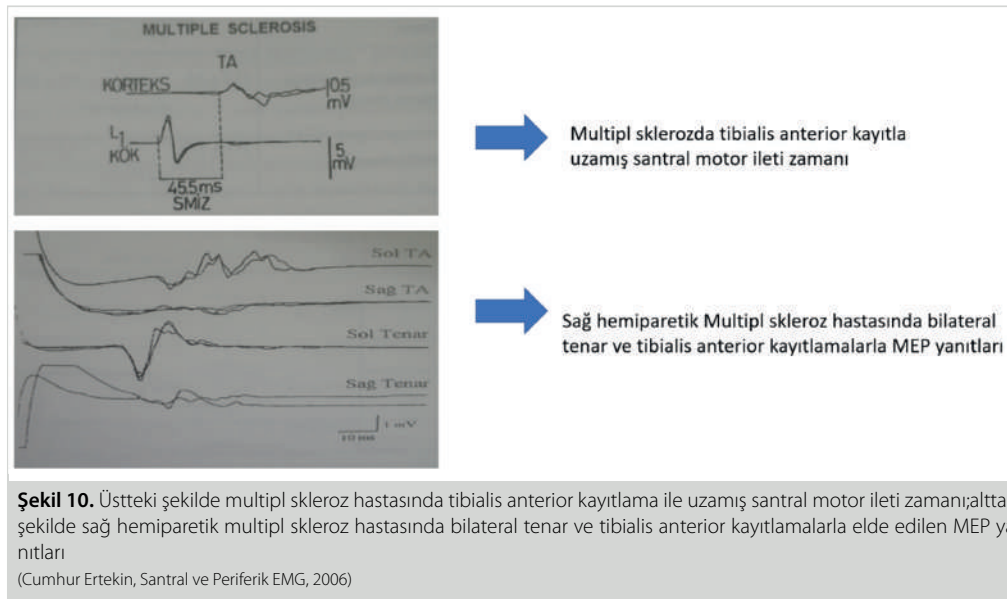


Şekil 9. Üstte korteksten uyarım-abductor digiti minimiden kayıtlama;altta servikalden uyarımla abductor digiti minimiden kayıtlama T1-T2:Santral motor ileti zamanı

Antikonvülzanlar, hipnotikler, anestetik ajanlar MEP amplitüdünü azaltır, kortikal eşiği yükseltir.

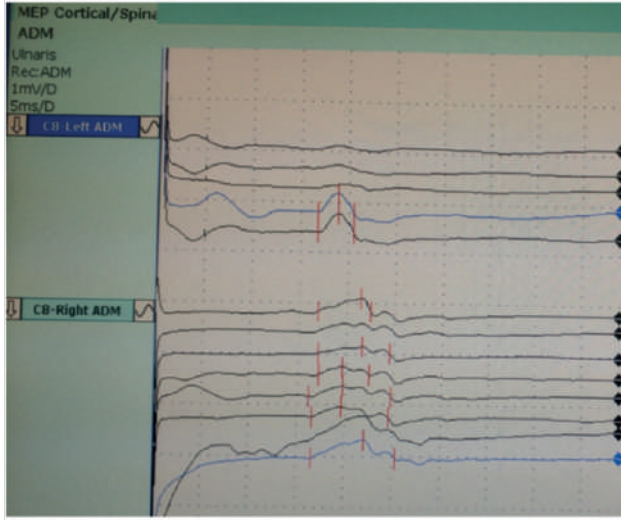
Motor uyarılmış potansiyellerin klinikte nörolojik hastalıklarda kullanımına bacak olursak; multipl sklerozda SMİZ ve MEP latansı uzar (Şekil 10-11). Servikal miyelopatide de multipl skleroza benzer şekilde MEP Latansı ve SMİZ uzar. Motor nöron hastalığında yanıt yokluğu, latans uzaması, eşik değeri artışı ve en sıklıkla da düşük amplitüdü polifazik potansiyeller elde edilebilir. İnme has-

tasında erken dönemde MÜP elde edilmesi iyi prognoz göstergesidir. Parkinsonda ise MEP latansı ve SMİZ değerleri normaldir, MEP amplitüdü aynı yaş grubuna göre daha yüksektir. Cerrahiden önce dominant hemisfer tespiti, cerrahi monitorizasyon, beyin haritalama, kortikal inhibisyon ve sessiz periyot çalışmaları için kullanılabilir. Bunların dışında repetitif TMS ile yani ardışık uyarımla psikiyatrik hastalıklarda tedavide kullanım alanı bulunmaktadır.



Şekil 10. Üstteki şekilde multipl skleroz hastasında tibialis anterior kayıtlama ile uzamış santral motor ileti zamanı; alttaki şekilde sağ hemiparetik multipl skleroz hastasında bilateral tenar ve tibialis anterior kayıtlamaları ile elde edilen MEP yanıtları

(Cumhur Ertekin, Santral ve Periferik EMG, 2006)



Şekil 11. Servikalden uyarım Abductor digiti minimi den kayıtlı sağda MEP yanıt latansında uzama
(Dokuz Eylül Üniversitesi-Klinik Nörofizyoloji Laboratuar Kayıtları)

KAYNAKLAR

1. Walsh P, Kane N, Butler S. The clinical role of evoked potentials. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2005 Jun;76 Suppl 2(Suppl 2):ii16-22.
2. Ertekin C, Uyarılmış potansiyeller, Santral ve Periferik EMG, İzmir ,2006.
3. Öge E, Matur Z, Uyandırılmış potansiyeller, Nöroloji e kitap, Öge E., Baykan B., Editör, Nobel Tıp Kitapevi Yayınları, İstanbul, 2019.
4. Tunalı G, Somatosensoriyal uyarılmış potansiyeller OMÜ Tıp Dergisi, 1992;9.
5. Poon's M. Brainstem auditory evoked potentials. Micheal POON's Shrine of Neurology.2003 :p.1-3
6. Ebersole J, Current practice of clinical electroencephalography, Evoked potentials, 2018.
7. Türker H, Somatosensoriyal uyandırılmış potansiyeller. Elektrodiyagnoz Ed. Gülseren Akyüz. Ankara: Güneş Kitabevi; 2017 s:229-243.
8. Guidelines on Visual Evoked Potentials Journal of Clinical Neurophysiology. 23(2):138-156, April 2006.
9. Guidelines on Short-Latency Auditory Evoked Potentials Journal of Clinical Neurophysiology. 23(2):157-167, April 2006
10. Guidelines on Short-Latency Somatosensory Evoked Potentials Journal of Clinical Neurophysiology. 23(2):168-179, April 2006.

Uyku Bozuklukları

Prof. Dr. F. İrsel Tezer

UYKU

Uyku, bilincin geri dönüşümlü olarak etkilendiği fizyolojik bir süreçtir. Nöroanatomik ve fizyolojik çalışmalarla, uykunun başlatılabilmesi için önce ventrolateral preoptik çekirdekten (VLPO) GABAerjik uyarımla asendan "arousal" sisteminin inhibe olması gerektiği gösterilmiştir (1). VLPO'deki nöronlar inhibitor nöropeptitlerden GABA ve galanini içerir ve arousal sisteminin birçok bileşenini innerve ederler. Median preoptik çekirdekteki diğer nöronlar da uyku sırasında aktiftir. Bu nöronların, birikmiş uyku ihtiyacını gösteren hücre dışı adenosin oluşumu gibi sinyallere yanıt verdiği düşünülür.

Uyku esas olarak hızlı göz hareketlerinin olmadığı uyku hali "Non-rapid eye movement = NREM" ve hızlı göz hareketlerinin olduğu uyku hali "Rapid eye movement = REM"den oluşmaktadır. Her durum birbirinden ve uyanıklıktan farklı, karmaşık ancak yakın ilişkili, anatomik ve fizyolojik süreçleri içermektedir.

POLISOMNOGRAFI, UYANIKLIK VE UYKU EVRELERİ

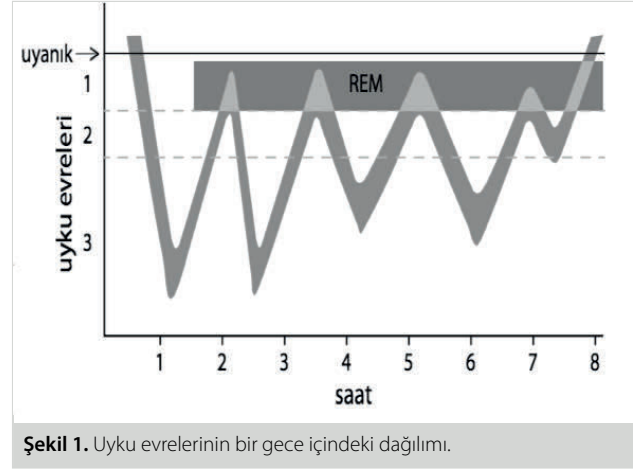
Polisomnografi (PSG), uykunun birçok fizyolojik ve fiziksel parametresinin eş zamanlı ve devamlı şekilde kayıtlanarak, analiz edilmesi ve yorumlanmasını sağlayan bir testtir. 1968'de uyku sırasında EEG kaydı ile birlikte, göz hareketleri, solunum hareketleri, ağız ve burundan hava akımı, oksijen satürasyonu, vücut pozisyonu, çene ve bacaklardaki kas tonusu, hareketler ve EKG gibi ek parametrelerin de kayıtlanmasıyla 'polisomnografi' terimi kullanılmaya başlanmıştır (2). Günümüzde, bilgisayar tabanlı (dijital) kayıt sistemleri kullanılmaktadır. Geniş montajlı EEG, çok kanallı EMG, transkutanöz end-tidal kapnografi, özofagial basınç sensörleri gibi gelişmiş tipte ve daha çok sayıda sinyallerin kayıtlanmasını sağlayan ileri kayıt imkanları da sağlanmıştır. Uzun süreli video kayıtlama da uykunun davranışsal ve motor komponentlerinin daha iyi anlaşılmasını, parasomni-epileptik nöbet ayrımını kolaylaştırmıştır.

Uyanıklık, REM ve NREM evrelerinin; EEG, göz hareketleri ve kas aktivitesiyle ilgili karakteristik özellikleri vardır (3).

Uyanıklık durumunda gözler kapalı iken EEG'de, parieto-okspital bölgelerde daha belirgin olmak üzere 8-12 Hz frekansında, <50 µV (mikrovolt) amplitüdünde alfa aktivitesi gözlenir (3). Alfa ritmi dikkat, mental aktivite veya göz açmayla atenüe veya bloke olur. Göz hareketleri amaçlı ve konjugedir, kas aktivitesi değişken olmakla birlikte mutlaka vardır.

Elektrofizyolojik ölçütlere göre uyku 4 evreye ayrılır. NREM (NREM Evre 1, 2, 3) ve REM uykuları dönüşümlüdür (3). Yaklaşık 90-100 dakika süren döngüler içinde birbirlerini takip ederler. Normal uyku içerisinde bu döngü 4-6 kez tekrarlar. İlk döngülerde yavaş dalga uykusu (Evre 3 NREM uykusu) baskındır; ilerleyen

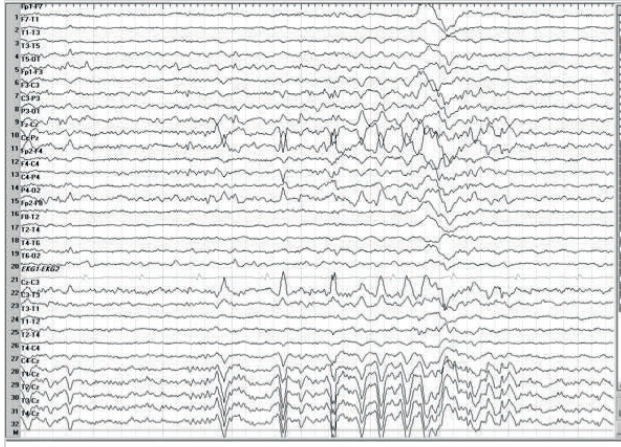
döngülerde bu evreler kısaldıkça REM uyku evresi giderek uzar (Şekil 1).



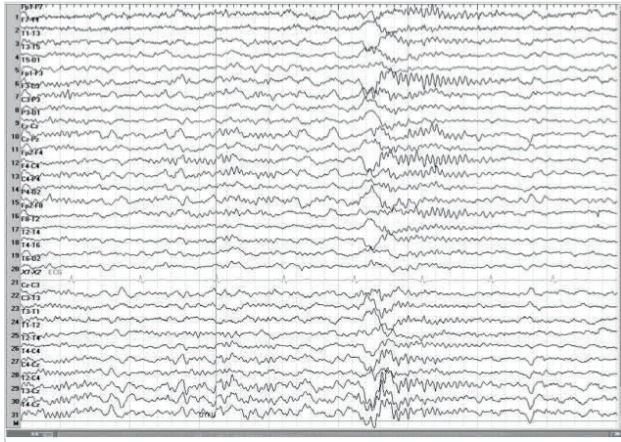
Erişkinlerde uyku evreleri ve skorlama sistemi (PSG) 1968'de Rechtschaffen ve Kales tarafından tasarlanmış, 2007'de AASM ("American Academy of Sleep Medicine") tarafından tekrar düzenlenerek standardize edilmiş ve takip eden yıllarda gözden geçirilerek yeniden düzenlenmiştir (3). NREM uyku süresi yetişkin insanlarda toplam uyku süresinin % 75-80' ini kapsamaktadır. 3 evreye ayrılmaktadır.

Uykululuk halinin erken dönemi NREM evre 1, uyku süresinin % 2-5' ini oluşturur. PSG kayıtlarında alfa ritmi (8-13 Hz) 30 saniyelik sayfada % 50' den az oranda izlenir ve teta (4-7 Hz) ve beta (> 13 Hz) ritimleri buna karışır (3). Elektromiyografik olarak aktivite azalır. Verteks keskinleri ve posterior oksipital keskin geçişler ("posterior occipital sharp transients"; POST) NREM evre 1'de yavaş göz hareketleri ile birlikte oluşmaya başlar.

NREM evre 2 uyku, uyku süresinin % 45-55' ini oluşturur. EEG'de teta, nadiren delta aktiviteleri zemin ritmini oluşturmaktadır. Verteks keskinleri NREM evre 1'de olduğu gibi devam edebilir. Ancak bu evrenin tipik EEG bulguları; uyku içcikleri ve K kompleksleridir (Şekil 2-4). Genellikle 11-15 Hz frekansında, artan ve azalan amplitüdle 0,5-2 saniye süreli mekik şeklindeki uyku içciklerinin, talamik retiküler nükleustan ve kortikal jeneratörlerden kaynaklandığı düşünülmektedir. K kompleksleri ise arousal (uyanma reaksiyonu) uyaranlarına karşı uyarılmış kortikal yanıtlardır. Minimum 0,5 saniye olup keskin bir negatif dalgayı izleyen daha yavaş bir pozitif dalgadan oluşur.



Şekil 2: Verteks keskin dalgaları ve K kompleksi ile karakterize 10 sn süreli NREM Evre 2'ye ait EEG epöğü.



Şekil 3: K kompleksi ve uyku içiği ile karakterize 10 sn süreli NREM Evre 2'ye ait EEG



Şekil 4: Uyku içiklerinin belirgin olduğı 30 sn süreli NREM Evre 2'ye ait PSG epöğü.

Derin uyku, diğeri bir adıyla yavaş dalga uykusu, NREM evre 3'tür (3). Ritim en yavaş frekansta olup amplitüt $>75\mu V$ 'tur (Şekil 5). Göz hareketleri izlenmez. EMG'de kas tonusu olmakla birlikte NREM evre 1 ve 2'den daha azdır. EEG'nin genel paterninde, skorlama kurallarına göre basitçe bir epökta (30 sn'lik sayfada) delta dalgaları >20 oranında görülür. Toplam uykunun % 13-23'ünü oluşturur. 2007 yılından önce %20-% 50 delta aktivitesinin olduğı

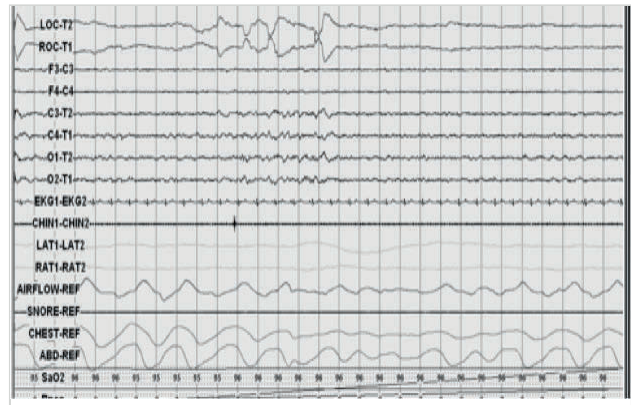
epök NREM Evre 3, >50 den fazla delta aktivitesinin olduğı epök NREM Evre 4 olarak adlandırılmaktaydı.



Şekil 5: Delta aktivitesinin hakim olduğı 10 sn süreli NREM Evre 3'e ait EEG epöğü.

REM uykusu, EEG'nin daha yüksek bir frekans ritmine hızlı bir geçişin görüldüğü kortikal aktivasyon zamanını temsil eder. EEG'de hızlı, düşük voltajlı, düzensiz aktivite izlenir. Spinal ve beyin sapı nöronlarından glisin salınımıyla motor nöronlar inhibe edilerek diyafram ve ekstraokuler göz kasları hariç iskelet kaslarında tonus kaybı gelişir (3). Uyku başlangıcından yaklaşık 60-90 dakika sonra ortaya çıkar. Toplam uyku süresinin % 20-25'ini oluşturur. REM uykusu; kas tonusu olmamasına karşın beyin aktivitesinin üst düzeyde olması nedeniyle 'paradoksal uyku' olarak da adlandırılır.

EEG, EMG ve elektrookülografik (EOG) özelliklerine dayanarak REM uykusu, tonik ve fazik olarak ikiye ayrılır. EEG'de hızlı ritimler ve teta aktivitesi, kas hipotonisi-atonisi, monosinaptik ve polisinyaptik reflekslerin baskılanması tonik evrede gözlenir (Şekil 6). Fazik REM uykusu; tüm yönlerde doğru olan göz hareketleri, kan basıncı ve kalp hızı değişiklikleri, düzensiz solunum, orta kulak aktivitesi ve dil hareketleri ile karakterizedir. Rüyalar % 80 REM, % 20 ise NREM döneminde görülür. NREM'de görülen rüyalar daha gerçekçe uygun iken, REM'de görülenler daha karmaşıktır.



Şekil 6: REM Uykusuna ait 30sn süreli PSG epöğü.

Uyku evrelerinin dağılımı ve süresi yaşa göre değişiklik göstermektedir (3). Yenidoğan bebekler uykularının % 50'sini REM uykusunda geçirirler, 6 yaşına geldiklerinde bu oran % 25'e düşer. Yaş ilerledikçe REM uykusu oranı giderek artar, yavaş dalga uykusu ise giderek azalır.

POLİSOMNOGRAFI TETKİKİNİN KULLANILDIĞI DURUMLAR

Polisomnografi ile en az 6 saatlik bir uyku döneminde nörofizyolojik, solunumsal, kardiyolojik parametrelerin, kas hareketlerinin ve diğer fiziksel parametrelerin gece boyunca kayıtlanması amaçlanmaktadır. Test sonrası elde edilen kayıtlar daha sonra incelenerek hastanın uyku yapısı, uyku uyanıklık etkileşimleri ve çeşitli organ fonksiyon bozuklukları konusunda bilgi edinilir. Elde edilen verilerle, birçok uyku hastalığının tanısı konulabilir ve tedavisi düzenlenebilir. Polisomnografi birçok uyku bozukluklarının tanısı için altın standart yöntemdir.

Polisomnografi testi genellikle, hastanın anamnezi ve klinik muayenesi sonrasında, polisomnografi istem nedeni olan bir uyku bozukluğunun tanısını daha yüksek duyarlılıkla koyabilmek için yapılmaktadır. Düşünülen ön tanıyı doğrulamak dışında, eşlik edebilen diğer uyku bozukluklarının varlığının da ortaya konulmasına olanak sağlar. Bu komorbid uyku bozuklukları birbirleri ile sebep-sonuç içerisinde veya ilişkisiz bir arada olabilirler. Örneğin obstrüktif uyku apne sendromu nedeni ile polisomnografi incelemesi yapılan bir hastada bu durumun tetikleyebildiği periyodik hareket bozukluğu izlenebilir. Narkolepsi ön tanısı ile polisomnografi incelemesi yapılan bir hastada eşlik eden uyku ile ilişkili solunum bozukluğu da izlenebilir. Bu birliktelikleri saptamak, özellikle tedavi yaklaşımını değiştirebilmesi nedeni ile önemlidir.

Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflaması'nın son değerlendirmesine (ICSD-3: "International Classification of Sleep Disorders-3") göre, uyku bozuklukları temel olarak; insomniler, uyku ile ilişkili solunum bozuklukları, santral nedenli hipersomniler, sirkadiyen ritim bozuklukları, parasomniler, uyku ile ilişkili hareket bozuklukları ve diğer uyku hastalıkları şeklinde gruplandırılmıştır (4).

Polisomnografi uyku ile ilişkili solunum bozuklukları, narkolepsi, parasomniler, uyku ile ilişkili nöbetler, huzursuz bacaklar sendromu, uykuda periyodik bacak hareketleri, depresyonla birlikte olan insomniler (paradoksal insomni gibi) ve sirkadiyen ritim bozukluklarının tanısında kullanılabilir. Ancak rutin endikasyonları için şu durumlar sıralanabilir (5,6): Uyku ile ilişkili solunum bozukluklarının tanısı; uyku ile ilişkili solunum bozukluklarının tedavisinde pozitif hava basıncı ("Positive Airway Pressure-PAP") titrasyonu ve buna yanıtın değerlendirilmesi; narkolepsi şüphesi (ertesiz gün çoklu uyku latans testi ile birlikte); REM uykusu davranış bozukluğu gibi uykuda potansiyel yaralanmalara yol açabilen, şiddet içerebilen anormal davranışlar varlığı; bazı atipik olan parasomniler.

Bunların yanı sıra, uyku ile ilişkili semptomları olan nöromuskuler hastalıklarda, nöbet ile ilişkili olabilecek uykuda anormal hareketler ve uyanıklık reaksiyonlarının değerlendirilmesinde, konvansiyonel tedaviye yanıt alınamamış uyku ile ilişkili epilepsi ve parasomnilerde ve uyku ile ilişkili periyodik hareket bozukluğunu düşündürülen durumlarda da kullanılabilir (5,6).

Tablo 1. PSG'nin Rutin Endikasyonları

1. Uyku ile ilişkili solunum bozuklukları
2. Narkolepsi
3. REM Uykusu Davranış Bozukluğu
4. PAP titrasyonu
5. PAP tedavi yanıtının değerlendirilmesi
6. Atipik parasomniler

Kronik akciğer hastalıklarında, tanısı net, tipik, komplike olmayan, yaralanmaya neden olmayan parasomnilerde, huzursuz

bacaklar sendromunda, sirkadiyen ritim bozukluklarında, depresyon tanısında, uyku ile ilişkili herhangi bir semptomu olmayan epilepsi hastalarında rutin olarak PSG endikasyonu yoktur (5,6).

Bu endikasyonlar dışında uyku ilişkili semptomları olan nöromuskuler hastalıklarda nöbet ile ilişkili olabilecek uykudaki davranış değişikliklerinde, tedaviye yanıtız parasomni ve nöbetlerde, uyku ile ilişkili periyodik bacak hareketlerinde PSG yapılabilir.

UYKU BOZUKLUKLARI

Uyku bozuklukları, genel popülasyonda son derece yaygın görülen ve önemli morbiditeye yol açabilen bir durumdur. Bu bozukluklar önceden mevcut olan tıbbi ve psikiyatrik bozuklukları kötüleştirir, depresyon ve anksiyete belirtilerinin ortaya çıkmasına, gündüz işlevselliğinin bozulmasına neden olur. Ayrıca mesleki performansta bozulma, kazalar, kardiyovasküler, endokrin ve psikosomatik bozukluklara yol açabilir.

Uyku bozuklukları için DSM-4 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-4) ve ICSD-3 (International Classification of Sleep Disorders-3) olarak bilinen iki sınıflama kullanılmaktadır. AASM'nin 2014 yılındaki son düzenlemesi ile sekiz genel katagoride listelenmiştir (4):

- İnsomni
- Uyku ile ilişkili solunum bozuklukları
- Santral kaynaklı hipersomniler
- Sirkadiyen ritim bozuklukları
- Parasomniler
- Uykuya ilişkili hareket bozuklukları
- Diğer uyku bozuklukları

1. İNSOMNİ

İnsomni, toplumu etkileyen en yaygın uyku bozukluğu ve uyku tıbbi pratiğinde en sık karşılaşılan hastalıktır. Uyku için yeterli fırsat ve imkan olmasına rağmen, süregelen bir şekilde uykuya başlamada, sürdürmede, kaliteli uyumada güçlük ve sonuçta gün içi işlevselliğinde bozulmalarla karakterizedir (4).

Kronik insomnide, hastalar gündüz işlevlerinde bozulma ile birlikte üç aydan daha fazla devam eden, haftada en az üç kez dinlendirmeyen uyku, tekrarlayan gece uyanmaları ve sabah erken uyanmalarını içeren uykuya dalma ile uykuyu sürdürmede zorluktan yakınır. Gündüz işlevselliğinin bozulması dikkat eksikliği, hafıza ve konsantrasyonda azalma, mesleki veya sosyal ortamlarda performans düşüşü, iş sırasında sık hata yapma, gerilim tipi baş ağrısı, yorgunluk, gastrointestinal semptomlar şeklinde kendini gösterebilir. Yetişkinlerde yapılan çeşitli epidemiyolojik çalışmalar genel toplumun yaklaşık % 30-50'sinin uykusuzluk şikâyeti olduğunu, % 10-15'inde ise bunun inatçı-kronik bir sorun olduğunu ortaya koymuştur (7). İnsomni ile yaş, kadın cinsiyet, düşük sosyoekonomik durum, boşanma, dul kalma veya ayrılık, yakın zamanda stres ve depresyon ve ilaç/alkol kötüye kullanımı arasında ilişki vardır.

A. İnsomni Sınıflandırması

1. Kısa Süreli İnsomni
2. Kronik İnsomni
3. Diğer İnsomniler

İzole Semptomlar & Normal Varyantlar

1. Yatakta uzun zaman geçirenler
2. Kısa uykucular

1) Kısa Süreli İnsomni:

Sıklıkla endişe yaratıcı, tetikleyici bir nedenden dolayı ortaya çıkar ve genellikle de bu stresli durum ortadan kalktıktan sonra insomni düzelir (4). Çoğunlukla birkaç gün ile birkaç hafta arasında sonlanır, en fazla üç ay sürer. Kısa süreli insomninin en sık nedeni "ilk gece etkisi" olarak adlandırılan uyunulan çevrenin değişimidir. Zaman farkı değişiminde gelişen uykusuzluk, uygunsuz oda sıcaklığı, pozitif veya negatif stresli yaşam olayları, akut tıbbi veya cerrahi bir hastalık, teofilin, beta-blokör, kortikosteroid, bronkodilatör, antidepresan gibi ilaçların kullanımı da diğer nedenler arasındadır.

2) Kronik İnsomni:

İnsomni olgularının büyük kısmı kroniktir ve diğer durumlarla bir arada görülürler. Kronik insomni idiyopatik insomni, psikofizyolojik insomni, paradoksal insomni gibi primer olabilir (4). Psikiyatrik hastalıklar, genel tıbbi hastalıklar, nörolojik hastalıklar, ilaç ve madde kötüye kullanımı gibi nedenlerle de ortaya çıkabilir. Kronik insomni olan hastalarda yetersiz gündüz işlevselliği, iş performansında azalma, sosyal ve fiziksel işlevlerde azalma, yaşam kalitesinde düşüş, intihar eğilimi ile birlikte depresyon gelişme olasılığında artış bildirilmiştir. Aynı zamanda koroner arter hastalığı, hipertansiyon, obezite ve diabetes mellitus nedeniyle artmış morbidite ve mortalitenin olduğu öne sürülmektedir.

a. İdiyopatik İnsomni: Erken çocukluk döneminde başlar. Hastalar, gündüz işlevselliğinde düşüşe neden olan ve hayatı boyunca süren uykuya dalmada, uykuyu sürdürmede ya da her ikisinde birlikte zorluk yaşarlar. Tıbbi, psikolojik veya nörolojik rahatsızlıklar dışlanmıştır. İdiyopatik insomnin tahmini prevalansı ergenlerde % 0.7 ve genç erişkinlerde % 1'dir (4).

b. Psikofizyolojik İnsomni: Genç erişkin yaşta başlar. Hastalar uyku sorunları ile aşırı ilgilidirler. Somatik gerginlik, yatmadan önce rahatlayamama, fikir uçuşması, vijilans artışı, uykuya dalama ve uykuyu sürdürmemeye ilişkin anksiyete görülür. Uykusuzluk bir stres faktörü ile başlayabilir, ancak bu faktör ortadan kalktıktan sonra da devam eder (4).

c. Paradoksal İnsomni: Uyku bozukluğunu açıklayan objektif bir kanıt olmadan subjektif uykusuzluk yakınmaları ile karakterize bir durumdur (4). Bu hastaların PSG kayıtları genellikle normaldir. Paradoksal insomni, patofizyolojisi tam olarak bilinmeyen nadir bir durumdur.

İnsomni çeşitli sistemik, nörolojik ve psikiyatrik durumlarla ilişkili olabilir. Huzursuz bacaklar sendromu, uykuda periyodik bacak hareketi, sirkadiyen ritim uyku bozuklukları insomni belirtilerine neden olan diğer uyku bozukluklarının bazılarıdır.

Kronik insomni olan hastalarda uyku-uyanıklık dönemlerinin, anatomik alt bileşenlerinde değişimler sonucu aşırı uyarılma meydana gelir. Artan uyarılmanın altında; 24 saatlik ve akşam katekolamin düzeylerinde artış, 24 saatlik kortikotropin seviyesinde artış, bazal metabolizma hızı ve vücut ısısında artış, kalp hızı değişiklikleri, artan merkezi sinir sistemi glukoz metabolizması, nokturnal melatonin düzeyinde azalma ve diurnal melatonin düzeyinde artış gibi fiziksel durumların olduğu düşünülmektedir (8).

İnsomninin tedavisinde farmakolojik olan ve olmayan yaklaşımlar söz konusudur. Farmakolojik olmayan tedavisinde, uyku hijyeni eğitimi, uyaran kontrol tedavisi, uyku kısıtlama tedavisi, uyku sıkıştırma tedavisi, gevşeme egzersizleri, kısa davranışsal tedavi, bilişsel ve davranışçı tedaviler ve parlak ışık tedavisi yer almaktadır (4).

Uyku hijyeni eğitimi

1. Sabah uyanınca yataktan çıkılmalıdır. Dinlenmek amacıyla uyumaya devam etmek dinlendirici olmadığı gibi uyku ritmini de bozabilmektedir.
2. Her sabah mümkün olduğunca aynı saatte kalkmalıdır. Sirkadiyen ritmi düzenlemek için belirli saatler arasında yataktan kalkılmalıdır.
3. Gündüzleri özellikle 14:00'dan sonra uyumalardan veya şekerlemelerden kaçınılmalıdır.
4. Düzenli egzersiz yapılmalı ancak akşam saatlerinde heyecan oluşturacak aktivitelerden kaçınılmalıdır.
5. Yatak odası ses, ışık, ısı yönünden korunmuş olmalıdır.
6. Yatak odası uyku dışında çalışmak, televizyon seyretmek için kullanılmamalıdır.
7. Uyku saatine yakın yemek yememelidir.
8. Kafeinli, alkollü, kolalı içeceklerden ve tütün kullanımından kaçınılmalıdır.
9. Uyku gelmeden yatağa gidilmemeli, yatakta uyumaya çabalamamalıdır.

İnsomniye farmakolojik tedaviyi planlarken hastanın kullandığı diğer ilaçlar (insomniye neden olabilecek SSRI, SNRI, MAO inhibitörleri, dekonjestan özellikli fenilefrin ve psödoefedrinler, beta-blokörler, diüretikler, antilipidemikler, albuterol, teofilin gibi), sistemik-nöropsikiyatrik hastalıklar ve diğer uyku bozuklukları sorgulanmalı, gerekli olursa ayrıntılı inceleme yapılmalıdır (4). Farmakolojik tedavi için de öncelikle antihistaminikler (hidroksizin), antidepresanlar (amitriptilin, mirtazapine, trazodon) kullanılabilir. Diğer nöropsikiyatrik-uyku bozuklukları ile birliktelikler gözönünde bulundurularak melatonin reseptör agonistleri (ramelteon, circadin, tasimelteon, agomelatin), antiptisotikler (olanzapine, ketiapin) kullanılabilir. Suvoreksant gibi hipokretin reseptör antagonisti olan ilacın FDA onayı vardır (9). Benzodiazepin ve benzodiazepin reseptör agonistleri (zopiklon) insomni tedavisinde önerilmekle birlikte insomni benzeri şikayetlere neden olabilecek uyku ile ilişkili solunum bozukluğu açısından hastaların dikkatli sorgulanması gerekmektedir. Hatta şüphelenilen durumlarda polisomnografi ile incelenmesi de önerilmektedir.

2. UYKU İLE İLİŞKİLİ SOLUNUM BOZUKLUKLARI

Uyku ile ilişkili solunum bozuklukları, uyku sırasında solunum paterninde, patolojik düzeyde ortaya çıkan değişikliklere bağlı olarak gelişmektedir. Hastalarda morbidite ve mortalitenin artmasına yol açan klinik bir tablodur.

Uykuda solunum bozuklukları şu şekilde sınıflandırılabilir (4):

1. Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS);
2. Santral uyku apne sendromu (SUAS)
 - a. Cheyne Stokes solunumu ile beraber olan santral uyku apnesi
 - b. Cheyne Stokes solunumu ile beraber olmayan, tıbbi durumlara bağlı gelişen santral apne
 - c. Yüksek rakımda solunuma bağlı gelişen santral uyku apnesi
 - d. İlaç veya maddeye bağlı gelişen santral uyku apnesi
 - e. Primer santral uyku apnesi
 - f. Yeni doğanlardaki primer santral uyku apnesi
 - g. Prematürelerdeki primer santral uyku apnesi
 - h. Tedaviye bağlı gelişen santral uyku apnesi.
3. Uykuyla ilişkili hipoventilasyon ve hipoksemik sendromlar
 - a. Obezite hipoventilasyon sendromu
 - b. Konjenital santral alveoler hipoventilasyon sendromu

- c. Hipotalamik disfonksiyon ve geç başlangıçlı santral hipoventilasyon
- d. İdiyopatik santral alveoler hipoventilasyon
- e. İlaç ve madde kullanımına bağlı uyku ilişkili hipoventilasyon
- f. Medikal hastalıklara bağlı uyku ilişkili hipoventilasyon

İzole Semptomlar & Varyantlar

1. Horlama
2. Katatreni

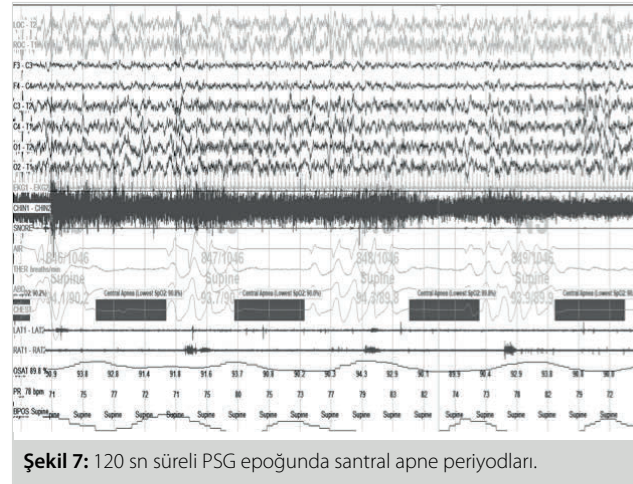
1) Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OUAS): Obstrüktif uyku apne sendromu en sık karşılaşılan uyku bozukluğudur. Uyku sırasında arteriyel oksijen desaturasyonu ve kısa süren uyanmalar ile birlikte üst solunum yollarında tıkanma dönemleri ile karakterize durumdur. Devam eden solunum çabasına rağmen gelişen tam havayolu tıkanıklığı apne, kısmi tıkanıklık epizotları hipopne olarak adlandırılır. Polisomnografik olarak en az 10 sn sürelidir. 30-60 sn veya daha uzun sürebilir. OUA şiddeti apne-hipopne indeksi (AHI) ile ölçülür. OUAS tanısı uykuda polisomnografik kayıttan en az 5 apne veya hipopne (AHI 5 veya üzerinde) ile gündüz aşırı uykululuk, dinlendirici olmayan uyku ve uykuda solunum duraklamaları ile konur. Erişkinlerde OUAS prevalansının erkeklerde % 4, kadınlarda % 2 olduğu bildirilmiştir (4). İleri yaş, erkek cinsiyet, obezite (Vücut kitle indeksi $\geq 30\text{kg}/\text{m}^2$), kadınlarda menopoza, artan boyun çevresi, ırk, alkol, sigara, ilaç kullanımı, ailevi yoğunluk OUAS için risk faktörleridir. OUAS klinik olarak nokturnal ve gündüz bulguları ile kendini gösterir.

Nokturnal bulgular; yüksek sesle horlama, uykuda tıkanma, solunum kesilmesi, uykuda anormal motor aktiviteler (ektremite-lerde sıçrama ve sallanmalar, konfüzyonel uyanmalar ve uykuda yürüme gibi), ağır uyku bozukluğu, göğüste yanmaya neden olan gastroözofageal reflü, çoğunlukla çocuklarda nokturi ve noktural enürezis ve gece terlemesi ile karakterizedir. Gündüz bulguları gündüz aşırı uykululuk, uzun süren ve dinlendirici olmayan uyku atakları, bellek ve motor becerilerde zayıflama, sabah baş ağrısı, kişilik değişiklikleri, erkeklerde libido azalması ve empotans, uyanma sırasında ağır kuruluşu, çocuklarda hiperaktiviteyi içerir. OUAS hem kısa dönem sonuçları hem de kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklar, bilişsel bozulma, depresyon ve uykusuzluk gibi durumlar sonucu artmış morbidite ve mortaliteye sebep olmaktadır.

2) Santral Uyku Apne Sendromu (SUAS): Santral sinir sistemi solunum kontrol mekanizmasında bozuklukla ilişkilidir. Diyafram ve interkostal kas aktiviteleri ile ağız ve burundan gaz alış-verişi yokken solunum çabası olmadan hava akışının kesilmesi şeklinde tanımlanır (Şekil 7) (4).

Gündüz aşırı uykululuk ile tekrarlayan santral apne dönemleri, takip eden uyanıklık reaksiyonları nedeniyle sık uyanmalar şeklinde kendini gösterir. Hastalar uykusuzluk şikayeti ile başvururlar. Cheyne-Stokes solunumu konjestif kalp yetmezliği ve böbrek yetmezliği olan hastalarda sık görülür.

3) Uykuya İlişkili Hipoventilasyon ve Hipoksemik Sendromlar: Hipoventilasyon, apne veya hipopne olmadan hipoksemi ve hiperkapni ile birlikte görülen alveolar havalandırma azalmasıdır. Akciğer parankimi ve vasküler patolojileri, alt solunum yolları obstrüksiyonu, nöromusküler hastalıklar buna neden olabilir.



Şekil 7: 120 sn süreli PSG epogunda santral apne periyodları.

Uykuda solunum bozuklukları tedavisinde hastayı multidisipliner olarak (göğüs hastalıkları, burun boğaz, ortodonti, nöroloji ve psikiyatri uzmanları) değerlendirmek gereklidir. Pozisyon önerileri, ağız içi aparey, pozitif basınç uygulayan cihazlar veya cerrahi uykuda solunum bozukluğu tipine göre tercih edilebilir (4).

3. SANTRAL KÖKENLİ HİPERSOMNİLER

Hipersomni klinik pratikte çok sık karşılaşılan, gündüz aşırı uykululuk ile karakterize bir durumdur. Hipersomninin ana belirtisi tanı konmadan en az üç ay önce ortaya çıkan gündüz aşırı uykululuk veya uzamış gece uykusudur (4).

Santral Kökenli Hipersomnilerin Sınıflaması

1. Narkolepsi Tip 1
2. Narkolepsi Tip 2
3. İdiyopatik Hipersomni
4. Kleine-Levin Sendromu
5. Tıbbi bozukluğa bağlı hipersomni
6. İlaç veya maddeye bağlı hipersomni
7. Psikiyatrik bozukluk ile ilişkili hipersomni
8. Yetersiz Uyku Sendromu

1) Narkolepsi Tip 1 ve Tip 2:

Narkolepsi, klasik santral kökenli hipersomni olup bir REM uyku bozukluğudur. 1877 yılında Westphal tarafından gündüz aşırı uykululuk ve epizodik kas tonusu kaybı tanımlanmıştır. Daha sonra Gelineau uyku atakları ve katapleksinin tüm özelliklerini içeren "astasia" yı tanımlayan narkolepsi terimini kullanmıştır. Ardından hastalığın bir parçası olan kas tonusu kaybı bildirilmiş ve katapleksi olarak adlandırmıştır (10).

Narkolepsi hastalarının birinci derece akrabalarında narkolepsi sıklığı 10-40 kat daha fazla bulunmuştur. Narkolepsi olgularının çoğu sporadiktir, ancak bazıları baskın kalıtım gösterir. Beyaz ve Japon hastaların % 95-100'ü HLA-DR2 taşıyıcısıdır. Kromozom 6 üzerindeki HLA-DQB1*0602 narkolepsi için tüm etnik gruplarda belirleyici olduğu gösterilmiştir. Yapılan araştırmalar lateral hipotalamusta bulunan hipokretin peptiderjik sisteminin narkolepsi patogeneğinde rolü olduğunu, uyku ve uyanıklığı düzenlediğini öne sürmüştür. Narkolepsi-katapleksi olgularının beyin omurilik sıvılarında (BOS) düşük hipokretin 1 seviyesinin saptanması da bu ilişkiyi doğrulamıştır (4, 11).

Hastalığın başlangıcı birçok olguda ergen ve genç erişkin dönemidir. Genetik yatkınlık dışında immünolojik mekanizmalar (streptokok enfeksiyonu sonrası veya H1N1 aşısı sonrası gibi) da son dönemlerde suçlanmaya başlanmıştır (4,12).

Narkolepsinin klasik belirtileri tipik dinlendirici-kısa uyku atakları, uyku paralizisi, hipnagojik sanrılar, bozulmuş gece uykusudur. Tip 1'de, Tip 2'den farklı olarak katapleksi bu tabloya eklenir (4).

Narkoleptik Uyku Atağı: Uygun olmayan koşul ve yerlerde (örn., konuşurken, araba sürerken, ders dinlerken, televizyon izlerken) dayanılmaz uyuma isteği bu ataklarda gelişir. Uykuya dalma atağı birkaç dakikadan 20-30 dakikaya kadar sürebilir. Şekerlemeler genelde tazelandiricidir, hastalar uyandıığında kendisini dinç ve dinlenmiş hisseder. Dalgalanmalar ve nadiren geçici düzelmeler olmasına rağmen ataklar genellikle hayat boyu kalıcıdır. Uyku atakları ve gündüz aşırı uykululuk nedeniyle okul veya iş başarısında düşüş, psikososyal ve sosyoekonomik zorluklara sebep olabilir.

Katapleksi: Katapleksi solunum ve göz kasları hariç tüm istemli kaslarda ani tonus kaybı ile karakterize bir durumdur. Ataklar öfke, kızgınlık, gülme gibi emosyonel faktörlerle tetiklenir. Ancak uyarıcı olmadan spontan da gelişebilir. Hastalar sıklıkla başın öne düşmesi, çenenin sarkması, dizlerin bükülmesi, eldeki cisimleri düşürme, dizartri veya ses kaybı yaşarlar. Bazen yere yığılır veya öne doğru düşerler. Birkaç saniyeden birkaç dakikaya kadar süren bu ataklar sırasında bilinç tamamen korunur. Genelde katapleksi atakları narkolepsi başlangıcından aylar veya yıllar sonra görülür, bazen de narkolepsinin başlangıç bulgusu olabilir. Hayat boyu devam edebilir.

Uyku Paralizisi: Narkolepsi hastalarının % 25-50'sinde görülür, genellikle narkoleptik uyku atakları başladıktan aylar veya yıllar sonra izlenir (4). Uyku başlangıcında (hipnagojik) veya sabah uyanma sırasında (hipnopompik) unilateral, bilateral veya bir ekstremitede ani oluşan paralizisi ile karakterizedir. Hasta bilinçli olmasına rağmen hareket edemez veya konuşamaz, çoğunlukla korku eşlik eder. Ataklar birkaç dakika ile 15-20 dakika arasında sonlanır. Halk arasında karabasan olarak adlandırılmaktadır.

Hipnagojik Sanrılar: Narkolepsi hastalarının % 20-40'ında uyku başlangıcında veya sabah uyanma sırasında görülür (4). Uyku ataklarının başlangıcından aylar veya yıllar sonra ortaya çıkar. Sanrılar sıklıkla korku ile başlar. Genelde canlı, basit veya kompleks görsel sanrılar olurken bazen işitsel, vestibüler, taktik veya vücut algısı ile ilgili yapıda sanrılar da olabilir.

Bozulmuş gece uykusu narkolepsinin önemli bir belirtisidir (4). Hastaların % 70-80'inde izlenir. Hastaların büyük bir kısmı çoklu uyanmalar nedeniyle uykunun bölünmesi, canlı rüyalar, sabah erken uyanma, noktürnal yeme ve dinlendirici olmayan gece uykusu yaşarlar.

Narkolepsi hastalarında diğer uyku bozukluklarından uyku apnesi, uykuda periyodik ekstremitte hareketleri ve REM uykusu davranış bozukluğu sıklıkla bulunmaktadır. Uyku apnesi hastaların yaklaşık % 30'unda görülür, en sık santral apne olmakla birlikte obstrüktif ve karışık tip apne de bildirilmiştir (4). Birlikte görülen uyku apnesi uyku ataklarını arttırabilir. Uykuda periyodik ekstremitte hareketleri hastaların % 10-60'ında görülür. Yaş arttıkça görülme sıklığı artar, REM uykusunda daha yaygındır, uyanmalar eşlik ettiğinde sık uyku bölünmelerine sebep olur. REM uykusu davranış bozukluğu da hastalarının % 12'sinde görülür, genç erkeklerde daha siktir.

2) İdiyopatik Hipersomni:

İlk defa Roth tarafından 1950'lerde gündüz aşırı uykululuk olan, narkolepsisi olmayan hastaları ayırt etmek amacıyla tanımlanmıştır (11). Etiyolojisi bilinmemektedir, çocukluk döneminde başlayanlarda ailevi yatkınlık gösterilmiştir. Hipokretin/oreksin sistemi ve hipotalamik disfonksiyon olduğu ileri sürülmüş, ancak bu konuda kanıtlar yoktur. BOS hipokretin düzeyi normaldir. İdiyo-

patik hipersomni tanısı koymak için gündüz aşırı uykululuk yapılabilecek diğer nedenler dışlanmalıdır. Bu bozukluk uyku çalışmasında uyku ile ilişkili solunum bozukluğu ve uyku yapısında bozukluk olmadan normal (6-10 saat) veya uzamış (>10 saat) gece uykusu ile birlikte olan gündüz aşırı uykululuk ile karakterizedir. Hastalar klinik olarak sabah uyanma zorluğu, gün içinde uykululuk ve uyuma isteğinden yakınır. Başlangıç yaşı (15-30 yaş) narkolepsi ile benzerdir. Narkolepsiden farklı olarak hasta saatlerce uyur, ancak bu uyku dinlendirici değildir. Sarhoşluk hissi, fiziksel ve zihinsel işlevleri yerine getirmede yetersizlik sık karşılaşılan durumlar olsa da idiyopatik hipersomni için patognomonik değildir.

3) Kleine-Levin Sendromu:

Tekrarlayıcı-rekürren hipersomninin klasik, nadir nedenlerindedir. 1942 yılında Critchley ve Hoffman tarafından tanımlanmıştır. Sendrom hiperfaji, hipersomni ve hiperseksüalite semptomlarından oluşmaktadır. Çoğunlukla ikinci dekatta ortaya çıkar, erkeklerde daha siktir (11). İlk atak öncesinde sıklıkla enfeksiyon, yüksek ateş, stres, alkol ve seyahat gibi tetikleyici bir faktör vardır. Hastalar yılda en az bir kez semptomların tekrarladığı iki gün ile dört haftaya kadar süren aşırı uykululuk dönemleri tarif ederler. Epizodik uyku atakları boyunca hastalar 16-18 saat veya daha fazla uyurlar. Uyanıklık dönemlerinde doymak bilmeden bir şeyler yerler. Atak dönemindeki diğer davranış bozuklukları hiperseksüalite, bellek zayıflığı, konfüzyon, sanrılar ve polidipsiyi içerir. Bu epizodlar arasındaki uyanıklık ve bilişsel fonksiyonlar normaldir. Hipersomni başka uyku hastalığı, tıbbi durumlar, nörolojik hastalıklar, ruhsal bozukluk, ilaç veya madde kullanımı ile açıklanamaz. Semptomatik dönemde bakılan BOS hipokretin düzeyi bazal düzeyi ile karşılaştırıldığında artmıştır, bu da aralıklı hipotalamik disfonksiyonu göstermektedir. Patolojik olarak beyin dokusu incelemesi nadir olmakla beraber hipotalamusta spesifik anormallik olmadığı gösterilmiştir.

Menstrüel hipersomni nadir bir durumdur. Menstrüel siklus döneminde tekrarlayan uykululuk atakları görülür. Bu kadınların üçte birinden çoğunda depresyon birlikteliği bildirilmiştir.

Çeşitli metabolik, toksik veya enfeksiyöz nedenler, santral sinir sistemi uyarı merkezlerini deprese ederek hipersomniye neden olabilir (4, 11). Primer/santral kökenli hipersomni Prader-Willi sendromu, Niemann-Pick tip C ve miyotonik distrofi gibi çeşitli genetik hastalıklarla ilişkili olabilir. Beyin tümörleri, inme, talamus, hipotalamus veya beyin sapı disfonksiyonu gibi çeşitli nörolojik hastalıklar da hipersomnileri taklit edebilir. Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı ve multisistem atrofi gibi nörodejeneratif hastalıklar primer insomni ile sık birliktelik gösterir. Post-travmatik hipersomni açıklanamayan hipersomninin nedenlerinden biridir. Herhangi bir madde/ilâç kullanımı, tıbbi veya fizyolojik duruma bağlı olmayan hipersomniler de psikiyatrik nedenlere bağlı olabilir.

Hipersomni tedavisinde gündüz aşırı uykululuk için öncelikle uyku hijyeni ve gün içi her 4 saatte bir 15-20 dk'lık kısa uykular önerilir. Yeterli olmazsa modafinil (100-400mg/gün), sodyum oksibat (gama-hidroksibütirat) (4,5-9 gr/gün), metilfenidat (10-60 mg/gün), pitolisant (18-36 mg/gün), dekstroamfetamin önerilebilir. Katapleksi tedavisinde venlafaksin (37,5-300 mg/gün), sodyum oksibat (4,5-9 gr/gün), fluoksetin (20-60 mg/gün), sitolopram (20-40 mg/gün), reboksetin, atomoksetin, klomipramin (10-25 mg/gün) önerilmektedir (4,11).

4. SİRKADİYEN RİTİM UYKU BOZUKLUKLARI

Sirkadiyen ritim vücudun iç zamanlama sistemidir, ritmik döngüleri takip eden 24 saatlik iş gününde dış uyarınları eşitler. Sirkadiyen ritim; uyku ve uyanıklık döngüleri, kortizol salınımı, vü-

cut ısı, melatonin düzeyi ve diğer fizyolojik değişikliklerden etkilenir. Ancak esas yürütücü merkez suprakiazmatik nükleus ve bu raya ulaşan retinohipotalamik yolaktır. Suprakiazmatik nükleusa ulaşan uyanıklık-uyku bilgileri, özellikle gastrointestinal ve endokrin organlarda, sirkadiyen genlerin (Tim, Per, Clock gibi) 24 saat içinde transkripsiyona ve translasyona uğramasına neden olarak günlük ritmi oluştururlar (13).

Sirkadiyen ritim bozuklukları ister iç saatte işlev bozukluğu, ister evre dışına çıkmaya neden olan çevrede kayma şeklinde değişim olsun; vücudun iç saati ile jeofiziksel çevre arasında uyumsuzluk olması sonucu oluşur. Sirkadiyen ritim bozukluğu olan hastalarda bu uyumsuzluk nedeniyle kronik veya rekürren uyku bozuklukları (insomni veya hipersomni) gelişir. En sık görülen sirkadiyen ritim bozuklukları jet lag ve vardiyalı çalışma uyku bozukluğudur.

Sirkadiyen Ritim Uyku Bozuklukları Sınıflaması (4)

1. Gecikmiş uyku- uyanıklık faz bozukluğu
2. Erken uyku-uyanıklık faz bozukluğu
3. Düzensiz uyku-uyanıklık ritim bozukluğu
4. 24 saat olmayan-bağımsız uyku-uyanıklık ritim bozukluğu
5. Vardiyalı çalışma bozukluğu
6. Jet-lag bozukluğu
7. Diğer sirkadiyen ritim bozukluğu

1) Gecikmiş Uyku Evresi Durumu (Baykuş Tipi): Uyku zamanı başlangıcında uykusuzluk ve istenilen zamanda uyanma zorluğuna neden olacak şekilde uyumanın arzu edildiği saatlerde hastaların esas uyku dönemi ertelenme ve gecikmeye uğrar (4,13). Genellikle çocukluk ve ergenlik döneminde başlar, bazılarında aile öyküsü vardır. Uyku için tipik zaman çizelgesi 02:00 ve 06:00 saatleri arasında uyumayı ve 10:00 ile 14:00 arasında uyanmayı içerir. Bu kişiler iş veya okula gitmek için erken kalktıklarında gündüz günlük işlevlerini yerine getirmede zorluk çekerler. Bozulmuş uyku zamanı çizelgeleri nedeniyle toplumda normal işlevselliğini sürdüremezler, ancak kendi çizelgelerini kesintisiz sürdürdüklerinde uyku yapıları normal olur.

2) İlerlemiş Uyku Evresi Durumu (Tarla kuşu Tipi): Hastalar akşam erken uyumayı tercih eder ve sabah erken saatlerde uyanırlar. Hastalar erken saatlerde uyumasa uyku bozukluğu ve gün içinde uykululuktan yakınır. Bu durum normal yaşlı bireylerde ve depresyonu olanlarda sık görülür (4,13).

3) Düzensiz Uyku-Uyanıklık Sirkadiyen Ritim Bozukluğu: Uyku ve uyanıklığın net tanımlanmış sirkadiyen ritminin olmaması ile karakterizedir. Hastalar 24 saatlik süre boyunca uyuklarken görülebilirler. Ancak toplam uyku zamanları normaldir. Bu durum nörodejeneratif durumlarda görülebilir (4,13).

4) Bağımsız İşleyen Sirkadiyen Ritim Bozukluğu: Düzensiz saatlerde yatağa girme ve uyumayı düzenli saatlerde sürdürmemeye ile karakterizedir. Her 24 saatlik uyku-uyanıklık döngüsü boyunca yaklaşık 1 saat kadar uyku başlangıcında gecikme olur (4,13). Gün ışığı ve sosyal aktiviteler gibi dış etkenler ile bir düzenleme ve senkronizasyon yoktur. Bu bozukluk sıklıkla görme özürülü kişilerde görülür.

5) Vardiyalı Çalışma Uyku Bozukluğu: Düzenli olmayan vardiyalarda çalışan bireylerde görülür. Uyku aksamaması, yorgunluk ve gastrointestinal bulgular, kaza yapma olasılığında artış görülür.

6) Jet Lag: Vücut iç saati ile dış etkenler arasındaki senkronizasyonu bozan birkaç zaman diliminin geçildiği doğuya veya batıya doğru seyahat sonrası görülür. Bulgular kuzey-güney doğrultusundaki yolculuklardan sonra görülmez. Jet lag bulguları uyku-

yu sürdürmede zorluk, sık uyanmalar ve gündüz aşırı uykululuktur. Bu bulgular birkaç gün ile 2 hafta arasında düzelir (4,13).

Sirkadiyen ritim bozukluklarında tipine göre melatonin desteği, kafein veya kafeinli tabletler, parlak ışık tedavisi önerilmektedir.

5. PARASOMNİLER

Parasomniler; uykuda, uykuya geçiş ve uykudan uyanma sırasında görülen anormal hareket ve davranışlardır. ICSD-3 parasomnileri 3 geniş kategoride sınıflandırmıştır: Uyanma bozuklukları (NREM uykusundan); REM uykusu ile ilişkili parasomniler; diğer parasomniler (4).

1. NREM Uykusu Parasomnileri

- A. NREM Uyanma Bozuklukları
- B. Konfüzyonel uyanma
- C. Uykuda yürüme
- D. Uyku Terörü
- E. Uyku ile ilişkili yeme bozukluğu

2. REM Uykusu Parasomnileri

- A. REM uykusu davranış bozukluğu
- B. Tekrarlayan izole uyku paralizisi
- C. Kabus bozuklukları

3. Diğer parasomniler

- A. Uykuda işeme
- B. Patlayan kafa sendromu
- C. Uyku ile ilişkili halüsinasyonlar
- D. Medikal duruma bağlı parasomni
- E. Madde ya da ilaç kullanımına bağlı parasomni
- F. Parasomni, Tanımlanmayan

1) NREM Uykusu Parasomnileri

Uykuda yeme bozuklukları dışında sıklıkla çocukluk döneminde orataya çıkarlar. Ortak özellikleri içinde ailesel yatkinlik ve amnezi bulunmaktadır. Genellikle uykunun ilk yarısında, delta uykusunda gelişirler. Gençlik ve yetişkinlik dönemlerinde yatışma beklenir ancak yer değişikliği, stres gibi durumlarda erişkinlikte de tekrar ortaya çıkabilir (4,14).

Somnambulizm sıklıkla 5-12 yaş arası çocuklarda, nadir olarak yetişkinlikte başlar. Uykunun ilk üçte birlik bölümünde yavaş dalga uykusunda ortaya çıkan ani motor aktivite ile başlar. Epizodlar genellikle 10 dakikadan kısa sürede sonlanır. Epizodlar arasında yaralanmalar ve şiddet içeren aktiviteler bildirilmiştir. Uyku yoksunluğu, yorgunluk, aynı zamanda hastalık ve sedatifler kolaylaştırıcı etkenlerdir (4,14).

Uyku terörü (Pavor nocturnus) 5-7 yaşlar arasında başlar. Ailede diğer bireylerde insidansı yüksektir. Yavaş dalga uykusunda ortaya çıkan yüksek sesli keskin çığlık ile ani uyanma, yoğun otonomik ve motor bulgularla karakterizedir. Birçok hastada uyurgezerlik öyküsü vardır. Uyku yoksunluğu, stres, ateş kolaylaştırıcı etkenlerdir (4,14).

Konfüzyonel uyanmalar çoğunlukla beş yaşından önce görülür. Ailevi insidans yüksektir. Epizodlar yavaş dalga uykusunda görülür, ancak bazen NREM evre 2 uykusunda da görülebilir. Hastalar anormal cinsel içerikli davranışları içeren uygunsuz ve otomatik davranışlar sergileyebilirler (4,14).

Uyku ile ilişkili yeme sendromu, uyku sırasında ortaya çıkan istem dışı tekrarlayıcı yeme ve içme ataklarıdır. NREM uyku evresinde uyanıklık reaksiyonları buna eşlik edebilir. Ataklar sabah ya hiç hatırlanmaz ya da kısmen hatırlanır. Yeme atakları sırasında zehirli veya yenilmeyen maddelerin yenilmesi, yeme esnasında kişinin kendine zarar vermesi ya da engellenenlere zarar vermesi,

tekrarlayıcı gece yemelerine bağlı sağlık sorunlarının ortaya çıkması beklenir (4,14).

NREM parasomnilerinde sıklıkla tedavi gerekmez. Ancak güvenlik tedbirlerinin alınması (balkon kapılarının, pencerelerin kilitlenmesi, kesici aletlerin kaldırılması gibi) veya sakinleştirici alarm sistemlerinin kurulması önerilebilir. Yeterli olmadığında düşük doz benzodiazepin veya imipramin gibi trisiklik antidepresanlar, uykuda yeme bozukluklarında topiramet gibi anti epileptikler önerilir (4,14).

2) REM Uykusu Parasomnileri

REM Uykusu Parasomnileri, REM uykusu davranış bozukluğu (RDB); tekrarlayıcı izole uyu paralizi ve kâbus bozukluğunu içerir (4,15).

RDB orta ve ileri yaşta başlar. Karakteristik özelliği REM uykusundaki hipotoni veya atoninin kaybolması ve uykusu sırasında çeşitli anormal hareketlerin ortaya çıkmasıdır. Hasta REM uykusu sırasında rüyadaymış gibi hareketler yapar, kendisinin ve yatak arkadaşının yaralanmasına neden olabilir. Sık olarak yanlışlıkla psikiyatrik hastalık veya nokturnal nöbet tanısı alırlar. İdiyopatik ve yapısal santral sinir sistemi nörodejeneratif hastalıkları (örn: Multisistem atrofi gibi sinükleinopatilerde), alkol, sedatif, hipnotik, trisiklik antidepresan, SSRI ve antikolinerjik ilaçların kullanımına bağlı olabilir. Parkinson hastalığı ve multisistem atrofide, ekstrapiramidal sistem bulgularından yıllar önce RDB gelişebilir. Deneysel modellerde bilateral peri-lokus seruleus lezyonu izlenmiştir (4,15).

REM uykusu davranış bozukluğu tedavisinde melatonin ve klonazepam (uykuda solunum bozukluğu açısından değerlendirildikten sonra) sıklıkla tercih edilir. Ancak dopaminerjik ajanlar, bazen anti epileptikler de önerilebilir (4,15).

Kâbuslar çoğunlukla normal fenomenlerdir, gece uykunun geç bölümünün ortalarında görülürler. Canlı, ürkütücü, genellikle görsel, bazen işitsel olabilirler. Çocukların % 50'sinde 3-5 yaş arasında görülür, yaş arttıkça görülme insidansı azalır (4,15). Antiparkinson, antikolinerjik, antihipertansif ilaçların kullanımı, REM uykusu baskılayıcı ilaçların ani kesilmesi ve alkol tüketimi kâbuslara neden olabilir.

Tekrarlayan izole uyu paralizi ise sıklıkla aileseldir. Genellikle tedavi gerektirmezler.

6. UYKU İLE İLİŞKİLİ HAREKET BOZUKLUKLARI

Bu hareketler uykuyu bozan basit stereotipik hareketlerdir (4,16).

Şu şekilde sınıflandırılırlar (4):

1. Huzursuz Bacaklar Sendromu
2. Periyodik Ekstremitte Hareket Bozukluğu (PEHB)
3. Uyku ile ilişkili bacak krampları
4. Uyku ile ilişkili dış gıcırdatma
5. Uyku ile ilişkili ritmik hareket bozukluğu
6. Bebekliğin benign uykü myoklonusu
7. Uykü başlangıcında propriospinal myoklonus
8. Tıbbi durumlara bağlı uykü ile ilişkili hareket bozukluğu
9. İlaç veya madde kullanımına bağlı uyküyle ilişkili hareket bozukluğu
10. Uyküyle ilişkili hareket bozukluğu, sınıflandırılmamış

1) Huzursuz Bacaklar Sendromu (HBS, Willis Ekbom Hastalığı)

En sık rastlanılan hareket bozukluğudur. Bazen genç yaşlarda başlayan, ancak çoğunlukla orta ileri yaşlarda görülen yaşam boyu süren duyuusal-motor nörolojik bozukluktur. HBS prevalansı yaşla birlikte artar ve 85-90 yaşlarında plato yapar. Birçok çalışmada prevalansı kadınlarda erkeklerden daha yüksek bulunmuştur. İdiyopatik ve altta yatan tıbbi durumlara bağlı semptomatik olabilir (4,16).

HBS ile ilgili yapılan aile çalışmaları idiyopatik olguların birinci derece akrabalarında sıklığının yaklaşık olarak % 40-50 arttığını ileri sürmektedir. Yapılan geniş ve ilişkili genom analizi % 50'den fazla HBS-PEHB riskini arttıran belirli genomik bölgelerde sık varyasyonlar olduğunu göstermiştir. Kromozom 2p, 6p, 15 q ve 12 üzerinde farklı genlerde dört alelik varyasyon saptanmıştır (4,16).

HBS için kesin bir tanı testi yoktur, tanı klinik özelliklerle konulmaktadır. Özellikle yatağa uzandığı sırada ortaya çıkan bacakları hareket ettirme dürtüsü, bacaklarda/ayaklarda huzursuzluk/rahatsız edici hislerle karakterizedir. Gün içinde uzanma veya oturma gibi istirahat halinde, hareketsiz dönemde de benzer hisler olabilmektedir. Yürüme veya germe gibi hareketler ile nahoş duyular kısmen veya tamamen geçebilmektedir. Mutlaka bacaklarda olması gerekmez, diğer ekstremiteleri de etkileyebilir.

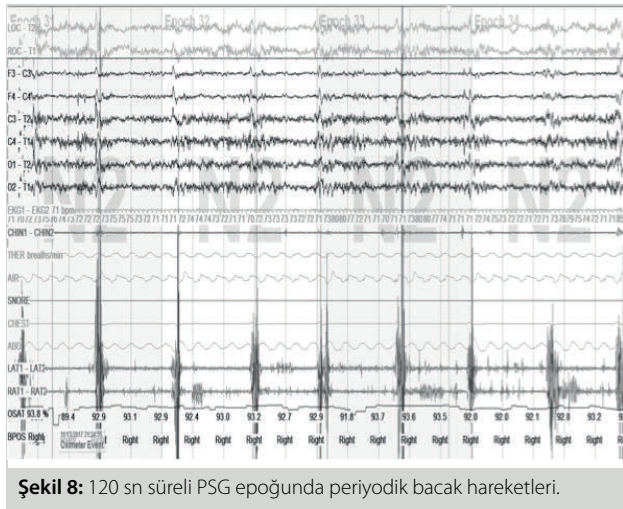
Demir içeren dopamin reseptörleri veya dopamin yıkımındaki değişiklikleri içeren dopamin kullanım ve depolanmasında işlev bozukluğu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Demir-ferritin dopamin sentezinde hız kısıtlayıcı enzim olan tirozin hidroksilaz için gerekli kofaktördür. Ek olarak demir eksikliği dopamin D2 reseptör bağlayan bölgelerin sayısını azaltabilir (4,16).

Semptomatik HBS polinöropatilerde, lumbosakral radikülopatilerde, amiyotrofik lateral sklerozda, miyelopatilerde, multipl sklerozda, Parkinson hastalığında, poliomyelitte, hiperekpleksi gibi nörolojik hastalıklarda; demir veya folat eksikliği anemisinde, diabetes mellitusta, amiloidozda, üremide, periferik vasküler bozukluklarda, romatoid artrit, hipotiroidizm gibi tıbbi bozukluklarda gelişebilir. Kafein, lityum, kalsiyum kanal antagonistleri ve sedatif-narkotiklerin kesilmesi gibi durumlarda, SSRI kullanımlarında ilaç yan etkisi olarak ortaya çıkabilir (4,16).

HBS tedavisine başlarken ferritin değeri ölçülmeli, semptomları artırıcı ilaç kullanımı sorgulanmalı (serotonin geri alım inhibitörleri-SSRI, antipsikotik, antihistaminik, antidopaminerjik tedaviler), kafein, alkol ve uyarıcıların kesilmesi önerilmelidir. Ferritin <75 µg/mL ise oral replasman önerilir. IV demir tedavisinin (demir sükröz) kullanımı tartışmalıdır ancak gebelikte kullanıldığını bildiren çalışmalar vardır. Dopamin agonistleri (0,125-6 mg /gün pramipexsol, 0.25-4 mg/gün ropinirol, transdermal 0,5- 4 mg rotigotin) veya alfa 2 delta ligandlar (Pregabalin 50-450 mg, Gabapentin 300-2400 mg, Gabapentin enakarbil 600-1800mg) ilk seçenek tedavi olarak planlanabilir (4,16,17). İntermittan HBS'de L-Dopa düşünülebilir. Dirençli durumlarda veya "augmentasyon" durumlarında benzodiazepinler ve opioidler kullanılabilir (17). Karbamazepin gibi anti epileptikler de bazen kullanılabilir.

2) Periyodik Ekstremitte Hareket Bozukluğu (PEHB)

En az ardışık dört hareketin görüldüğü, baskın olarak NREM uykuda 0.5-10 saniye süreli, ortalama 20-40 saniye aralıklarla gelen (5-90 sn aralıklarında tekrarlayan) genellikle bacaklarda, ayak başparmağında ekstansiyon, bileklerin dorsifleksiyonu ve bazen dizlerin ve kalça ekleminin fleksiyonu şeklinde periyodik görülen stereotipik kol-bacak hareketleri ile karakterize bulgudur (Şekil 8) (3,4,16).



Şekil 8: 120 sn süreli PSG epöğunda periyodik bacak hareketleri.

Her yaşta görölmekle birlikte prevalansı yaşla artar. İzole veya nörolojik hastalıklarla birlikte olabilir. Uyku bozuklukları ve ilaç kullanımı ile birliktelik bildirilmiştir. Polisomnografi ile tanı konulabilmektedir. Tedavi planı HBS ile benzerdir.

3) Bruksizm

Sıklıkla 10-20 yaş arası görülür, ancak hayat boyu kalıcı olabilir. Baskın olarak evre 1 ve evre 2 NREM ile REM uykusu süresince izlenir. Stereotipik diş gıcırdatmaları ile karakterizedir. Sıklıkla anksiyete, stres ve diş hastalıkları ile başlayabilir (4,16). Hem diurnal hem de nokturnal bruksizm oromandibüler distoni ve Huntington hastalığı gibi dejeneratif bozukluklarla birlikte olabilir.

4) Nokturnal Bacak Krampları

Uykuda görülen kas gerginliği ile birlikte yoğun ağrılı bir durumdur. Spazmlar birkaç saniye veya birkaç dakika sürer. Nedeni bilinmemektedir. Sağlıklı bireylerde görülür.

5) Uykuda Ritmik Hareket Bozukluğu

Sıklıkla 18 aydan küçük bebeklerde başlar ve bazen mental retardasyon eşlik eder. Üç karakteristik hareket; baş sallama, baş çevirme ve vücut sallama ile birlikte uyku-uyanıklık geçiş bozukluğudur. Benign bir durumdur, yaş arttıkça epizodlar geçer (4,16).

Uykudaki diğer hareket bozuklukları, fizyolojik uyku bozuklukları, madde kullanımına veya bilinen bir fizyolojik duruma bağlı olmayan diğer uyku bozuklukları, çevresel uyku bozukluklarını içerir. Bir çok sistemik ve nörolojik hastalıklar, psikiyatrik bozukluklar uyku bozukluklarının diğer nedenleridir: Fatal familial insomni, uyku ile ilişkili epilepsi, uyku ile ilişkili baş ağrıları, uyku ile ilişkili larengospazm, uyku ile ilişkili gastroözofajiyal reflü hastalığı, uyku ile ilişkili koroner arter (miyokard) iskemisi (4).

KAYNAKLAR

1. Sherin J, Shiromani P, McCarley R, Saper C. Activation of ventrolateral preoptic neurons during sleep. *Science* 1996;271 (5246):216-219.
2. Pelayo R, Dement WC. History of Sleep Physiology and Medicine. In Principles and Practice of Sleep Medicine. 6th Ed. Kryger M, Thomas R, Dement W (eds). Philadelphia, Elsevier, 2017;3-15.
3. Berry RB, Quan SF, Abreu AR, et al. for the American Academy of Sleep Medicine. The AASM Manual for scoring of sleep and associated events. Rules, terminology and technical specifications. Version 2.6. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2020;8-46.
4. American Academy of Sleep Medicine (AASM) International Classification of Sleep Disorders, 3rd Ed. Darien, IL, American Academy of Sleep Medicine, 2014.
5. Kushida CA, Littner MR, Morgenthaler T, et al. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: an update for 2005. *Sleep* 2005;28(4):499-521.
6. Aurora RN, Lamm CI, Zak RS, et al. Practice parameters for the non-respiratory indications for polysomnography and multiple sleep latency testing for children. *Sleep* 2012;35(11):1467-73.
7. Ancoli-Israel S, Roth T. Characteristics of insomnia in the United States: Results of the 1991 National Sleep Foundation Survey. I. *Sleep* 1999;22(2):347-353.
8. Bonnet MH, Arand DL. The consequences of a week of insomnia II: patients with insomnia. *Sleep* 1998;21:359-368.
9. Ganjavi H, Shapiro CM. Hypocretin/Orexin: a molecular link between sleep, energy regulation, and pleasure. *The journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*. 2007;19(4):413-419.
10. Basetti C, Dogas R, Peigneux P. *Sleep Medicine Textbook*. European Sleep Research Society, Bonn, 2014.
11. Dauvilliers Y, Barateau L. Narcolepsy and other central hypersomnias. *Continuum (Minneapolis)* 2017;23(4):989-1004.
12. Szabo ST, Thorpy MJ, Mayer G, Peever JH, Kilduff TS. Neurobiological and immunogenetic aspects of narcolepsy: Implications for pharmacotherapy. *Sleep Med Rev*. 2019;43:23-26.
13. Phyllis CZ, Abbott SM. *Circadian Rhythm Sleep-Wake Disorders*. *Continuum (Minneapolis)* 2020;26 (4, SLEEP NEUROLOGY): 988-1002.
14. Silber MH. Parasomnias Occurring in Non-Rapid Eye Movement Sleep. *Continuum (Minneapolis)* 2020;26 (4 SLEEP NEUROLOGY): 946-962.
15. Howell M. Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder and Other Rapid Eye Movement Parasomnias. *Continuum (Minneapolis)* 2020;26(4, SLEEP NEUROLOGY): 929-945.
16. Garcia-Malo C, Peralta SR, Garcia-Borreguero D. Restless Legs Syndrome and Other Common Sleep-Related Movement Disorders. *Continuum (Minneapolis)* 2020;26(4, SLEEP NEUROLOGY):963-987.
17. Winkelman J, Allen RP, Högl B, et al. Treatment of restless legs syndrome: Evidence based review and implications for clinical practice (Revised 2017). *Mov Disord*. 2018;33(7):1077-1091



Nörotoksik Hastalıklar

Doç. Dr. Dilcan Kotan

Özet:

Nörotoksik hastalıklar; acil servis başvurularının önemli bir bölümünü oluşturmakta ve zaman zaman tanınan gecikme yaşanamabilmektedir. Sanayileşme ve endüstriyel gıda ürünlerinin yaygınlaşması, bu hastalıkların tanınmasının önemini arttırmıştır. Nanoteknoloji devrimi, nörotoksik ürünlerin sinir sistemi üzerindeki kronik ve progressif etkileri konusunda şüphe uyandırmış ve açıklanamayan nörotoksik durumlarla kısmen ilişkilendirilmiştir. Yeni kuşak dahil kemoterapötik ajanların ve radyoterapi uygulamalarının sıklığı, farklı tütün ve sentetik uyuşturucu kullanımının artması, sanayide kullanılan ağır metal ve solvent maruziyeti, tarım ilaçları, bazı endüstriyel maddeler ve hatta ev küfüne maruz kalma, nörotoksik tablolara yol açabilir (1-3). Nörotoksik durumlar, deliryumdan komaya varabilecek ciddi nörolojik bulgulara yol açabilmekle beraber, erken teşhis ve tedavi ile iyi gidişat gösterebilmektedir. Çoğunlukla beyinde yapısal hasar görülmeden serebral fonksiyon bozukluğu olur. Nörotoksik durumlarda tedavi gecikmesi durumunda yapısal beyin hasarı gelişebilir. Nörotoksik tabloların erken teşhisi ve uygun tedavisi morbidite ve mortaliteyle sonuçlanabilecek bu durumları engelleyebileceğinden bu konu önem arz etmektedir. Nörotoksik hastalıkların en önemli tedavi basamağı toksinlere maruz kalmayı sonlandırmaktır (2,3).

Nörotoksitesite; biyolojik, kimyasal veya fiziksel bir ajanın, merkezi ve/veya periferik sinir sistemi işlevi üzerinde olumsuz bir etki oluşturması durumudur. Bir nörotoksin veya nörotoksik maddeye maruz kalındığında sinir sisteminde reversibl ya da irreversibl hasar oluşabilmektedir. Semptomlar maruziyetten hemen sonra ortaya çıkabileceği gibi yıllar içinde de görülebilmektedir. Bulgular; baş ağrısı, görme problemleri, parezi ve parestezi, bilişsel ve davranışsal değişiklikler, ensefalopati, nöbetler, ataksi, tremor, rijidite, sfinkter ve cinsel işlev bozuklukları gibi geniş nonspesifik semptomatolojiyi içerir (2,3).

ALKOL İLE İLİŞKİLİ NÖROTOKSİK TABLOLAR

Nörotoksik hastalıklardan en sık görüleni alkol ile ilişkili olanlardır. Alkol direkt veya indirek yollarla santral ve periferik sinir ve kas iskelet sistemini etkileyerek ciddi nörolojik tablolara yol açabilir. Alkolün toksik etkileri en sık periferik sinirlerde ortaya çıkar (2,4). Alkol alımı akut toksik tablodan kronik serebellar dejenerasyona uzanan geniş yelpazede farklı klinik antitelere yol açmakla beraber burada, en sık santral ve periferik sinir sistemi bulgularına değinilecektir.

Ensefalopati:

Alkolün aşırı alımı ile görülmekte beraber yoksunluğunda da gelişebilmektedir. Alkol yoksunluk sendromu sonrası görülen ensefalopatide, ajitasyon en sık görülen klinik bulgudur. Tabloya ataksi ve hipotalamik disfonksiyona bağlı hipotansiyon ve hipotermide eşlik edebilmektedir. Tedavisi mümkün bu tabloda intravenöz tiaminin en erken dönemde uygulanması, mevcut ensefalopati tablosunu düzeltebilir. Ensefalopati ve ataksinin düzelmesi birkaç haftata olmakla beraber, göz bulguları erken dönemde düzeltilmektedir. Bazan yoksunluk tablolarında mental ve kognitif bozukluk sekel kalabilmektedir. Erken dönemde tanı ve tedavinin nörolojik hasarın döndürülebilir olması nedeniyle çok önemlidir. Acil kliniklerde nedeni henüz açıklanamamış ensefalopati olgula-

rına yaklaşımda profilaktik tiamin intravenöz uygulaması kavuzlarda yer almaktadır (4,5).

Görme bozuklukları:

Alkolün direk görme sistemine toksik etkisi henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Alkolün pitoz, anizokori, nistagmus, abususens parezisi, konjuge bakış paralizisi, yavaş pupiller refleksi, retinal hemoraji ve papil ödeme yol açtığı bilinmektedir. Kronik alkolizmi olanlarda subakut seyirli ağrısız görme kaybı görülebilmektedir. Çoğu olguya kötü beslenmenin ve hipovitaminöz durumların eşlik etmektedir. Beslenmenin düzenlenmesi ve vitamin desteğinin sağlanması kısmen bu tabloyu geriletebilmektedir (4,5).

Sahte içki olarak tüketilen metil alkolde de görme bozuklukları gözlenebilir ve hatta körlük gibi ciddi bir durumla sonuçlanabilir (6).

Serebellar Dejenerasyon:

Alkolik serebellar dejenerasyon, alkolizm olgularında sık gözlenebilen nörotoksik nedeni bir dejeneratif ataksi alt tipidir. En temel klinik özelliği geniş tabanlı ataksik yürüyüş ve duruş bozukluğudur. Sıklıkla orta yaşlı erkeklerde görülen kronik ve progressif seyirli bir tablodur. Olguların çoğunda polinöropatinin eşlik ettiği bilinmektedir. Serebellumda vermisin anterior kısmı ve komşuluğundaki serebellar hemisferlerde dejenerasyon izlense de en fazla kayıp Purkinje hücrelerindedir. MR veya BT çalışmaları, kronik alkolizm durumlarında serebellar atrofiyi göstermektedir. Tedavide alkolün toksik etkisinden korunmak esastır (4,5).

Alkolün bırakılması durumunda tama yakın olmasa da kısmen düzelmeye seyri izlenmektedir. Genellikle nörolojik sekelli bu olgular için beslenmenin düzeltilmesi ve tiamin replasmanı önerilmektedir (5).

Marchiafava-Bignami Hastalığı

Marchiafava-Bignami Hastalığı nadir bir bozukluktur ve kronik alkol kullanım öyküsü olan olgularda görülmektedir. Hastalığın en önemli özelliği korpus kallozumdaki çoğunlukla simetrik demiyelinizan lezyonlardır. Hastalarda; dizartri, ataksi, tetraparezi, disfaji ve demans gibi klinik bulguların yanısıra koma ve stupor gibi uyanıklık kusuru ile giden tablolarda görülebilir. Hastalığın nedeni tam olarak anlaşılmasa da B kompleks vitamin eksikliği ile ilişkilendirilmiştir. Acil başvurusunda bu tablo, alkol yoksunluk sendromu ile sıkça karıştırılabilir (5,7,8).

Bazan hastalık seyri yavaş progressiftir ve demans bulguları ile seyredir. Afazi, dizartri, hemiparezi, apati, apraksi, geçici sfinkter bozuklukları, saldırganlık gibi klinik spektrumda ilerler. Bazı olgularda hastalığın son evrelerinde nöbetler izlenebilir. Progressif nörolojik bulgularla seyretmesine karşın bir kısım vaka spontan remisyonla girme eğilimindedir (7,8).

Alkolik Nöropati

Alkolün direkt ve / veya indirek etkisiyle gelişen periferik sinirin aksonal dejenerasyonu ve duyu ve motor liflerde miyelin kaybı ile karakterize nörolojik bir hastalıktır. Kronik alkol kullanan olguların neredeyse dörtte üçünde nöropati gözlenmektedir. Sıklıkla olgular erkek ve 40-60 yaş grubundadır. Alkolik nöropatide

aksonal dejenerasyon genellikle ilk semptomlar ortaya çıkmadan önce başladığı bilinmektedir (5,8,9).

Distal güçsüzlüğe eşlik eden simetrik, progressif parestezik bulgular vardır. Yüzeysel ve derin duyu kusur bozuklukları sıkça görülür. İlk bulgular ayaklarda ve bacaklarda, daha sonra ellerde ve kollarda başlar. Derin tendon refleksleri azalmıştır ya da alınmaz. Elektrofizyolojik incelemede aksonal hasara ait bulgular gözlenir. Çoğu tabloda alkolün kesilmesine rağmen irreversibldir. Tedavide alkolün kesilmesi ve beslenmenin düzenlenmesi yanısıra, parestezik bulgular için gerekiyorsa nöropatik ajanların eklenmesi önerilmektedir (8,9).

ENDÜSTRİYEL TOKSİNLER

Organik çözücüler

Özellikle plastik, boya, yapıştırıcı ve incelticiler, elektronik, kuru temizleme, makyaj malzemeleri, hijyen endüstrisi içinde çalışanlar veya ürünlere yoğun maruz kalanlarda nörotoksisite gelişebilmektedir. Akrilamid, karbon disülfid, terebentin, alil klorid, karbondisülfid, metilbromid, organoklorokinler, karbonmonoksit, heksan, organofosfatlar, tolven, trikloretilen, aseton, metilasetat, etilasetat, tetrakloroetilen bu kapsamda nörotoksik olduğu bilinen ajanlardır. Nörolojik bulgular başağrısından ensefalopatiye, nöropatiden miyopatiye, psikiyatrik bulgulardan deliryuma farklı spektrum gösterebilmektedir. Çoğu nörotoksik tablo spesifik bulgu göstermezken organofosfatlar akut tabloda kolinerjik kriz, Toluene nörotoksik özelliği en iyi bilinendir. N-hekzan maruziyetinde ise polinöropatiler gelişebilmektedir (1,2,10,11).

Toluen: Toluen çözücü bir solventtir ve inhalasyon yoluyla sinir sistemine ulaşır. Akut ve yüksek doz toluene maruziyette SSS depresyon ve narkoz etkisi ortaya çıkar. Kronik yüksek doz inhalasyonunda kognitif disfonksiyon, tremor, ataksi, parkinsonizm bulguları görülebilir (11,12).

Hekzokarbon çözücüler: Vernik ve boyama işlerinde çözücü olarak kullanılır. Direkt temas veya inhalasyon ile maruz kalınır. Kronik maruziyeti progressif sensorimotor polinöropati tablosuna yol açar. Bu nörotoksin periferik sinirin aksonunu hedef alır. Ortaya çıkan toksik polinöropati tablosu bazı vakalarda kısmen gerileyebilse de, bir kısım vakada kalıcı ağır sekelle seyretmektedir (11,13).

Ağır metaller

Kurşun

Kurşun otomotiv sanayide sıkça kullanılan ve nörotoksik etkileri bilinen bir metaldir. Direkt temas, inhalasyon ve kontamine gıda ve ürünleriyle intestina yoldan maruziyet ile toksik bulgular gelişebilir. Kurşun ve bileşenlerinin toksisitesi iyi bilindiğinden petrol, pil, silah üretimi, boya ve gıda sektöründe kullanımının kısıtlandırılmasıyla gelişmiş ülkelerde toksik tablo görülme sıklığı azalmıştır. Kurşun öncelikle kemik dokuda birikmektedir. Kurşun entoksikasyonunda; periferik yaymada hipokrom mikrositer anemi ve eritrositlerde bazofilik çizgilenme görülür. Akut toksik tabloda bile ensefalopati, şuur değişikliği, epileptik nöbetler, nöropati ve miyopati bulguları görülebilir. Kronik toksik tabloda; başağrısı, optik nörit, kişilik değişiklikleri, demans, rijidite, epileptik nöbet bulgularının yanısıra kurşun nöropatisi diye de adlandırılan ve bilateral radyal sinir nöropatisine bağlı düşük el ile seyreden toksik nöropati bulgusu izlenebilir. Elektrofizyolojik çalışmalarda sinir iletim hızlarında yavaşlama yol göstericidir. Tanıda; kurşunun 24 saatlik idrar ve kanda artmış düzeyleri gösterilmelidir. Kurşun maruziyetinin sonlandırılması, semptomatik tedavi ve penisilamin gibi şelasyon ajanlarının kontrollü uygulanmasıyla birkaç haftada toksik bulgularda gerileme gözlenir (1,2,14).

Civa

Civa floresan lambalarda, kağıt endüstrisinde ve amalgam dolgu yapımında sıkça kullanılmaktadır. Son yıllarda termometrelerdeki kullanımının kısıtlanmasıyla ülkemizde özellikle çocuk yaştaki akut toksikasyonlarda belirgin azalmaya olmuştur. Civanın letal dozu 500 miligramdır. Toksik dozu değişkendir. Su kaynaklarının kirliliği ve civa içeren balıkların ve deniz ürünlerinin yenmesiyle de toksik etkisine maruziyet bilinmektedir. Civanın akut toksik bulgularında ani gelişen görme kaybı, duysal yakınmalar, ataksi ve hatta koma gözlenebilir. Kronik dönemde nöropatiye yol açtığı bilinmektedir. Öte yandan ön boynuz hastalıklarından sorumlu tutulmuşsa da tam olarak bu ilişki ortaya konulamamıştır. Günümüzde dahi bazı ALS hastalarında amalgam dolguların çıkarılması civa maruziyetinin sonlandırılması görüşüne dayandırılmaktadır. Sıvı formu da bulunan civanın inhalasyon yolu ile alınmasında benzer nörolojik tabloların yanısıra bilişsel bozukluk, tremor, pareziler ve fasikülasyonlara yol açabilir (1,14,15).

Alüminyum

Alüminyum; pekçok endüstri ve sanayi içinde ve günlük hayatımızda mutfakta ürün saklama, pişirme ve koruma amaçlı sıkça kullanılmaktadır. Henüz alüminyumun sinir sistemi üzerindeki nörotoksitesisi net ortaya konmuş değildir. Oksidatif strese yol açtığı bilinen alüminyumun, nörodejeneratif hastalıklar ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (1,16,17).

Manganez

Eser miktarda vücudumuzda bulunan manganez hücresel düzeyde işlev gören mitokondriyal fonksiyonlarda etkin bir elementtir. Kimya ve endüstri sanayinde ve intravenöz uyuşturucu madde üretiminde kullanıldığı bilinmektedir. Maruziyeti gıdalarda düşük miktarda bulunduğundan intestinal ve inhalasyon yoluyla olmaktadır (1,16). Fizyopatolojisi net anlaşılmasa da hücresel düzeyde fazla miktarlarda oksidatif stresi arttırarak nörodejenerasyondan sorumlu tutulmaktadır. Deneysel çalışmalarda bazal ganglionlarda, özellikle globus pallidumda nöronal kayba yol açtığı gösterilmiştir. Beyinde astrosit yapısında yer alan manganez eksitoksik nöronal hasarın oluşmasına yol açar. Bazı genlerin varlığında manganezin nörotoksik etkisinin daha fazla olduğu gösterilmiştir. Nörotoksik tabloda psişik bulgular yanısıra duygudurum değişiklikleri ile birlikte ekstrapiramidal bulgular izlenir. Ekstrapiramidal bulguları olan olgularda patognomonik horozvari yürüyüş dikkat çeker. MR görüntülemesinde T1 sekanslarda bazal gangliya hiperintens görünüm izlenir. Ekstrapiramidal bulgular L-dopa tedavisine kısmen yanıt verir (16,18).

Arsenik

Endüstri, kimya, ilaç, madencilik ve elektronik sanayilerinde sıkça kullanılır. Maruziyeti intestinal ve inhalasyon yoluyla olabilmektedir. Su kaynaklarının endüstri atıklarıyla kirlenmesi, deniz ürünlerinin yenmesi, erimiş bakır ve kurşun bileşeni olan arsenik zehirlenmesinden sorumlu tutulmaktadır. Nörotoksik etkileri kronik maruziyetinde daha fazla gözlenir. Deri bulguları, tırnakta Mess çizgileri, psişik bulgular, ağırlıklı olarak duysal periferik sinirleri ile birlikte ağırlı polinöropati ve ağırlı kas spazmları izlenir. Erken dönemde dahi elektrofizyolojik inceleme ile polinöropati saptanabilir. Arka kordon hasarına bağlı derin duyu genellikle bozuktur. Duysal yakınmaların sıklığı, ağırlı paresteziler, asendan ilerleme bulguları nedeniyle akut inflamatuvar nöropatilerle karışabileceği gözönünde tutulmalıdır. Arsenik miyotoksik olduğundan kronik maruziyette aşırı yorgunluk ve distalde belirgin kas zaafı gözlenebilir. Nadiren bilişsel ve davranışsal bozukluklar ve koma görülebilir. Tanısı, kanda ve idrarda artmış arsenik düzeyi yanısıra saç, tırnak, pubis kıllarında birikmiş arsenik saptanması ile konulur. Elektrofizyolojik çalışmalarla, demiyelinizan bir poliradikülopati tespit edilebilir. Tedavide, arsenik maruziyetinin sonlanması, di-

merkapol ve penisilamin gibi şelasyon tedavileri kullanılır. Tedaviye erken başlanması miyotoksisite ve nöropati oluşumunu engelleyebileceğinden önemlidir (1,16,19).

Talyum

Böcek zehiri ve kıl dökücü olarak kullanılır. Çocuklarda toksik tablo daha kolay görülmektedir. Akut subakut gelişen periferik ve kraniyal nöropati, ağır olgularda ise konfüzyon ve komaya görülebilmektedir. Talyum maruziyetinde subakut dönemde alopesi sık görülür. Tedavide talyumun intestinal emilimi engelleyen prusya mavisi ve intravenöz potasyum klorid kullanılır (1,16,20).

Kalay

Lehim işçilerinde, boya üretiminde ve kalay levhalarda kullanılır. Kalayın koruyucu olarak kullanımı lizozomal fonksiyon bozukluğu ile toksik etki oluşturabilir. Limbik sisteme etkileri ile psikik, emosyonel, bilişsel ve uyku bozuklukları görülebilir. Etkin bir tedavisi bilinmemektedir (1,16,21).

Şimdiye kadar bahsedilen ağır metaller dışında krom, kadmiyum, kobalt, bakır, çinko, selenyum, nikel vb nörotoksik etkileri bilinmektedir. Mevcut toksik tablo nörotoksik tabloyla beraber hatta çoğu zaman ön planda görüldüğünden tek tek değinilmeyecektir. Tanıda maruziyeti şüphelenilen ağır metalin idrar, kan veya dokuda tespit edilebilmesi her zaman mümkün olmamakla beraber toksikasyon durumunda etkin şelasyon tedavileri mevcuttur.

Organofosfatlar /Pestisitler

Tarımla uğraşanlarda, plastik düzenleyicilerde, petrol ve ürünlerinin üretim ve kullanımında pestisit maruziyeti olabilmektedir. Pestisit maruziyeti ile Parkinson hastalığının riskinin arttığı bilinmektedir. Pestisitlerin toksik etkisi; mitokondriyal işlev bozukluğuna yol açmasına ve oksidatif stres arttırmasına bağlıdır. Deri, solunum ve intestinal yoldan toksisitesi gelişebilir. Organofosfat toksik doz maruziyeti diyare, terleme, miyozis, sık idrara gitme, hipersalivasyon, kas krampları, konfüzyon, polinöropati ve subakut ekstrapiramidal bozukluğa yol açabilir. Ölümcül nörotoksitesisi, kolinerjik krizdir. Şüphelenilmesi durumunda; intravenöz pralidoksim ve subkütan atropin kombine tedavide uygulanmalıdır. İyileşme birkaç günde başlar. Tanıda; serum paroksonaz düzeyinin ölçülmesi altın standarttır. Klinikte üst motor nöron bulguları, yanı sıra nöropati bulguları görülür. Nöropati sıklıkla iyi gidişlidir. Organofosfat zehirlenmelerinin meslek hastalığı kapsamında olduğu akıldaki tutulmalıdır (16,22).

Karbonmonoksit

Mortalitesi en yüksek nörotoksik hastalıktır. Maden işçilerinde, petrol ve ürünlerine maruz kalanlarda sık maruziyet bulguları görülür. Sağlıksız bacalarda evde özellikle soba ısınmalarında ağır toksik durum meydana gelebilir. Doku hipoksisi sonucu akut dönemde dahi ağır nörotoksik tablo gelişebilmektedir. Baş ağrısı, baş dönmesi, zihinsel dalgalanma ilk klinik bulgulardır. Yüksek dozda maruziyette ajitasyon, halüsinasyon gibi psikik bulgular, letarji, konfüzyon ve koma gibi şuur değişiklikleri, bilişsel bulgular, parkinsonizm ve nöbetler görülebilir. Tanıda, kan gazında karboksihemoglobin ve karbonmonoksit düzeyleri, yol gösterebilir. Hipoksi/anoksi gelişmesi durumunda beyinde globus pallidus ve serebral beyaz cevher etkilenmesi siktir. Kronik maruziyette aksonların kısmen korunduğu demiyelinizan bir patoloji olan karbonmonoksit lökoensefalopatisi denilen ensefalopatik durum görülebilmektedir. Tedavide en az 6 saat %100 oksijen ve bazı merkezlerde hiperbarik oksijen tedavisi uygulanmaktadır (1,16,23).

Karbon Disülfid

Leke çıkarıcılarda, vernik ve insektisitlerde, parfüm üretiminde, kauçuk sanayide ve selofan film üretiminde kullanılan bu ajan direkt, inhalasyon ve intestinal yolla bulaşır. Akut toksik tabloda şuur değişiklikleri, kronik toksik tabloda ise bellek ve bilişsel bozukluklar ve piramidal güçsüzlük ortaya çıkar. Nörotoksik etkileri irreversibl olabilen bu tablonun, günümüzde bilinen etkin bir tedavisi yoktur (16,24).

Siyanid

Yangın dumanına maruz kalma, siyanid içeren gıda ve ilaç maruziyeti ve kimyasal silahlar ile dramatik nörotoksik tablo gelişebilmektedir. Nazi tarafından savaş gazı olarak kullanılmış ve ağır nörotoksik tablolar ve toplu ölümler gözlenmiştir. Yüksek dozda sempatik etkiyle ani kardiyak arrest ile saniyeler içinde bilinç kaybı ve ölüm görülür (1,25).

Etilen oksit

Pandemi döneminde artan kullanımıyla nörotoksik potansiyeli yeniden gündeme gelmiştir. Tıbbi malzemelerin sterilizasyonu, sterilizan madde içeriğinde ve kimya endüstride kullanılır. Bir dönem baharat üretiminde kullanılmışsa da nörotoksitesisi farke dilince terkedilmiştir. Akut toksik tabloda reversibl ensefalopati, kronik maruziyette ise periferik nöropatiden sorumlu tutulmuştur (1,16,26).

Hava kirliliği

Pekçok nörotoksik elemente maruziyet, inhalasyon yoluyla olmaktadır. Su kaynakları yanı sıra soluduğumuz havada yer alan ağır metal ve toksik ürünlerin varlığı halk sağlığını tehdit eden boyutlara ulaşmıştır. Özellikle sanayi yerleşkesinde yaşayanlarda artan kanser vakalarından hava kirliliği sorumlu tutulmuşsa da netlik kazanmamıştır. Hava kirliliği, nörodejeneratif hastalıklar için bir risk faktörüdür (1,14,16).

KAYNAKLAR

1. Schofield K. The Metal Neurotoxins: An Important Role in Current Human Neural Epidemics? *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2017; 14, 1511.
2. Scassellati C, Bonvicini C, Benussi L, Ghidoni R, Squitti R. Neurodevelopmental disorders: metallomics studies for the identification of potential biomarkers associated to diagnosis and treatment. *J Trace Elem Med Biol* 2020;60:126499
3. Rocha A, Trujillo KA. Neurotoxicity of low-level lead exposure: History, mechanisms of action, and behavioral effects in humans and preclinical models. *NeuroToxicology*, 2019;73: 58-80.
4. Adams RD, Victor M, Ropper AH. Alcohol and alcoholism. *İçinde: Principles of Neurology*, 10th edition. Mc Graw Hill, New York, 2014: 1186-1199
5. Karimi S, Arabi A, Shahraki T. Alcohol and the Eye *J Ophthalmic Vis Res.* 2021;16(2): 260-270.
6. Koca T, Hilal A. Methyl alcohol (methanol) intoxication. *The Bulletin of Legal Medicine* 2020;25:128-138
7. Hillbom M, Saloheimo P, Fujioka S, et al. Diagnosis and management of Marchiafava-Bignami disease: a review of CT/MRI confirmed cases *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2014;85(2):168-73.
8. Peng MC, Chou WJ, Chen SS. Neurological problems in chronic alcoholics. 1991;7:404-412.
9. Kanwaljit Chopra, Vinod Tiwari. Alcoholic neuropathy: possible mechanisms and future treatment possibilities. *Br J Clin Pharmacol.* 2011;73:3348-362.
10. FD Dick. Solvent neurotoxicity. *Occup Environ Med.* 2006;63(3):221-226.
11. Naughton SX, Terry AV Jr. Neurotoxicity in acute and repeated organophosphate exposure. *Toxicology* 2018;408:101-112.
12. Ningrum DP, Tualeka AR, Juliana J et al. Correlation of Toluene Safe Duration (Hours/Day) and Glutathione Concentration, Malondial-

- dehyde and Neurotoxic Symptoms in Osowilangun Shoe Home Industry Workers. *Indian Journal of Forensic Medicine & Toxicology* 2020; 14(4):868-874.
13. Puri V, Gupta AD, Chaudhry N, Saran RK. Reversible cerebral and brain stem dysfunction in n: Hexane neuropathy. *Ann Indian Acad Neurol* 2015; 18(4): 464-467.
 14. Pohanish RP. *Sittig's Handbook of Toxic and Hazardous Chemicals and Carcinogens*. 6th ed. USA: Elsevier; 2012:1752-4.
 15. Llop S, Ballester F, Broberg K. Effect of Gene-Mercury Interactions on Mercury Toxicokinetics and Neurotoxicity. *Curr Envir Health Rpt*. 2015;2:179-194.
 16. Monat-Descamps C, Deschamps F. Nervous system disorders induced by occupational and environmental toxic exposure. *Open J of Prevent Med*. 2012; 3:272-8.
 17. Krewski, D.; Yokel, R.A.; Nieboer, E.; Borchelt, D.; Cohen, J.; Harry, J.; Kacew, S.; Lindsay, J.; Mahfouz, A.M.; Rondeau, V. Human health risk assessment for aluminum, aluminum oxide and aluminum hydroxide. *J. Toxicol. Environ. Health B* 2007, 10, 1-269.
 18. Balachandran RC, Mukhopadhyay S, McBride D, et al. Brain manganese and the balance between essential roles and neurotoxicity *J Biol Chem* 2020;295:6312-6329.
 19. Mochizuki H. Arsenic neurotoxicity in humans. *Int J Mol Sci* 2019;11;20:3418.
 20. AMZ Martha , OR Laura, A Michael , GA Sonia , S. Abel. Thallium Neurotoxicity, *Handbook of Neurotoxicity*, 2021:1-27.
 21. Alves, R. I. S., Sampaio, C. F., Nadal, M., Schuhmacher, M., Domingo, J. L., & Segura-Muñoz, S. I. Metal Concentrations in surface water and sediments from Pardo River, Brazil: Human health risks. *Environmental Research*, 2014:133, 149-155.
 22. Rohlman SD, Olson RJ, Ismail AA, Bonner MR, Rasoul GA, Hendy O. Identifying and preventing the neurotoxic effects of pesticides. *Advances in Neurotoxicology*. 2022; (7): 203-55.
 23. İncekaya Y, Feyizi H, Bayraktar S, et al. Carbon monoxide poisoning and hyperbaric oxygen therapy. *Eur Arc Med Res* 2017;33:114-118.
 24. Joe H. Health Behavior and Health Condition of Patients Exposed to Carbon Disulfide according to Exposure Level. *Soonchunhyang Med Sci* 2020; 26(2): 53-61.
 25. Ishaku AA, Mabrouk M, Mohammed A, Tanko Y, Umar AH. Modulatory role of vitamins A and E on memory and motor functions of cyanide induced neurotoxicity in adult swiss mice. *Niger. J. Physiol. Sci*. 2018;33:183-188.
 26. Lin B, Wang C, Lu N, L, Jiang B. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome with cerebral infarction caused by acute high-level vapor exposure of ethylene oxide: a case report. *BMC Neuro* 2021;21:391-396.



Sistemik Hastalıkların Nörolojik Komplikasyonları

Doç. Dr. Özlem Ethemoglu

Sistemik hastalıklar, sinir sistemini yüksek metabolizma hızı, birim doku başına gösterdiği yüksek oksijen ve glikoz ihtiyacı ile diğer organ sistemlerine göre daha erken ve daha ağır etkilemektedir. Nörolojik problemler genellikle altta yatan sistemik hastalıkla ilişkili ortaya çıkar ve hatta henüz teşhis edilmemiş bir tıbbi durumun semptomu olabilir. Sonuç olarak, nörologların, nörolojik bir belirtinin altta yatan sistemik bir bozukluğa işaret edebileceğinin farkında olmaları gerekir (1,2)

KARDİOVASKÜLER HASTALIKLAR

Kalp hastalığı olan hastalarda nörolojik komplikasyonlar önemli bir morbidite nedenidir. Kardiyojenik emboli, kalp hastalığı veya cerrahi tedavisinden kaynaklanabilir ve kardiyak disfonksiyon, iskemiyin ciddiyetine ve süresine bağlı olarak, senkop, inme, anoksik ensefalopati veya ölüme yol açan global serebral hipoperfüzyona neden olabilir (3).

Kardiyoembolizm

Kalp hastalıklarında en sık görülen nörolojik komplikasyon inmedir. Tüm inmelerin yaklaşık %20 ila %30'u kardiyoemboliktir (1,2). Emboli, perfüzyonu aniden bloke eder, böylece semptomların başlangıcı ani olur ve başlangıçta genellikle maksimum düzeyde olur. Trombozdan farklı olarak, kaynak kalp (örn. sol atriyal apendiks veya sol ventriküler trombus) veya aort olduğunda, farklı vasküler bölgelerdeki birden fazla bölge etkilenebilir. (4,5). Atrial fibrilasyon (AF), paroksizmal atrial fibrilasyon, atrial flutter, sol atriyal trombus, yakın zamanda miyokard enfarktüsü (MI) (<4 hafta) geçirmiş olmak, mekanik kalp kapağı, infektif endokardit (İE), atriyal miksoma, ejeksiyon fraksiyonunun (EF) <%28'in altında olduğu kronik MI, dilate kardiyomyopati inmeye neden olan yüksek riskli kardiyak emboli kaynaklarıdır (6).

Nonvalvüler AF, kardiyoembolik inme için ana risk faktörüdür. AF inme riskini 5 kat artırırken, AF'ye eşlik eden romatizmal kapak hastalığı olduğu durumunda bu risk 17 kat artmaktadır. Ancak AF'yi tespit etmek zor olabilir. AF sıklıkla paroksizmal olduğundan ve hastalar genellikle asemptomatik olduğundan, AF'yi teşhis etmek için sıklıkla kardiyak monitörizasyon gereklidir. Ancak konvansiyonel kardiyak monitörizasyon (örn. EKG, 24 saatlik veya 48 saatlik Holter monitörü) bile yeterli olmayabilir (7,8). Kriptojenik iskemik inme veya geçici iskemik atak (GIA) geçiren hastalarda birkaç hafta (örneğin 30 gün) boyunca ambulatuar kardiyak monitörizasyon önerilmektedir. Atriyal fibrilasyonu saptanan hastalar için warfarin ilk tercih edilecek ilaçtır. Non valvuler AF'si olan hastalarda yeni nesil oral antikoagülanlar kullanılabilir (6).

Akut Miyokard Enfarktüsü

Akut MI'nin embolik inme ile komplike olabileceği iyi bilinmektedir. Kalp yetmezliği veya AF gibi bir arada bulunan faktörler, inme riskini artırır. Katkıda bulunan faktörler arasında bir etkileşim vardır. Örneğin, sol ventrikül sistolik işlevindeki bozulma, sol atriyal işlevde bozulmaya, sol atriyal apendiks trombus oluşumuyla ilişkili sol atriyum dolumunun gelişmesine ve ardından AF gelişimine neden olabilir. Miyokardın apikal, anterolateral segmentlerini içerisine alan miyokard enfarktüsü ya da geniş bir miyokard segmentinin etkilenmesi durumunda emboli riski artmaktadır (1,6).

Sol ventrikül (SV) trombusu olan veya bu komplikasyon gelişme riski yüksek olan hastalar en az üç ay süreyle antikoagülasyon almalıdır. Sol ventrikül trombusu gelişme riski yüksek olan hastalar, anterior ST elevasyonlu MI, sol anterior desendan koroner arter enfarktüsü, SV ejeksiyon fraksiyonu <%30 olarak tanımlanan büyük enfarktüsler ve daha yaygın enfarktüs/sistolik disfonksiyonu olan hastalardır. Akut MI+ inme sonrası antiagregan tedavi öncesi oral antikoagülan verilmesi artmış emboli riski nedeniyle uygun olacaktır. (6,9)

İnfektif Endokardit

Endokardit, kalbin iç tabakası ve kapakçıkların yüzeyi olan endokardın iltihaplanmasıdır. İnfektif veya noninfektif olarak sınıflandırılabilir. İnfektif endokardit, bakteriyel bir enfeksiyondan veya daha az sıklıkla bir mantar enfeksiyonundan kaynaklanır. Hastaların %15 ila %47'si nörolojik komplikasyonlar geliştirecektir. İnme en sık görülen nörolojik komplikasyondur. Hastaların %16 ila %19'unda inme aynı zamanda İE'nin ilk başvuru semptomu olabilir (10).

İnfektif endokarditin neden olduğu inmelerin çoğu iskemiktir, ancak subaraknoid ve intraserebral kanamalar da meydana gelebilir. Kanamalar septik endarterite, iskemik enfarktüsün hemorajik transformasyonuna veya mikotik anevrizmanın yırtılmasına sekonder olabilir. Mikotik anevrizmaların, serebral arterlerin vasa vasorumuna septik embolizasyon sonucu geliştiğine inanılmaktadır (10,11).

İnme infektif endokarditin tek olası nörolojik komplikasyonu değildir. Septik emboli ayrıca merkezi sinir sisteminin doğrudan enfeksiyonuna neden olarak meningoensefalit, serebrit veya apse oluşumuna neden olabilir. İnfektif endokarditin diğer daha az yaygın nörolojik komplikasyonları arasında miyeloradikülit, omurilik enfarktüsü, diskit, osteomyelit, kranial nöropati ve mononöropati multiplaks yer alır (6).

Nörolojik komplikasyon riski, uygun antibiyotik tedavisine başlandıktan sonraki 1 hafta içinde dramatik olarak azalır (10). İnfektif endokardit için ne antiplatelet ne de antikoagülan ilaç tedavisi önerilmemektedir (10,12). İnfektif endokarditli bir hastada felç veya kanama varsa, kanıtlar antikoagülasyonun en az 2 hafta beklenilmesi gerektiğini düşündürmektedir (13). Günümüzde daha sık olarak bakteriyel olmayan trombotik endokardit olarak adlandırılan enfektif olmayan endokardit, trombositler ve fibrin kümelerinden oluşan steril kapak vejetasyonları ile karakterizedir (6,10). İnfektif olmayan endokardit, enfektif endokarditten kaynaklanabilecek nörolojik komplikasyonların çoğuna neden olmaz. İskemik inme ana komplikasyondur. İnfektif olmayan endokardit de (İE'den farklı olarak) inmenin önlenmesi için antikoagülasyon önerilir (10).

Embolik inme şüphesi olan tüm hastalarda ekokardiyogram yapılmalıdır. Bir emboli kaynağı belirlemek için ilk görüntüleme testi olarak transtorasik ekokardiyografi (TTE) ve transözofageal ekokardiyografi (TEE) arasındaki seçim, vaka bazında bireyselleştirilmelidir. Çoğu hastada, TEE daha yüksek kaliteli görüntüler verir ve TTE'den daha fazla duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir. Daha az invaziv olduğundan ve çoğu kurumda kolayca bulunabildiğinden ve sol ventrikül trombusu, mitral kapak ve ventrikül bozuklukları gibi bazı durumların daha iyi görülmesi nedeniyle TTE genellikle

tercih edilen ilk test olarak mantıklıdır. TTE ile kardiyak etyoloji netleştirilemezse atriyum, atriyal septal bölge ve aortu incelemek için sıklıkla bir TEE yapılır. TEE, belirgin çıkan aort aterosklerotik hastalığını dışlamak, patent foramen ovale (PFO) veya atriyal septal anevrizma tanısı koymak için en iyi testtir (14,15).

Senkop-Kardiyak Arrest

Kalp debisindeki azalmaya bağlı olarak serebral perfüzyonun azalması ve geçici serebral iskemisi gelişmesi sonrası gelişen bilinç kaybıdır. Senkopun olası kardiyak ilişkili nedenleri arasında atriyal miksoma, aort darlığı, kardiyak asistol, hasta sinüs sendromu, ventriküler flutter/fibrilasyon, ciddi derecede bozulmuş kardiyak EF ve kardiyogenik serebral emboli yer almaktadır. Duyarlı kişilerde duygusal heyecan, aşırı efor, aşırı ısıya maruz kalma veya şiddetli ağrı gibi aktiviteler nörokardiyogenik senkopu tetikleyebilir. Pre-senkop semptomları olarak, sersemlik, güçsüzlük hissi, anksiyete, terleme, başdönmesi, baş ağrısı ve görme bozukluğu görülebilir (16). Senkop sırasında bilinç bulanıklığına geçici olarak kas tonusunda azalma eşlik eder. İskemi uzun sürerse kas tonusunda artış ve ritmik olmayan miyokloni benzer sızramalar görülebilir. Nadirde olsa idrar kaçırmaya eşlik edebilir. Bu tablo nöbet ile karıştırılmamalıdır. Senkop sonrası konfüzyon genellikle kısa sürelidir (<30 sn). Özellikle dil ısırma senkopta beklenen bir bulgu değildir (1,6). Aile öyküsü ve muayene dahil dikkatli bir değerlendirme dışında, standart bir 12 derivasyonlu EKG, ekokardiyografi, 24 saatlik ritim holter ve gerektiği durumlarda daha uzun süreli izlem yapılmalıdır. Vücut pozisyonundaki ani değişimle ilişkili olarak semptomların çoğalması durumunda hipotansiyon veya bradikardiye değerlendirmek için tilt-table testi en güvenilir test olarak görülmektedir (16,17).

Beyin, kardiyak debinin %15-20'sini almaktadır. Asistoli halinde geri dönüşümsüz anoksik beyin hasarı gelişebilir. Hasarın ne kadar kötü olacağı iskeminin süresi ile doğru orantılı olarak artmaktadır. Kısa süreli asistol (<5 dakika süreli) geçici bilinç kaybına ve bilişsel işlevde bozulmaya neden olur. Serebral gri madde, beyaz maddeden ve serebral korteks beyin sapından daha öncelikle etkilenir. Yine sınır sulama alanları (watershad) iskemiyeye daha duyarlıdır. Uzun süren kardiyak arrest sonrasında koma veya bitkisel hayat görülebilir. Kardiyak arrest sonrası hızla başlatılan terapötik hipotermi nörolojik prognozda olumlu etkisi bildirilmiştir. Yetmiş ikinci saatte motor iyileşmenin ekstansör postürden daha iyi olmaması, koma süresinin uzaması ve beyin sapı reflekslerinin alınmaması kötü prognozun belirtileridir (1,3).

Hipertansiyon

Sistemik hipertansiyon, nörolojik patoloji için en yaygın, en kolay teşhis edilen ve en geri döndürülebilir risk faktörlerinden biridir. Yaklaşık 150 mmHg ortalama arter basıncının üzerindeki akut şiddetli hipertansiyon, beynin otoregülatuar kapasitesini aşar ve hipertansif ensefalopatiye yol açan artan serebral kan akışına neden olur. Hipertansif ensefalopati, genellikle şiddetli baş ağrısı ile kendini gösterir. Bulantı-kusma, görme bozukluğu, bilinç değişikliği ve ardından nöbet ve koma gözlenir.

Hipertansiyonun patolojik etkileri inme riskini üç ila beş kat artırır. Hipertansiyon, serebral küçük damar hastalığı, beyaz cevher hastalığı (lökoaraiosis), serebral mikro kanamalar, serebral atrofi, amiloid plak birikimi ve nörofibriler yumaklar dahil olmak üzere çok faktörlü mekanizmalar yoluyla bilişsel bozukluk ve buna için bir risk faktörüdür (18).

Kardiyak Cerrahi

Kardiyak cerrahi sonrası görülen en sık nörolojik komplikasyonlar inme, ensefalopati ve periferik nöropatilerdir (19,20). Kardiyak operasyonlara bağlı inme insidansı, hasta popülasyonlarına ve spesifik prosedürlere bağlı olarak farklı serilerde %0,4 ila 14 ara-

sında değişmektedir. Kalp cerrahisi sırasında gerçekleştirilen prosedürlerin türü inme insidansını etkileyebilir. Koroner arter bypass greft cerrahisinde %1.4, kapak tamirinde %1.3-2.3 inme geçirme riski görülmektedir.(19,21,22)

SOLUNUM SİSTEMİ HASTALIKLARI

Hiperkapni ve Hipoksi

Hiperkapninin nörolojik semptomları, hiperkapninin başlama hızına, süresine ve ciddiyetine bağlıdır (23). Dikkatsizlik, hafıza bozuklukları, konfüzyon, letarji, asteriks, tremor, baş ağrısı, papilödem ve nöbetler görülebilir. Bu semptomlar serebral ödem ve artan kafa içi basıncının bir sonucu olarak ortaya çıkar (24). Kanda karbondioksitin artması ve arteriyel pH'nin düşmesine ve bunun sonucunda gelişen serebrovasküler dilatasyon beyin ödeme neden olmaktadır. Serebrovasküler dilatasyon, artan vasküler geçirgenlik ile birlikte serebral kan akışını artırır ve vazojenik ödem ve kafa içi basıncında artma ile sonuçlanır. Hiperkapninin sıklıkla görüldüğü durumlardan biri kronik obstruktif akciğer hastalığıdır (25,26).

Hipoksi sıklıkla hiperkapni ile birlikte bulunur; ancak, bağımsız olarak da ortaya çıkabilir. Hiperkapnide olduğu gibi, hipoksinin hem başlangıç hızı hem de şiddeti, çoğu hiperkapnide görülenlerle örtüşen, dikkat azalması, uyuşukluk ve baş ağrıları gibi nörolojik semptomların gelişimini etkileyecektir. Hipoksi ayrıca baş dönmesine neden olabilir (23).

Hiperventilasyon sonucu gelişen hipokapni, periferde doku larca kullanılabilir oksijen oranını azaltır ve iyonize kalsiyum dengesini değiştirir. Serebral vazokonstriksiyona yol açar. Böylelikle, hastalarda, baş dönmesi-sersemlik hissi, paresteziler, görme bozuklukları, başağrısı, çarpıntı, kas krampları ve karpopedal spazm gelişebilir (1).

HEMATOLOJİK HASTALIKLAR

Kan ve pıhtılaşma bozuklukları, inme ve GI'nın yaygın olmayan birincil nedenidir, ancak 45 yaşından küçük hastalarda, pıhtılaşma bozukluğu öyküsü olan hastalarda ve kriptojenik inme öyküsü olan hastalarda düşünülmelidir (27,28). Arteriyel serebral enfarktüs ile ilişkili kan bozuklukları; orak hücreli anemi, polisitemi vera, heparin tedavisi kaynaklı trombositopeni, edinsel ve konjenital ptein C veya S eksikliği, protrombin gen mutasyonu, esansiyel trombositopeni, faktör V Leiden (aktif protein C'ye direnç), antitrombin III eksikliği, antifosfolipid sendromu, hiperhomosisteinemi ve trombotik trombositopenik purpura (TTP) içermektedir. Faktör V Leiden mutasyonu ve protrombin 20210 mutasyonları, arteriyel trombozdan çok venöz trombozla ilişkilidir. Paradoksal emboli ile derin ven trombozu veya serebral ven trombozu ile sonuçlanabilir(1,27).

Hematolojik malignitelerden Non-Hodgkin lenfomanın en sık görülen nörolojik komplikasyonu leptomeningeal metastazlardır. Hastalar tek veya multipl kraniyal nöropatilerle başvurabilir. Mental durum değişikliği, baş ağrıları, yürüme güçlüğü, radiküler ağrı, sırt ağrısı, fokal güçsüzlük ve nöbetler gözlenebilir. Bazen fokal defisit neden olan hem beyin hem de leptomeningeal metastazlarla seyreden beyin metastazları görülebilir. Non-Hodgkin lenfoma tarafından periferik sinirlerin, sinir köklerinin, pleksusun veya kraniyal sinirlerin doğrudan infiltrasyonu olan nörolenformatoz gibi intramedüller omurilik hastalığı nadir olsa da görülebilir. Paraspinal lezyonlara bağlı spinal bası veya lenfomatöz bir kitle tarafından doğrudan bası veya infiltrasyondan kaynaklanan pleksopatiler oluşabilir (29).

Hematolojik malignitelerde, leptomeningeal metastazın tanısında BOS analizi önemli rol oynar.

BOS analizinde yüksek açılış basıncı, hücre sayısı ve proteinin yanı sıra düşük glikoz seviyeleri görülebilir. BOS flow sitometrisi, BOS sitolojisinden daha yüksek bir duyarlılığa sahiptir ve lenfositlerin immünofenotipi hakkında bilgi sağlar (29).

Hodgkin Lenfoma'nın %0,2 ila %0,5'lik bir insidans ile SSS tutulumu nadirdir (30). Hodgkin lenfomada direkt MSS invazyonundan daha sık, dolaylı nörolojik komplikasyonlar (paraneoplastik/immün komplikasyonlar) görülebilir. Akut lösemilerde, tipik olarak nükste ortaya çıkan yüksek bir leptomeningeal metastaz insidansına sahiptir. Akut lenfoblastik lösemili yetişkinlerin yaklaşık %5 ila %15'inde leptomeningeal metastaz gelişir (31).

Kloroma, sıklıkla kafatasında veya omurgada meydana gelen, en yaygın olarak akut miyeloid lösemi ile ilişkili olgunlaşmamış miyeloid hücrelerin nadir bir ekstramedüller tümörüdür. Kloromada görülen nörolojik semptomlar, tek veya multipl kompresyon nöropatileri, bel ağrısı ve kord kompresyonu gibi beyin, sinirler veya omurluğun basısı ile ilgilidir. Kloromalar radyosensitif tümörlerdir ve radyasyon tedavisi, önemli bir toksite olmaksızın mükemmel lokal hastalık kontrolü ve semptomların hafifletilmesi ile sonuçlanır (32). İntrakraniyal kanama, akut lösemilerde yüksek mortalite oranı (%20) ile sık görülen bir nörolojik komplikasyondur. Lösemik hücre infiltrasyonu venöz sinüs tromboza ve buna bağlı hemorajik enfarktüsler neden olabilir (29).

ENDOKRİN HASTALIKLARI

Tiroid Hastalıkları

Hem hipotiroidizm hem de hipertiroidizm (tirotoksikoz), bilişsel işlev bozukluğundan kas güçsüzlüğüne kadar önemli ve yaygın klinik sorunlara neden olabilir (33). Nörolojik komplikasyonlar, doğası gereği sinsi (haftalar ila aylar arasında ilerleyen) veya tiroid fırtınası veya miksödem koması sırasında olduğu gibi acil yoğun bakım gerektiren akut bir tabloyla başvurabilir. Tiroid anormallikleri basit kan testleri ile büyük ölçüde tanımlanabilir ve sınıflandırılabilir (34,35).

Hipotiroidizm

Hipotiroidizmde soğuk intoleransı, iştahsızlık, kilo alımı, yorgunluk, kabızlık, kuru cilt, menstrüel düzensizlikler, miksödem ve libido kaybı görülebilir ve fizik muayenede bradikardi, kuru kaba cilt, kırılabilir tırnaklar, periferik ödem, yaygın alopesi, gastroparezi ve libido kaybı görülebilir (36). Nörolojik bozukluk olarak depresyon ve paranoya gibi nöropsikiyatrik değişikliklerin yanı sıra apati, konsantrasyon güçlüğü, görsel-uzaysal beceriler ve hafızada minimal ila şiddetli eksiklikler dahil olmak üzere çeşitli bilişsel bozulmalar görülür (37). Şiddetli tedavi edilmemiş hipotiroidizmin neden olduğu miksödem komasında, komaya ek olarak status epileptikusunda görülebildiği nöbetler olabilir (38). Hashimoto ensefalopatisi, anti-tiroid antikörlerin eşlik ettiği ve santral sinir sistemi (SSS) işlev bozukluğunun diğer belirtisi ve semptomlarının (nöbet, ataksi, miyoklonus, inme) görüldüğü bir klinik sendromdur. BOS'da hücre görülmeden protein artışı, EEG'de diffüz yavaşlama vardır. Genellikle steroid tedavisine iyi yanıt vermektedir. Serebellar (ağırlıklı olarak yürüyüş) ataksi, özellikle otoimmün aracılı hipotiroidi (Hashimoto hastalığı) hastalarında ortaya çıkan bir klinik özellik olabilir. Serebellar ataksi hipotiroidizmin birçok formunda geri dönüşümlü olabilirken, otoimmün hipotiroid hastalığı olan bazı hastalarda tiroksin replasman tedavisine rağmen düzelmeyen geri dönüşümsüz serebellar dejenerasyon bildirilmiştir (39,40). Bu vakalarda Beyin MGR'de vermiş ve diğer yapıların atrofi ile birlikte serebellar dejenerasyon görülebilir.

Hipotiroidizme bağlı nöromusküler komplikasyonlar oldukça yaygındır. Proksimal kas güçsüzlüğü ve sensorimotor aksonal nöropati ve karpal tünel sendromu (sıklıkla bilateral) görülebilir. Hipotiroid miyopati sıklıkla yüksek serum CK seviyeleri ile ilişkilidir,

Bazen statinlere bağlı miyopati gibi diğer miyopati biçimlerini taklit eder ve EMG testi miyopatik deşarjları gösterebilir (41,42).

Hipertiroidizm

Hipertiroidizmin sık görülen sistemik semptomları, ısı intoleransı, terleme, menstrüel düzensizlikler, oftalmolojik (egzoftalmi, diplopi veya oftalmopleji), kardiyovasküler (taşikardi/çarpıntı, atriyal fibrilasyon) ve gastrointestinal (ishal, bulantı/kusma, karın ağrısı) bulgularıdır. Fizik muayene bulgusu olarak nemli cilt, palmar eritem, kaşıntı, yaygın pigmentasyon ve alopesi görülür. Tirotoksikoza bağlı nörolojik bozukluk olarak nöropsikiyatrik ve bilişsel bozukluk, hareket bozuklukları, nöromusküler bozukluk ve nadiren nöbetler görülür (43,44). Tirotoksikoz ile ilişkili tipik nöropsikiyatrik bozukluklar arasında anksiyete, huzursuzluk, duygusal değişkenlik, konsantrasyon güçlüğü, uykusuzluk, depresyon ve psikoz bulunur. Daha genç hastalar anksiyete ve hiperaktivite ile ortaya çıkma eğilimi gösterirken, yaşlı hastalar bilişsel semptomlar, apati, depresyon veya uyuşukluk ile ortaya çıkabilir. Tirotoksik hastalarda hareket bozuklukları sıklıkla görülür. En yaygın olarak %60 ila %80'inde görülen tremordur. Tremor tipik olarak postural tremordur. En sık ellerde görülür, ancak baş, yüz yapıları, gövde ve bacaklar gibi vücudun diğer çeşitli kısımlarını da etkileyebilir (40). Adrenerjik aşırı uyarımın tremorun bir nedeni olduğu düşünülmektedir ve bu nedenle beta blokerler sıklıkla dramatik iyileşmeye yol açar. Koreoatetoz çok daha nadir görülen bir bulgudur ve çoğunlukla 40 yaşın altındaki hastalarda görülür. Hem tremor hem de koreoatetoz, hastalar ötiroid hale geldiğinde düzelir (45).

Kas zayıflığı öncelikle proksimaldir, yaygınlığı ve şiddeti hipertiroidizmin süresiyle ilişkilidir. Uzun süreli hipertiroidi hastalarında kas kütlelerinde sinsi fakat önemli bir kayıp olabilir (44). Distal kaslar daha az etkilenir ancak hastalığın ilerleyen dönemlerinde tutulabilir. Tirotoksik miyopati de, rabdomiyoliz veya inflamatuvar miyopati mevcut değilse, genellikle normal serum CK seviyeleri görülmektedir. Hipertiroid miyopatide, subakut olarak hafif ila orta derecede güçsüzlük gelişir ve kas kaybı olmaz. Refleksler ve elektromiyogram (EMG) normaldir ve serum CK düzeylerinde yükselme olmaz (43,44).

Tirotoksik periyodik paralizi, esas olarak Doğu Asya kökenli erkek hastaları ve nadiren beyaz hastaları etkileyen tirotoksikozun nispeten nadir fakat iyi bilinen bir komplikasyonudur (46,47). Hafif proksimal zayıflıktan tam flask paralizeye kadar değişen sık sık geçici (birkaç saatten 72 saate kadar süren) güçsüzlük atakları görülür. Ataklar genellikle sabahın erken saatlerinde meydana gelir ve öncesinde bol karbonhidratlı bir yemek, ağır alkol alımı veya yorucu egzersiz sonrası dinlenme döneminde görülür (46). Atak sırasında tipik olarak 1.1 mmol/L ila 3.4 mmol/L arasında değişen serum potasyum seviyeleri ile hipokalemi ve hipofosfatemi saptanır ve ataklar potasyum takviyesi ile düzelir (46-48). Miyastenia gravis ve otoimmün tiroid hastalığı arasındaki ilişki uzun zamandır bilinmektedir ve miyastenia gravis hastalarında Graves hastalığı prevalansının %7 ve Hashimoto tiroidit prevalansının %3 olduğu tahmin edilmektedir. Hem tirotoksikoz hem de hipotiroidizm miyasteni semptomlarını şiddetlendirebilir, bu da bu hastalarda tiroid hastalığının kontrol edilmesinin genel nöromusküler durumlarını iyileştirebileceğini düşündürür (44). Nadiren görülen tirotoksik nöropati, klasik olarak simetrik güçsüzlük (genellikle alt ekstremiteler üst ekstremitelerden daha fazla etkilenir, hem proksimal hem de distal kasları içerir), tendon reflekslerinde azalma görülür. Nadiren nöbetler görülebilir. Ayrıca, inme için risk faktörleri olan atriyal fibrilasyon veya hiperkoagülasyon gelişme riskinde artışa yol açabilir (49).

Diyabetes Mellitus

Diyabetes mellitus, hem periferik hem de merkezi sinir sistemini etkileyen bir hastalıktır (1). Diyabetin en sık görülen ciddi

komplikasyonu periferik nöropatidir. Diyabetik polinöropatinin en sık görülen formu kronik, distal (uzunluğa bağımlı) simetrik polinöropatidir ve diyabetik polinöropatisi olan hastaların %75'inde görülmektedir. İnce lif nöropatisi, otonomik nöropati, 3.kraniyal sinir en sık etkilenmek üzere kraniyal nöropatiler, trunkal nöropati, alt ekstremitelerde proksimal diyabetik nöropati ve periferik sinirlerin asimetrik tutulumuna bağlı mononöritis multipleks görülebilmektedir. Glisemik kontrol en önemli önleyici yaklaşımdır (50).

Radikülopleksus nöropatisi, diyabetik amiyotrofi, Bruns-Garland sendromu veya proksimal diyabetik nöropati olarak da bilinen diyabetik lumbosakral pleksopati (DLSP) daha az yaygındır (51,52). Nadiren, diyabetik olmayanlar hastalarda da yüksek doz kortikosteroid tedavisi sonrası benzer bir sendrom gelişebilir (53). DLSP sıklıkla önemli kilo kaybı veya kaşeksi ile ilişkilidir. Diyabetin erken evrelerinde veya tip II diyabetli hastalarda insülin tedavisini takiben ortaya çıkabilir. Genellikle asimetriktir ve uylukta derin sıkcık veya yanıcı bir ağrı şikayeti ile görülür. Bazı hastalar yürümez hale gelir. DLSP'nin varyasyonları arasında simetrik tutulum, düşük ayak veya generalize DPN'nin belirgin şekilde kötüleşmesi yer alır (50).

Hiperglisemi

Hiperglisemik krizler, farklı klinik yönetim gerektiren ve farklı klinik durumlar olan diyabetik ketoasidoz (DKA) veya hiperglisemik hiperosmolar koma (HHK) olarak sınıflandırılabilir (54). DKA, kontrolsüz hiperglisemi, metabolik asidoz ve toplam vücut keton konsantrasyonunda artış ile karakterizedir. Hiperglisemik hiperosmolar komada, belirgin ketoasidoz yokluğunda şiddetli hiperglisemi, hiperosmolarite ve dehidratasyon görülür (55). Hiperglisemik hiperosmolar koma en sık tip 2 diyabetli yaşlı hastalarda görülür, ancak daha genç hastalarda ve tip 1 diyabetli hastalarda da görülebilir (54,56).

Muayenede hastalarda cilt turgorunda azalma, taşikardi, hipotansiyon ve kussmaul solunumu (DKA'da metabolik asidoz ile ilişkili derin ve zor nefes alma) olabilir (55,57). Belirgin uyuşukluk ve koma ve şiddetli mental durum değişikliği daha yaygın olarak HHK görülür ve hiperosmolarite ile ilişkilidir (55). Ayrıca, HHK'da epilepsia parsiyelis continua dahil nöbetler ve hemikore, hemibalismus gibi fokal nörolojik belirtilerde bildirilmiştir (58,59).

DKA'nın dikkate değer bir nörolojik komplikasyonu serebral ödemdir. Özellikle yeni tanı konmuş diabetes mellituslu çocuklarda tüm DKA ataklarının %0,7 ila %1,0'ında görülür, ancak nadiren 20 yaşın altındaki genç erişkinlerde de görülür (60). Baş ağrısı, serebral ödemin en erken semptomlarından biridir ve ardından uyuşukluk, nöbetler, pupiller değişiklikler, papilödem, bradikardi, kan basıncında yükselme ve solunum sıkıntısı dahil hızla bir kötüleşme görülür (55,57). Nörolojik semptomlar ortaya çıktığında ölüm oranı son derece yüksektir. Serebral ödemi önlemek için aşırı hidrasyondan ve plazma ozmolaritesinin ve kan glukoz seviyelerinin hızlı düşüşünden kaçınılmalıdır (55,60).

Hipoglisemi

Akut hipoglisemide, en yaygın olarak otonomik ve nörolojik semptomlar görülür. Hastalarda başlangıçta terleme, anksiyete, mide bulantısı ve çarpıntı gibi otonomik semptomlar ve ardından nörolojik semptomlar olma eğilimindedir (61). İlk nörolojik semptomlar arasında uyuşukluk, yorgunluk, görme değişiklikleri ve tedavi edilmediği takdirde nöbetlere ve komaya yol açabilen bilişsel değişiklikler (örn. düzensiz ve mantıksız davranış) yer alabilir (61,62). Nadiren hipoglisemi fokal nörolojik semptomlara neden olabilir ve hem klinik olarak hem de beyin MRG'sinde inmeyi taklit edebilir (53,60,63).

BAĞ DOKUSU HASTALIKLARI VE VASKÜLİTLER

Sistemik Lupus Eritematozus

Çalışmalar sistemik lupus eritematozus (SLE) hastalarının yaklaşık üçte biri ile yarısında nörolojik veya nöropsikiyatrik semptomatoloji görüldüğünü bildirmektedir (64-67). Nöropsikiyatrik olaylar SLE tanısı konulmadan önce görülebilir, onunla birlikte ortaya çıkabilir veya tanıyı takip edebilir. Nöropsikiyatrik SLE'nin (NPSLE) çoğu fenotipik belirtisi için, nörolojik tanıyı SLE'ye bağlayacak kadar spesifik hiçbir biyobelirteç veya tanı testi yoktur. NPSLE teşhisi neredeyse her zaman diğer nedenlerin kesin olarak dışlanmasını gerektirir (67).

İnme, SLE'li hastaların %19'u kadarında bildirilmiştir ve hastalıkla gözlenen erken mortaliteye katkıda bulunur (68-70). SLE'de kapak hastalığı, atriyal fibrilasyon ve ateroskleroz inme yüküne katkıda bulunur. Trombotik trombositopeni purpura (TTP), SLE'de inmenin nadir fakat yaşamı tehdit eden bir nedenidir.

Küçük damar hyalinizasyonu ve buna bağlı mikroinfarkt ile karakterize inflamatuvar olmayan bir mikroanjyopati, SLE'li hastalarda görülen yaygın bir nöropatolojik bulgudur. Genellikle vaskülopati olarak adlandırılan bu lezyonlar, SLE'li hastalarda manyetik rezonans görüntüleme (MRI) yaygın olarak bildirilen beyaz cevher hiperintensitelerine neden olur (68).

SLE ile ilişkili bir nöroinflamatuvar süreç, "lupus psikozu" – SLE'li bazı hastalarda, SSS'nin inflamasyonundan kaynaklanan akut bir konfüzyonel durum (deliryum) gibi görünmektedir. Dört ila dokuz yıllık takip süresi olan geniş kohort çalışmalarında, hastaların yüzde 1 ila 1,5'inde lupus psikozunun meydana geldiği bildirilmiştir. Daha genç yaş ve erkek cinsiyet risk faktörleri olabilir. Bazı durumlarda interlökin (IL) 6, IL-8, interferon (IFN) alfa ve IFN-gamma dahil olmak üzere çeşitli sitokinlerin yükselmiş seviyeleri kaydedilmiştir; bununla birlikte, klinik olarak yararlı biyobelirteçler henüz aydınlatılmayı beklemektedir (68,71,72).

Generalize yada fokal nöbetler, optik nevrit, transverse miyelit, aseptik menenjit görülebilir (73). Akut kore, SLE'li hastaların yüzde 1'inde tanımlanan, SLE ile ilişkili nadir bir nörolojik sendromdur. Korenin başlangıcı, SLE tanısından önce olabilir ve inme ve/veya kognitif bozukluk gibi diğer nörolojik sendromlarla birlikte bulunabilir. Baş ağrısı, depresyon ve anksiyete bozuklukları, yorgunluk da SLE hastalarında yaygın görülür. Distal simetrik duysal ya da duysal-motor polinöropati, akut demiyelinizan polinöropati tabloları, mononöropati multipleks şeklinde vaskülitik nöropati ve mononöropatiler daha nadir olarak beraber SLE hastalarında görülebilir (68,74).

Sjögren sendromu (Keratoconjunctivitis sicca)

Sjögren sendromu (SS), azalmış gözyaşı ve tükürük bezi fonksiyonu ile karakterize kronik otoimmün inflamatuvar bir hastalıktır. Nörolojik semptomlar sıklıkla SS tanısından önce gelişir. Periferik nöropati hastaların yaklaşık yüzde 10'unu etkiler. Distal simetrik duysal ve duysal-aksomal polinöropati daha sık görülür. Duyusal ataksik nöronopati, SS hastalarının yüzde 5'inden azında görülür. Bu ayırt edici nöropati, dorsal kök ganglioniti ile ilişkilidir (68,75-77).

Küçük lif nöropatisi, ağrılı bir duysal nöropati olarak ortaya çıkar. Bu nöropati formunda terleme, pupiller akomodasyon veya bağırsak fonksiyonundaki değişiklikler dahil olmak üzere otonomik semptomlar da ortaya çıkabilir. Küçük lifleri etkileyen duysal nöropatili SS hastalarında anti-Ro/SSA antikolarının prevalansı daha düşüktür ve nöropati görülmeyen SS hastalarına göre göre daha sık erkeklerde görülür (75-77).

SS'da görülen trigeminal nöropati, idiyoPATİK trigeminal nevralsi ile karşılaştırıldığında SS'de bilateral tutulum daha yaygın görünmektedir. Diğer klinik ortamlardaki trigeminal nevralsi, kutanöz tetikleyleicilerle keskin yüz ağrısı atakları ile tanımlanırken, SS'li hastalarda trigeminal nöropati öncelikle yüzde kalıcı uyuşukluk olarak ortaya çıkar. Bir başka potansiyel olarak ayırt edici özellik, SS'deki trigeminal sinir disfonksiyonunun gasser ganglionunun hasar görmesine neden olması, böylece oftalmik bölünmenin korunması ve böylece kornea refleksinin korunmasıdır (68, 78,79).

Multipl kraniyal nöropatiler—Bazı hastalarda birden fazla sinir sendromu vardır: Tek bir hastada birden çok kraniyal sinir tutulabilir. En sık etkilenen kraniyal sinirler VII'dir (Bell palsy); VIII (nöral sağırılık ve vestibüler fonksiyon bozukluğu ile sonuçlanır); ve III, IV veya VI (diplopi ile sonuçlanır). Bir kraniyal nöropatinin akut başlangıcı, özellikle ekstremelerde multipl mononöropatilerle ilişkili olduğunda, vaskülitik nöropati için endişe uyandırıcıdır (78,79).

Birçok vaka subklinik olmasına rağmen, hastaların önemli bir kısmında işitme de etkilenir. SS'li hastalarda koku ve tat bozukluğu gelişebilirken, bu eksikliklerin bir kraniyal sinir sendromundan ziyade tükrük hipofonksiyonunun etkilerinden kaynaklandığına inanılmaktadır (68,74).

Fokal veya multifokal demiyelinizasyon/inflamasyon görülebilir. Çoğu hastada, bu demiyelinizan bozukluklar multipl skleroz veya nöromiyelitis optika spektrum bozukluğu (NMOSD) kriterlerini karşılar ve spesifik bir SS belirtisinden ziyade SS ile ilişkili olarak kabul edilebilir (76,77,79). Optik nörit, transvers miyelit görülebilir (84). SS ve AQP4 antikoru olan hastalar, beyin ve omurgadaki relaps sıklığı ve görüntüleme bulguları açısından geleneksel NMOSD'li hastalar gibi davranır (79).

Multipl skleroz aynı zamanda SS ile aynı demografik özelliklere sahip hastaları etkileyen yaygın bir hastalık olduğundan, demiyelinizan SSS lezyonları gelişen SS hastalarında komorbid multipl skleroz düşünülmemelidir. Kore, aseptik menenjit, psikiyatrik bozukluklar, fokal nörolojik defisit ve hatta akut ya da kronik miyeloPATİ, geç başlangıçlı migren ve nöbet görülebilir. (1,74,80).

Romatoid artrit

RA ile ilişkili merkezi sinir sistemi (MSS) bozuklukları nadirdir. Atlantoaksiyal dislokasyon gelişebilir ve buna bağlı hiperektansiyonda servikal miyeloPATİ görülür. SSS'İ içinde yer alan romatoid nodüller, menenjit, vaskülit ve çok nadiren ilerleyici multifokal lökoensefalopatiyi (PML) içerir. İnme, özellikle iskemik inme, RA'lı hastalarda artan sıklıkta ortaya çıkar. RA ve SSS vaskülitli olan hastaların tedavisi, izole SSS vaskülitli olan hastaların tedavisine benzer.

Tuzak nöropatileri, RA'nın en sık görülen nörolojik belirtisidir ve en sık görülen tuzak nöropati karpal tünel sendromudur (KTS). Kompresif olmayan nöropatiler, hem genellikle yavaş ilerleyen distal duyuşal nöropatiyi hem de daha akut bir prezentasyona sahip olabilen ve seropozitif nodüler hastalığı ve diğer eklem dışı belirtileri olan daha ciddi şekilde etkilenmiş hastalarda ortaya çıkan sensorimotor nöropatiyi içerir. RA'lı hastalarda artmış bir otonom nöropati insidansı da mevcuttur. Klorokin kullananlarda nöropati yada miyeloPATİ görülebilir (68,74).

Temporal (Dev hücreli) Arterit

Yeni başlayan, özellikle ileri yaşta baş ağrısı, temporal (dev hücreli) arteriti (TA) olan hastalarda sık görülen bir semptomdur. Hastalar çene klodikasyonu ve görme bozuklukları tarif eder. Hastaların %30'unun kalıcı görme kaybı görüldüğü tahmin edilmektedir (81). Görme kaybı vakalarının %90'ında anterior iskemik optik nöropatiden kaynaklanır ve bunu santral retinal arter tıkanıklığı izler. Nadiren, kraniyal sinir tutulumuna bağlı ekstraoküler kas

güçsüzlüğü bir arada bulunabilir. Periferik polinöropati görülebilir ve yaklaşık %40-50'sine polimiyalji romatika eşlik eder (1,68,82).

Temporal arteriti olan ve aort ve dalları gibi büyük damarları tutan hastalarda, büyük damar tutulumu olmayan hastalara kıyasla inme riskinde artış ve inflamatuvar belirteçlerde nispeten azalma vardır. Bacak klodikasyonu da büyük damar tutulumu olan hastalarda daha sık görülür ve temporal arteritin diğer belirtilerinin yokluğunda da ortaya çıkabilir (82).

Fizik muayenede temporal arterde kalınlaşma veya hassasiyet tespit edilebilir ve nabız alınmayabilir. TA'lı hastaların çoğunda görülen karakteristik laboratuvar bulgusu sedimentasyon hızının yüksek bulunmasıdır (<50 mm/saat). Ancak daha düşük yada normal sedimentasyon hızı görülebilir. Kesin tanı arter biyopsisi ile konulur. Ancak şüphe halinde, biyopsi sonucu beklenmeden yüksek doz kortikosteroid tedavisi başlanmalıdır (68, 83).

Takayasu Arteriti

Takayasu arteriti, öncelikle arkus aorta ve arkus aortanın ana dallarını etkileyen granümatöz bir arterittir (80,81). Devam eden enflamasyon geç dönemde damarlarda fibrozis, stenoz ve oklüzyona yol açarak klinik bulguların oluşmasına neden olmaktadır (84).

Baş ağrısı ve baş dönmesi Takayasu arteriti olan hastalarda sık görülen semptomlardır (86). İnme veya geçici iskemik atakların sıklığının %10 ila %20 arasında olduğu tahmin edilmektedir (87). Common karotis veya subklavian gibi büyük arterlerin darlığı veya tıkanması, bu durumlarda sıklıkla görülür. İntrakraniyal kanama daha az yaygındır ve desendan aort veya renal arter stenozu ile ilişkilendirilmiştir (86). Takayasu arteriti olan ve damar görüntüleme yapılan hastaların %13'ünde intrakraniyal damar anormallikleri ve %3,9'unda serebral anevrizmalar saptandığı bildirilmiştir (88).

Behçet Hastalığı

Behçet hastalığı hastaların %3-10'unda MSS'yi etkileyebilirken, periferik nöropati nadirdir ve hastaların %0,3'ünde görülür. MSS bulguları olan hastaların çoğunluğunda küçük damar vaskülit nedeniyle parankim tutulumu görülürken, Nöro-Behçet hastalarının %20'sinde serebral venöz sinüs trombozu gelişir. Serebral venöz sinüs trombozunda semptom başlangıcı tipik olarak sinsidir. Hastaların sadece %10'u akut semptomlarla kendini gösterir ve hastaların üçte ikisinde, genellikle bacaklarda derin ven trombozu olmak üzere eş zamanlı periferik trombotik olaylar mevcuttur (68,89).

Parankimal hastalık tipik olarak subakut, ilerleyici bir beyin sapı sendromu olarak kendini gösterir. Behçet hastalarının beşte birinde aseptik menenjit, meningoensefalit gelişebilir. Tipik MRG bulguları, genellikle beyin sapından diensefalon'a kadar uzanan T2 hiperintensitelerini içerir (90). Behçet hastalığı olan hastalarda miyelit nadiren tanımlanmıştır; bunun ya hastalığın seyri sırasında daha sonra ortaya çıktığı ya da bir başvuru belirtisi olarak ortaya çıktığı ve üveit ile birlikte olma eğiliminde olduğu bildirilmiştir. Bildirilen vakaların çoğu, kortikosteroidler ve siklofosamid ile tedavi edilmiştir (91).

Optik nörit, Behçet hastalığının bir başka nadir belirtisidir. Diğer nörolojik sendromlarla karşılaştırıldığında, vakaların yarısı sistemik belirtilerin başlangıcından önce gelişmiştir. Üveit sıklıkla eşlik eden bir komorbidedir (92).

Sarkoidoz

Sarkoidoz multisistemik granümatöz bir hastalıktır. SSS tutulumu (nörosarkoidoz) vakaların %5-15'inde görülmektedir. Nörosarkoidoz, kraniyal nöropati, aseptik menenjit, kitle lezyonları,

ensefalopati, vaskülopati, nöbetler, hipotalamik-hipofiz bozuklukları, hidrosefali, miyelopati, periferik nöropati ve miyopati dahil olmak üzere sayısız yolla kendini gösterebilir (93).

Sarkoidozun en sık görülen nörolojik komplikasyonu kraniyal nöropatidir. Bu, nörosarkoidozlu hastaların yaklaşık dörtte üçünde görülür. Herhangi bir kraniyal sinir etkilenebilir ve hastaların yarısından fazlasında çoklu kraniyal sinir lezyonları (unilateral, bazen bilateral) bulunur. Fasiyal sinir en sık etkilenen kraniyal sinirdir (94).

Meningeal hastalık, nörosarkoidozlu hastaların yaklaşık %10-20'sinde görülür ve aseptik menenjit veya daha az sıklıkla meningeal veya dural kitle lezyonu olarak ortaya çıkabilir. Aseptik menenjit, başağrısı, menengismus bulguları ve ağırlıklı olarak mononükleer pleositozlu steril bir BOS ile karakterizedir ve nörosarkoidozlu bazı hastalarda tekrarlayan bir problem olabilir. Sarkoidoz esas olarak kraniyal sinirleri etkilese de, periferik nöropati nadir değildir ve nörosarkoidozlu hastaların yaklaşık %20'sinde görülür. Kronik sensorimotor, saf motor veya duyuşal nöropatiler, küçük lif nöropatisi, mononöritis multipleks ve akut Guillain-Barre' benzeri sendromlar (akut demiyelinizan polinöropati) dahil olmak üzere çeşitli periferik nöropatiler bildirilmiştir (93).

ELEKTROLİT BOZUKLUKLARI

Hiponatremi

Hiponatremi, 135 mmol/L'den düşük sodyum konsantrasyonunu olarak tanımlanır. Hafif hiponatremi 130 mmol/L ila 134 mmol/L, orta hiponatremi 125 mmol/L ila 129 mmol/L ve şiddetli hiponatremi 125 mmol/L'den azdır. Hiponatremi en sık olarak böbrekten su atılımının bozulması olmak üzere, uygunsuz ADH salınımı, adrenokortikal yetmezlikle karşımıza çıkar (95). 125 mmol/L ila 130 mmol/L'den düşük sodyum seviyelerinde bulantı, baş ağrısı, kas krampları ve halsizlik gibi spesifik olmayan semptomlar ortaya çıkabilir. Sodyum seviyeleri daha da düştükçe hastalarda uyuşukluk ve nöbetler gelişebilir. Seviyeler hızla 115 mmol/L'den 120 mmol/L'ye düştüğünde, beyin herniasyonu ve solunum durması riski vardır. Kronik hiponatremi sıklıkla asemptomatik olmakla birlikte hafif bilişsel belirtiler görülebilir (96).

Hiponatreminin akut (48 saat veya daha az) veya kronik olup olmadığını belirledikten sonra tedavi planı yapılmalıdır. Akut ise, hiponatreminin hızlı bir şekilde düzeltilmesi tehlikeli değildir ve beyin adaptasyonu henüz tam olarak oluşmadığından, beyin ödemi riski mevcuttur ve önlenmelidir. Süreye bakılmaksızın akut hiponatremi veya semptomatik hiponatremi için kılavuzlar, %3 sodyum klorür bolus verilmesini önerir (10 dakikada 100 mL, gerektiğinde 3 defaya kadar) (97-99). Kronik hiponatremi için, ozmotik demiyelinizasyon sendromu riski olduğundan yavaş artış dikkate alınarak günde ≤ 8 mmol/L plazma sodyum konsantrasyonunda artış şeklinde tedavi planlanmalıdır (98,99-101)

Osmotik Demiyelinizasyon Sendromu

Hiponatremiye yanıt olarak, astrositler ilk başta şişer, ancak 48 saat içinde hacimlerini eski haline getirmek için organik ozmolitlerini kaybederler (yavaş adaptasyon). Yeni ozmolalite gradyanı, suyun hücre içi bölmeden hücre dışı bölmeye kayması nedeniyle apoptoza ve demiyelinizasyona neden olduğundan, plazma sodyumunun hızlı düzeltilmesi sırasındaki ozmolite kaybı onları yaralanmaya karşı savunmasız hale getirir (97,102).

Ozmotik demiyelinizasyon sendromunun en iyi bilinen şekli santral pontin miyelinozistir. Hastalar, başlangıçta hiponatremiye bağlı semptomlarla ortaya çıkan ve hiponatremi tedavi edildiğinde iyileşen, daha sonra tedaviden birkaç gün sonra kötüleşen bifazik bir klinik gidişe sahiptir. Klinik kötüleşme tipik olarak 7 gün içinde, ancak 16 gün kadar geç olabilir (103). Hastalar daha sonra spastik

hale gelen flask kuadriparezi, bulbar palsy, dizartri, disfaji ve ponson tegmentumunda tutulum varsa oküler motor anormallikler ile başvurur. Locked-in sendromu veya koma meydana gelebilir (104). Ozmotik demiyelinizasyon sendromu (aynı anda veya tek başına) ekstrapontin miyelinoziste bilinen pons dışındaki alanlarda da ortaya çıkabilir. Beyincik, putamen, kaudat çekirdekler, lateral genikulat cisimler, hipokampus, serebral korteks ve talamus etkilenebilir (102,105).

Ozmotik demiyelinizasyon sendromunun teşhisi klinik ve görüntüleme ile yapılır. Santral pontin miyelinoziste klasik MRG bulgusu, T2 ağırlıklı ve FLAIR görüntülerde hiperintens, T1 ağırlıklı görüntülerde hipointens, difüzyon kısıtlılığı gösteren ve kontrast tutmayan, basis pontiste trident belirtisi olarak adlandırılan bir lezyondur. Beyin MRG bulguları erken dönemde görülmeyebilir, bu nedenle semptomlar geliştikten 10 ila 14 gün sonra tekrar görüntüleme önerilir (102,104)

Hipernatremi

Hipernatremi, serum sodyum konsantrasyonunun 145 mmol/L'den yüksek olması olarak tanımlanır. Hipernatremi, artan sodyum (hipervolemik hipernatremi) veya serbest su kaybı (hipovolemik hipernatremi) nedeniyle oluşur. Hipertonik sıvıların iyatrojenik uygulaması, hipervolemik hipernatreminin en yaygın etiolojisidir. Ekstrarenal su kaybının nedenleri arasında ishal ve terleme bulunur. Renal su kaybı, hiperglisemi, mannitol uygulaması veya nefrojenik ve santral diyabet insipidustan kaynaklanan ozmotik diürezden kaynaklanabilir (107)

Semptomlar güçsüzlük, hiperrefleksi, titreme, kore, miyoklonus ve sinirliliktir. Daha şiddetli semptomlar, ensefalopati ve nöbetler içerir, ancak nöbetler hiponatremiye göre daha az yaygındır. Serebral damarların yırtılmasına bağlı olarak subdural, intraserebral ve subaraknoid kanamalar meydana gelebilir. Hipernatremili hastalar sıklıkla dehidrate olduklarından, hipotansiyon, azotemi, rabdomiyoliz ve şok gibi sistemik belirtilere sahip olabilirler (108).

Hipopotasemi (Hipokalemi)

Hipokalemi, potasyum seviyesinin 3.5 mmol/L'den düşük olması olarak tanımlanır; şiddetli hipokalemi, 2.5 mmol/L'den düşük bir potasyum seviyesidir. Belirgin hipokalemisi olan tüm hastalar düşük magnezyum seviyeleri açısından değerlendirilmelidir. Semptomlar genellikle 3.0 mmol/L'den daha düşük potasyum seviyelerinde ortaya çıkar ve daha hızlı azalmaların semptomlara neden olma olasılığı daha yüksektir. Nörolojik semptomlar proksimalde distalden daha çok görülen genel güçsüzlük, bacak krampları, parestezi, irritabilite, ensefalopati ve rabdomiyolizdir. Kranial kaslar tipik olarak korunur. 2.0 mmol/L'nin altındaki seviyelerde solunum fonksiyon bozukluğu ile birlikte artan felç görülebilir. Hipokalemi, özellikle iskemik kalp hastalığı olan veya digoksin alan hastalarda kardiyak aritmi riskini artırır (109)

Hipernatremi (Hiperkalemi)

Hiperkalemi, serum potasyum konsantrasyonunun 5 mmol/L'den fazla olması olarak tanımlanır. Hipokalemiden daha az yaygın olmasına rağmen, hiperkalemi şiddetliyse (6.5 mmol/L'den yüksek seviyeler) yaşamı tehdit edebilir.

En tehlikeli belirtiler ve hiperkalemide ilk görülenler kardiyak aritmilerdir. En erken EKG bulguları tepe T dalgaları, ardından artan PR aralığı ve QRS kompleksinin genişlemesi, atriyoventriküler ileti bloğu ve ardından ventriküler fibrilasyondur (110). Nörolojik belirtiler nadirdir ve kardiyak belirtilerden sonra ortaya çıkar. Hücre içi potasyumun çoğunluğu kasta depolandığından nöromusküler bulgular şeklinde ortaya çıkar. Hastalarda nonspesifik genel güçsüzlük ve nadiren yanma parestезisi ile ilişkili asendan güç-

süzlük olabilir (111). Glikoz ve insülin uygulaması, potasyumu 10 ila 20 dakika içinde hücre içine geçişini sağlar ve serum potasyumunu 0,5 mmol/L ila 1,5 mmol/L arasında düşürür (112).

Hiperkalsemi

Hiperkalseminin en sık nedeni primer hiperparatiroidizmdir (112). Malignite ile ilişkili hiperkalsemi, en yaygın olarak osteolitik iskelet metastazları ile ilişkili olan diğer bir yaygın nedendir (113). Sarkoidoz ve tiyazid diüretikleri ve lityum gibi ilaçlar diğer etiyolojilerdir. Nörolojik belirti ve semptomlar öncelikle nöropsikiyatrik ve nöromüskülerdir. Nöropsikiyatrik semptomları arasında kişilik değişiklikleri, konsantrasyon güçlüğü, konfüzyon, depresyon, demans, anksiyete, baş ağrısı, nöbet ve şiddetli ise stupor ve koma yer alır (114,115) Nöromüsküler belirtiler arasında genel yorgunluk ve proksimal kas güçsüzlüğü bulunur.

Hipokalsemi

Hipokalseminin en yaygın etiyolojileri, tiroid ve paratiroid cerrahisi ve baş ve boyun kanseri için radikal boyun cerrahisinden sonra görülebilen D vitamini eksikliği ve hipoparatiroidizmdir. Genellikle asemptomatik olmakla birlikte, eğer seviyeler hızla düşerse veya oldukça düşüğe (7.5'in altındaysa) mg/dL), parmak uçlarında parestezi, kas krampları, karpopedal spazm, tetani, laringospazm ve bronkospazm gibi nöromüsküler belirtiler yaygındır (114). Klasik muayene bulguları arasında Chvostek ve Trousseau belirtileri bulunur. Chvostek belirtisinde, eksternal auditory meatusun hemen önündeki yüz siniri üzerine deriye keskin bir şekilde vurmak yüz kaslarının kasılmasına neden olur. Trousseau belirtisinde kan basıncı manşonunu hastanın sistolik kan basıncından 3 ila 5 dakika 20 mm Hg daha yükseğe şişirmek karpal spazma neden olur. Merkezi sinir sistemi belirtileri nöbetler, konfüzyon ve

psikozu içerir. Nöbetler hipokalsemide hiperkalsemiden daha yaygındır ve jeneralize veya fokal olabilir veya konvülsif olmayan status epileptikus olarak ortaya çıkabilir (116). Kronik hipokalsemide görüntüleme bazal ganglion kalsifikasyonları görülebilir (114-118). Sistemik belirtiler arasında EKG'de QT aralığının uzaması ve kuru cilt, kaba saç, kırılğan tırnaklar, alopesi ve sedef hastalığı dahil cilt değişikliklerini içerir.

Hipomagnezemi

Hipomagnezemi sıklıkla hem hipokalsemiye hem de hipokalsemiye neden olduğundan, hangi elektrolit anormalliklerinin hangi semptomlara neden olduğunu belirlemek zordur. Nöromüsküler semptomlar hiperekstabilite nedeniyle ortaya çıkar ve pozitif Chvostek ve Trousseau belirtilerini, titremeleri ve fasikülasyonları içerir. Diğer nörolojik semptomlar arasında baş ağrısı, bulanık görme ve apatiden letarjiye ve komaya kadar değişen zihinsel durum değişiklikleri bulunur. Sistemik belirtiler arasında aritmiler, hipotansiyon ve kalp yetmezliği bulunur (96).

Hipermagnezemi

Hipermagnezemi, nöromüsküler kavşakta kalsiyumun magnezyum tarafından yer değiştirmesine bağlı olarak nöromüsküler uyarılabilirliği azaltır. 7mmol/L ile 9mmol/L arasındaki seviyelerde hiporefleksi ve güçsüzlük ve 9 mmol/L'den daha yüksek seviyelerde arefleksi ve parasempatik blokaj görülür. Kas zayıflığı solunum kaslarını tutabilir ve hipoksiye yol açabilir. Semptomatik hipermagnezemi tipik olarak iyatrojeniktir, eklampsi tedavisinden veya antasit veya laksatif kullanımından kaynaklanır ve altta yatan böbrek yetmezliği bir risk faktörüdür (Tablo 1) (96).

Tablo 1. Elektrolit Bozukluklarında Görülen Nörolojik Belirti ve Belirtiler⁹⁶

Elektrolit Anormallik	Nörolojik Belirti ve Semptomlar
Hiponatremi	Hafif: Mide bulantısı, baş ağrısı, kas krampları, halsizlik Şiddetli: Uyuşukluk, nöbetler, beyin herniasyonu
Hipernatremi	Hafif: Halsizlik, hiperrefleksi, tremor, kore, miyoklonus Şiddetli: Ensefalopati, nöbetler, subdural, intraserebral ve subaraknoid kanama
Hipokalemi	Distalden daha fazla proksimal güçsüzlük ve şiddetli ise asendan güçsüzlük, bacak krampları, parestezi, sinirlilik, rabdomiyoliz
Hiperkalemi	Yaygın değildir ve kardiyak aritmilerin gelişmesinden sonra görülür.
Hipokalsemi	Nöromüsküler: Parmak uçlarında parestezi, kas krampları, karpopedal spazm, tetani, Chvostek işareti, Trousseau işareti Merkezi sinir sistemi: Nöbetler, konfüzyon, psikoz
Hiperkalsemi	Nöromüsküler: Proksimal kas zayıflığı Nöropsikiyatrik: Kişilik değişiklikleri, konsantrasyon güçlüğü, kafa karışıklığı, depresyon, demans, anksiyete, stupor
Hipomagnezemi	Nöromüsküler: Tremor fasikülasyonlar, Chvostek belirtisi, Trousseau belirtisi Merkezi sinir sistemi: Baş ağrıları, bulanık görme, zihinsel durum değişiklikleri
Hipermagnezemi	Hiporefleksi, parasempatik blokaj, solunum kaslarında içeren güçsüzlük

GASTROİNTESTİNAL SİSTEM HASTALIKLARI

İnflamatuvar bağırsak hastalığı (Ülseratif kolit, Crohn hastalığı)

İnflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH), ülseratif kolit (ÜK) ve Crohn hastalığını içermektedir. İBH'da görülen nörolojik komplikasyonlar periferik nöropati, kraniyal sinir felçleri, serebral arteriyel ve venöz dolaşımda artmış tromboembolizm riski ve miyopatilerdir. Daha az sıklıkla görülen semptomlar migren, gerilim tipi baş ağrısı, serebellar sendrom, distoni, üriner inkontinans, parkinson benzeri sendrom, organik beyin sendromu, kronik yorgunluk

sendromu, kronik sırt ağrısı, vertigo ve bulantıdır (110,119). Özellikle ÜK'nin, tromboemboli riskinin üç ila dört kat arttığı bildirilmiştir (119, 120).

Çölyak Hastalığı

Çölyak hastaların yaklaşık %10'unda nörolojik komplikasyonlar gelişir (121). En yaygın nörolojik belirtiler serebellar ataksi, periferik nöropati, epilepsi, serebral kalsifikasyonlar. Daha az sıklıkla multifokal lökoensefalopati, demans, miyopati, miyoklonus, miyelopati, Stiff-Person sendromu, migren benzeri baş ağrısı görülmektedir (122-123). Serebellar ataksi en sık bildirilen nörolojik komplikasyondur. Gluten ataksisi genellikle saf serebellar ataksi veya na-

diren ataksi ile birlikte miyoklonus, tremor veya kore ile birlikte ortalama 53 yaşında kendini gösterir. Serebellar ataksi ile başvuran çölyak hastalığı olan hastaların %60 kadarında MRG'de serebellar atrofi saptanır (118). Çölyak hastalığının ikinci en sık görülen komplikasyonu periferik nöropatidir. En yaygın tip simetrik sensorimotor aksonal periferik nöropati olup, ortalama başlangıç yaşı 55 ve nöropatinin glüten duyarlılığı teşhisine kadar geçen ortalama süresi 9 yıldır. Otopsi ve sinir biyopsi örneklerinden elde edilen veriler, inflamatuvar bir etioloji (perivasküler lenfositik infiltrasyon) ile uyumludur (124).

Akut ve Kronik Karaciğer Hastalıkları

Karaciğer hastalığının nörolojik belirtileri, karaciğerin merkezi ve periferik sinir sistemleri üzerinde zararlı etkileri olan aktif bileşikler detoksifiye etmedeki başarısızlığından kaynaklanır. Ek olarak, karaciğer nakli, transjuguler intrahepatik portosistemik şant ve antiviral ilaçlar gibi karaciğer hastalığı tedavileri de nörotoksik olabilir. Akut karaciğer yetmezliğinin (AKY) SSS'i komplikasyonları, beyinde nörotoksinlerin, özellikle amonyak ve onun ana detoksifikasyon ürünü olan glutamin birikimi ile ilişkilidir (125). AKY'i, koagülopati, konfüzyon ve çoklu organ disfonksiyonunun hızla gelişmesine yol açar. Nörolojik bulgular arasında artan ensefalopati, asteriks, koma, nöbetler, koagülopatiyeye bağlı vasküler olaylar ve beyin ödemeine bağlı herniasyon ve ölüm yer alır (126).

Serebral ödem, 3. derece ensefalopati hastalarının %25'inde ve 4. derece ensefalopati hastalarının %75'inde görülür (Tablo 2) (123). Kafa içi basıncı azaltmak için, yatak başının 30 dereceden fazla yükseltilmesi, mannitol, hipotermi, ve sedasyon faydalıdır. Nöbetler genellikle akut karaciğer yetmezliği olan hastalarda görülür ve subklinik olabilir (128).

Kronik karaciğer yetmezliği (KKY), yavaş ilerleyen herhangi bir karaciğer hasarının son sürecidir. Son evre karaciğer hastalığı olan hastalar başlangıçta asemptomatiktir (kompanse siroz), ancak sonunda karaciğer fonksiyon bozukluğu ve portal hipertansiyon (dekompanse siroz) semptomları gelişir. Kronik karaciğer yetmezliğinin nörolojik belirtileri arasında bilişsel gerileme, artan ensefalopati (özellikle dekompanse olduğunda), ekstrapiramidal semptomlar, serebellar semptomlar, hepatik miyelopati ve hepatik nöropati yer alır (129).

Hepatik ensefalopatiyi teşhis etmek için spesifik bir biyokimyasal veya elektrofizyolojik test mevcut değildir. Kan amonyak seviyeleri, ensefalopati derecesi ile ilişkilidir. EEG de yavaşlama yada trifazik dalgalar görülür (130).

Hepatik ensefalopatiyi, sepsis, gastrointestinal kanama, kabızlık/ileus, diüretikler, üremi diyetle aşırı protein alımı, dehidrasyon, hipokalemi, hiperkalemi, hiponatremi ve bazı ilaçların kullanımı (Benzodiazepinler, valproik asit, asetaminofen, anestezi (halotan)) kötüleştirir (131).

Wilson Hastalığı

Wilson hastalığına, 13q14.3 kromozomunun kısa kolunda bulunan ATP7B genindeki mutasyonlar neden olur. Herediter otozomal resesif bir hastalıktır (129). Wilson hastalığında serum seruloplazmin düzeyleri düşük ve toplam serum bakır düzeyleri ve 24 saatlik idrarla bakır atılımı yüksektir. Fazla miktarda serbest serum bakırı bazal gangliyonlarda (özellikle putamen ve globus pallidusta), gözlerde, böbreklerde, kalpte ve eklemlerde birikmektedir (133).

Tablo 2. Hepatik Ensefalopatinin Evrelendirilmesi¹³²

Evre	Bilinç	Bulgular
0	Normal	Normal muayene; bozulmuş psikomotor testi varsa, o zaman minimal hepatik ensefalopati
1	Hafif farkındalık eksikliği	Kısa dikkat süresi Hafif asteriks veya titreme
2	Laterji	Disoryante Belirgin asteriks uygunsuz davranışlar
3	Somnolans Ağrı uyarana yanıt var	Belirgin oryantasyon bozukluğu Tuhaf davranış Rijidite, klonus, hiperrefleksi, asteriks
4	Koma	Deserebre postür, ağırlı uyarana yanıtızlık

Kayser-Fleischer halkaları, Wilson hastalığının nörolojik semptomları olan hemen hemen tüm hastalarda bulunmaktadır (134). Dizatri hastaların %85 ila %97'sini etkiler ve Wilson hastalığının en sık görülen nörolojik semptomudur. Distoni, hastaların %11 ila %69'unda görülür. Distoni fokal (örneğin blefarospazm, tortikolis, yazacı krampı veya risus sardonius), segmental, multifokal veya genel olabilir. Ataksi, Wilson hastalığı olan hastaların %30 ila %75'ini etkiler ve genellikle asimettiktir. Tremor, hastaların %22 ila %55'ini etkiler ve istirahatte veya hareket halinde ortaya çıkabilir. Genellikle postural tremor vardır. Klasik kanat çırpma tremoru, dirsekler bükük ve kollar omuzlardan abdüksiyonda pozisyonunu koruyan hastada daha belirgin görülür. Bradikinezi, dişli çarklar ve postural instabilite ile birlikte parkinsonizm seyrek değildir ve buna koreoatetoz ve hipersalivasyon eşlik edebilir. Wilson hastalığındaki bilişsel bozulma genellikle dürtüsellik, zayıf muhakeme, ilgisizlik ve kötü planlama ve karar verme ile birlikte

bir frontal sendrom olarak kendini gösterir. Nöbetler Wilson hastalığı hastalarının yaklaşık %6'sını etkiler. Diğer nörolojik belirtiler arasında hiperrefleksi, miyoklonus ve otonomik disfonksiyon yer alır. Psikiyatrik belirti olarak depresyon, kişilik değişikliği, anksiyete, psikoz görülebilir. Beyin MR görüntülemesinde lentiküler nukleuslar T1 hipointens, T2 hiperintens görülebilir. Yine beyin sapında ağır metal birikimi nedeniyle panda yüzü bulgusu gözlenir (130).

Hepatik miyelopati

Hepatik miyelopati veya şant miyelopati, portosistemik şant ile ilişkili kronik karaciğer sirozunun bir başka nadir komplikasyonudur. Klinik olarak, duyu ve sfinkter fonksiyonunun korunduğu ilerleyici şiddetli spastik paraparezi gelişimi görülür. Spinal MRG normal olabilir veya demiyelinizan lezyonlar görülebilir. BOS değerlendirmesi normaldir. Patolojik çalışmalar, değişen derecelerde aksonal kayıp ile lateral kortikospinal yollarının demiyelinizasyonunu göstermektedir (135).

Hepatik nöropati

Periferik nöropati, sirozlu hastaların %50 ila %90'ını etkiler (136). En yaygın nöropati, sinsiz başlangıçlı, sensorimotor ve aksonealdır ve doğası gereği kötü seyirlidir. Bu hastaların %35 ila %60'ında otonom nöropati de bulunur. Karaciğer naklinden sonra periferik nöropati düzelebilir (137).

Karaciğer Nakli

Karaciğer transplantasyonunun nörolojik komplikasyonları hastaların %15 ila %30'unu etkileyebilir ve nöbetler, ensefalopati, santral pontin miyelinozis, paradoksal hava embolisi (havanın arteriovenöz şantlarla veya patent foramen ovale aracılığıyla portal venlere girmesi ve ardından pulmoner yolla arteriyel dolaşıma aktarılmasından kaynaklanır), posterior geri dönüşümlü ensefalopati sendromu ve enfeksiyonları içerebilir. Standart önleme protokolleri fırsatçı SSS enfeksiyonlarının azaltılmasına yardımcı olmuştur, ancak viral ve fungal SSS enfeksiyonları hala karaciğer nakli alıcılarının yaklaşık %1'ini etkilemektedir ve etkilenen hastalarda morbidite ve mortalite oranları yüksektir. Kritik hastalık miyopatisi, karaciğer nakli alıcılarının %5'e kadarını etkileyebilir (130).

Böbrek Hastalıkları

Kronik böbrek hastalarındaki (KBH) en yaygın nörolojik komplikasyonlar arasında inme, bilişsel işlev bozukluğu, ensefalopati, periferik ve otonom nöropatiler bulunur. KBH'li hastalar, ensefalopati gelişimine katkıda bulunabilecek 'üremi' dışında tiamin eksikliği, hipertansiyon, transplant reddi, sıvı ve elektrolit bozuklukları ve çoklu ilaç kullanımı gibi etkenlere maruz kalmaktadır (138). Ensefalopati tedavisi ile geri döndürülebilir olabileceğinden, neden olan faktör/faktörlerin hemen tanınması ve tanımlanması çok önemlidir.

Üremik ensefalopatinin özellikleri hafif duyuşsal bulanıklıktan, deliryum ve komaya kadar geniş bir yelpazededir (138,139). Üremik ensefalopatinin başlangıcı sinsiz olabilir ve erken dönem özellikleri yorgunluk, apati, iritabilite ve konsantrasyon bozukluğu gibi nonspesifik olabilir ve bu da erken teşhisi zorlaştırır. Mental durumdaki değişikliklere tremor, fasikülasyonlar, asteriks ve nöbetler dahil genel veya fokal motor rahatsızlıklar eşlik edebilir. Konfüzyon, oryantasyon bozukluğu, deliryum, halüsinasyonlar, koma ve nöbetler gibi sonraki özellikler daha şiddetlidir (139).

Wernicke ensefalopatisi, tiamin (B1 vitamini) eksikliğinin bir sonucudur ve klasik olarak oftalmopleji, ataksi ve kognisyon veya bilinç bozuklukları üçlüsü ile ortaya çıktığı rapor edilmiştir. Yetersiz beslenme ve suda çözünen vitaminlerin diyaliz yoluyla kaybının görüldüğü KBH hastalarında bu tip ensefalopati riski daha yüksektir (140).

KBH'li hastalarda sıvı ve elektrolit bozuklukları sık görülür ve SSS'i işlevi üzerinde olumsuz bir etkisi vardır. Diyaliz disequilibrium sendromu, akut diyaliz sırasında özellikle şiddetli üremi diyalize yapılırken üre ve diğer ozmolitlerdeki hızlı değişikliklerden kaynaklanır. Sıklıkla diyalizin sonuna doğru veya diyaliz sonrası ilk 8-24 saat içerisinde gelişir. Kan ve beyin arasındaki ozmotik gradyan beyin ödeme neden olur ve baş ağrısı, titreme, bilinç bozukluğu, konvülsiyonlar ve papil ödemi görülebilir (1,141).

Son dönem böbrek hastalığı hastalarında akut hipertansiyon nörogörüntüleme posterior beyaz madde anormallikleri ve bilinç azalması, baş ağrısı ve nöbetler olarak kendini gösteren posterior reversibl ensefalopati sendromuna (PRES) neden olabilir. Transplant alıcılarında immünosupresyon için siklosporin ve takromilus gibi kalsinörin inhibitörleri kullanımının da PRES'e neden olduğu bilinmektedir (142).

Üremik nöropati olarak da bilinen KBH'daki periferik nöropati, KBH'nin en yaygın nörolojik komplikasyonudur ve diyaliz hastalarının yaklaşık %90'ını etkiler (143). Üremik nöropatide motor ve duyu liflerinin etkilenmesine ek olarak, küçük lif nöropatisi de oluşabilir. Diyabetik KBH hastalarında küçük lif nöropatisi, yanma ve keskin ağrının yanı sıra sıcaklık algısının değişmesine neden olabilir (144). Otonomik nöropati görülebilir. Otonom disfonksiyon KBH'de oldukça yaygındır ve hemodiyaliz hastalarının %50'sinden fazlasında görülür (139). Daha yüksek istirahat kalp hızı ve daha düşük kalp hızı değişkenliği, ortostatik intolerans, kardiyak aritmi ve düşük egzersiz kapasitesi gibi kardiyovasküler belirtileri, bozulmuş gastrik motilite ve dispepsi, bozulmuş sudomotor fonksiyon ve intradiyalitik hipotansiyon gibi gastrointestinal komplikasyonları içerebilir (145-148). Kardiyak otonomik disfonksiyon, kardiyak aritmi, sessiz miyokard iskemisi ve ani kardiyak ölüm gibi belirtilerle potansiyel olarak yaşamı tehdit eder (145).

Demans, diyaliz hastalarında mortalitenin güçlü bir belirleyicisi olduğu için önemli bir klinik komplikasyondur (146,149). Bilişsel bozulma, KBH'nin yaygın bir komplikasyonu olarak kabul edilse de, yeterince tanımlanmamıştır. Diyalizde bildirilen bilişsel bozulma prevalansının %30 ila %60 arasında olduğu tahmin edilirken, hastaların %5'inden daha azının klinik olarak belgelenmiş bilişsel bozulma öyküleri vardır (146).

Kanıtlar, kognitif bozukluğun hem prevalansının hem de ilerlemesinin böbrek fonksiyonunun seviyesi ile ters orantılı olduğunu göstermektedir. Ayrıca, KBH varlığında zamanla bilişsel işlevde daha hızlı bir düşüş olduğu gösterilmiştir. En büyük disfonksiyon oryantasyon, dikkat ve yürütücü işlev gibi bilişsel alanlarda rapor edilmiştir (149).

Diyaliz hastalarında alüminyum maruziyetine ikincil kronik ilerleyici bir demansı tanımlamak için kullanılan bir terim olan 'diyaliz demansı' modern çağda alüminyum diyaliz suyundan uzaklaştırmayı amaçlayan su arıtımalarının etkinliği ve fosfat bağlayıcı olarak oral alüminyum kullanımının sınırlandırılması sayesinde nadiren karşılanmaktadır. Progresif olarak yerleşen konuşma bozukluğu, bilişsel işlevlerde kayıp, halüsinasyonlar, nöbet ve miyoklonilerin görülebildiği bu tabloda 1 yıl içerisinde ölümle sonuçlanabilmektedir (1,139,150).

COVID-19

Ağır akut respiratuvar sendrom koronavirus 2 (SARS-CoV-2)" enfeksiyonunda solunum sistemi en çok etkilenen sistem olmakla beraber nörolojik komplikasyonlarda görülebilir. Baş ağrısı, yaklaşık % 40 ile en sık görülen bulgulardan biridir (151,152). Hastaların uzun zamandır kullandıkları ilaçların kesimi, enfeksiyona yönelik verilen tedavinin yan etkileri, SSS tutulumu ve diğer sistemik nedenler kolaylıkla bilinç değişiklikleri yaratabilir. Anosmi, ageusia, ensefalopati (metabolik/hipoksik), viral meningoensefalit, santral hipoventilasyon, inme, akut nekrotizan hemorajik ensefalopati, miyozit, akut dissemine ensefalomyelit, beyin sapı ensefaliti, miyelit, Guillain-Barré sendromu, Miller Fisher sendromu, kranial nöropatiler ve uzun süreli COVID bildirilmiştir (151).

Anosmi ve ageusia, COVID-19 enfeksiyonunun en yaygın erken belirtileridir. Hastaların yaklaşık %40 ila %60'ında koku kaybı gelişir (153,154). Ensefalopati, COVID-19 ile hastaneye yatırılan hastalarda en yaygın nörolojik bulgudur ve hastaneye kaldırılan hastaların yaklaşık üçte birinde bilinç değişikliğinden deliryum ve nöbetlere kadar değişen ensefalopatik semptomlar gelişir. Ciddi pulmoner veya çoklu organ tutulumu olan hastalarda, hipoksik veya metabolik anormallikler, ensefalopatiye ana katkıda bulunanlar olarak düşünülmelidir. Bazı kritik hastalarda, MRG, gecikmiş posthipoksik lökoensefalopatiyi düşündüren yaygın, bilateral simetrik, yüksek sinyal yoğunluklu lezyonlar gösterebilir. Bu, korpus

kalozum ve jukstakortikal bölgelerdeki mikrohemorajik lezyonlarla ilişkili olabilir (155).

İskemik inme, hemorajik inme, serebral venöz sinüs trombozu ve spinal enfarktüsü bildirilmiştir (155-158). Bazı hastalarda mikrohemoraji gelişebilir (159). COVID-19'un serebrovasküler komplikasyonları, yüksek D-dimer, artan protrombin zamanı ve aktive edilmiş kısmi tromboplastin zamanı ve yaygın damar içi pıhtılaşma şeklinde, muhtemelen değişen pıhtılaşma yollarından kaynaklanmaktadır. Antikoagülanlar, yüksek D-dimer seviyeleri olan ve hastanede yatan hastalarda sıklıkla kullanılır (160).

COVID-19 dışında herhangi bir risk faktörü olmayan kişilerde de inme görülebilir. Potansiyel nedenler arasında, serebral vasküler ve antifosfolipid antikorlar da dahil olmak üzere endotelial hücreler üzerindeki ACE2 reseptörü ve virüs arasındaki etkileşim yer alır (161).

Uzamış COVID sendromu yada Post-akut COVID Sendromu COVID-19'lu bazı hastalarda, hastalığın akut fazının şiddetinden bağımsız, belirgin bir postviral sendrom görülür. Belirtileri miyaljik ensefalomiyelit/kronik yorgunluk sendromu ile örtüşmektedir. Genellikle bu semptomlar ilk olarak hastalığın akut fazından sonra ortaya çıkar. Bu belirtiler kadınlarda ve genç erişkinlerde 4 kat daha sık görülür. Uzun vadeli COVID, genel olarak üç klinik alt tipe ayrılabilir. İlk alt tip, ağırlıklı olarak çarpıntı, hafif egzersiz veya ayakta durma üzerine taşikardi, hipotansiyon veya hipertansiyon, gastroparezi, kabızlık ve periferik vazokonstriksiyonu içeren disotonomi ile kendini gösterir. Bazı hastalar düşük dereceli ateş rapor eder ve otonomik disfonksiyona bağlı olduğu düşünülmektedir. İkinci alt tipi olan hastalarda aşırı egzersiz intoleransı, üçüncü alt tipi olan hastalarda ise bilişsel işlev bozukluğu vardır. Bazı hastalarda, bilişsel işlev bozukluğu postürü hipotansiyonla ilişkili olabilir, çünkü bazıları yatarken düşünme ve konsantrasyon yeteneklerinin daha iyi olduğunu fark etmiştir. Diğerleri, zamanın bozulması, kısa süreli hafıza kaybı ve depresyon belirtileri geliştirebilir. Uyku bozukluğu da yaygın bir semptomdur. Bazı hastalar birkaç hafta içinde kendiliğinden düzelse de, bireylerin %10 ila %30'unun kalıcı semptomlara sahip olabileceği tahmin edilmektedir (151).

İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü (HIV)

İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü'nün (HIV) nörolojik komplikasyonları, doğrudan virüsün yarattığı tablolar yada HIV ile ilişkili immünsupresyon ikincil fırsatçı enfeksiyonlardan kaynaklanabilir. Bu nörolojik bozukluklar, immünosupresyonun derecesinden (CD4+ T-hücresi lenfosit sayısı) ve enfeksiyon evresinden (erken veya geç) ve ayrıca antiretroviral tedavinin (ART) kullanımından etkilenebilir. Sırasıyla HIV ile ilişkili bilişsel bozukluklar ve uzunluğa bağlı sensorimotor polinöropati daha sık karşılaşılmakla beraber çeşitli merkezi ve periferik nörolojik hastalıklar olarak ortaya çıkabilir. Virüsün yarattığı tablolar, HIV ile ilişkili nörobilişsel bozukluklar (HAND), vakuolar miyelopati ve periferik nöropati, aseptik menenjit, Guillain-Barré sendromu (tipik olarak BOS pleositozu ile birlikte) ve daha az sıklıkla transvers miyelit, akut dissemine ensefalomiyeliti içermektedir (162).

HAND terminolojisi, özellikle HIV'e özgü bilişsel bozulmayı anlatır ve fırsatçı enfeksiyonlardan kaynaklanan bilişsel bozulmayı hariç tutar. Yavaş ilerleyici bir kognitif bozukluk olarak ortaya çıkar ve başlıca yürütücü işlevleri, hafızayı, öğrenmeyi ve dikkati etkileyen, değişen şiddette nöropsikolojik bozulma spektrumu görülür (163).

HIV ile ilişkili vakuolar miyelopati en sık ileri dönem AIDS'te görülür. Bu durum, ART'nin ortaya çıkışından bu yana nadir olarak görülmektedir. Hastalar, miyelopati ile ilişkili yürüme bozukluğu, bozulmuş mesane kontrolü ve duysal işlev bozukluğu ile yavaş

ilerleyen spastik bir paraparezi geliştirir. Muayenede, canlı derin tendon refleksi ve alt ekstremitelerde spastisitesine eşlik eden güçsüzlük ve vibrasyon ve propriyoseptif duyuda azalma gösterir. Spinal MRG'sinde, posterior ve lateral kolonlarda yaygın olarak atrofi ve T2 hiperintensiteleri gösterebilir, ancak bu genellikle orta alt torasik omurilikte en şiddetlidir (160). HIV'li hastalarda dikkate alınması gereken diğer miyelopati nedenleri arasında metabolik etiyolojiler (örneğin, B12 vitamini veya bakır eksikliği) ve sifiliz, CMV, VZV, tüberküloz ve HTLV tip II gibi enfeksiyonlar yer alır (166,166).

HIV'in en sık karşılaşılan nörolojik komplikasyonu, distal simetrik polinöropatidir (167). Distal simetrik polinöropati, tipik olarak, ayaklarda ağrı, parestezi ve aşırı duyarlılığa neden olan karışık küçük ve büyük lif tutulumu ile duysal baskın bir polinöropatidir. Nadir olmakla birlikte, immün aracılı akut ve kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropatiler, HIV pozitif bireylerde HIV negatif olanlara göre daha sık görülür (162,167). Mononöritis múltipleks, perivasküler inflamasyon ve epinöral mikrovasküler nekrozun varlığı ile desteklenen vaskülitik bir fenomen olarak HIV ortamında ortaya çıkabilir (167).

Fırsatçı enfeksiyonlardan en sık toksoplazma ensefaliti, sitomegalovirüs ensefaliti, kriptokok menenjitisi görülür. Bunun yanında, tüberküloz menenjitisi, diğer bakteriyel, fungal ve paraziter enfeksiyonlarda izlenebilir. Primer merkezi sinir sistemi lenfoması, Human herpesvirüs 8 (HHV-8) ile ilişkili Kaposi sarkomu ve Epstein-Barr virüsü (EBV) ile ilişkili Hodgkin ve Hodgkin olmayan lenfomalarda görüldüğü gibi, HIV/AIDS hastalarında maligniteler daha yüksek sıklıkta ortaya çıkar. PML, latent JC virüs enfeksiyonunun reaktivasyonundan kaynaklanır ve en sık CD4+ hücre sayısının 200 hücre/mm³'ten az olduğu durumlarda görülür (158,164). ART'ye bağlı olarak periferik nöropati ve miyopati gelişebilir (169).

Kanser

Nörolojik komplikasyonlar kanserli hastalarda morbidite ve hatta mortaliteyi önemli ölçüde etkileyebilir. Kanser hastalarında lezyonun beyin ve spinal kordda direkt bası etkisine bağlı nörolojik defisitler görülebilir. Deliryum, kanserden veya tedavisinden kaynaklanabilecek tıbbi bir komplikasyon konusunda uyarıcı bir işaretidir (170,171). Kanser hastalarının yaklaşık %13'ünün nöbet görülmektedir (172). Nöbet nedenleri arasında parankimal beyin lezyonları, toksik-metabolik anormallikler, SSS enfeksiyonları, serebrovasküler olaylar, paraneoplastik sendromlar ve tedaviye bağlı toksisiteler yer alır (173). Bazı kanser tedavileri doğrudan veya dolaylı olarak nöbetlere neden olabilir. Sisplatin, etoposid, fludarabin, ifosfamid ve busulfan gibi kemoterapötik ajanlarla nöbetler bildirilmiştir (174). Rituksimab ve bevacizumab gibi diğer ajanlar, nöbetlerle kendini gösterebilen PRES ile ilişkilidir.

İskemik inmeler ve intrakraniyal kanamalar dahil olmak üzere serebrovasküler hastalıklar, kanserli hastaların %15'inde görülür. İnme riski, alta yatan kanserin agresifliği ve metastaz varlığı ile ilişkili görünmektedir.

İmmün yetmezlik gözlenen hematolojik maligniteler, kemoterapi, hematopoietik kök hücre transplantasyonu veya immünosupresanlar, çoğu fırsatçı enfeksiyonlar olan bakteriyel, fungal, parazitik ve viral etiyolojiler dahil olmak üzere SSS enfeksiyonları riskini artırır (170,175-177).

Sinir sisteminin paraneoplastik bozuklukları, kanserin metastatik hastalığa bağlı doğrudan nörolojik tutulumundan ziyade, kansere dolaylı immün aracılı bir yanıt olarak ortaya çıkan nörolojik sendromlardır. Paraneoplastik nörolojik sendromlar sıklıkla kanser teşhisinden önce ortaya çıkar ve tanınmaları gizli bir malignitenin saptanmasına yol açabilir.

Bir paraneoplastik etiyojoloji ile güçlü bir şekilde ilişkili nörolojik sendromlar; limbik ensefalit, opsoclonus-miyoklonus, beyin sapsi ensefaliti, progresif serebellar dejenerasyon, duyuşal nöronopati, dermatomyozit ve nekrotizan otoimmün miyozittir. Paraneoplastik nöral antikor testleri, nörolojik sendromun nedeni olarak bir paraneoplastik nörolojik bozukluğun tanısını doğrulamaya yardımcı olur (170).

KAYNAKLAR

- Şirin GN, Baslo B. Sistemik Hastalıkların Nörolojik Komplikasyonları. Öge EA. İTF Nöroloji Ders e-Kitap Sinir Sistemi Hastalıkları. Öge EA. İstanbul, Türkiye
- Gökçe M. Sistemik hastalıkların nörolojik komplikasyonları. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci. 2006;2(22):52-8
- Josephson SA, Aminoff MJ. Neurological Complications of Systemic Disease: Adults. In: Daroff RB, Jankovic J, Mazziotta JC, Pomeroy SL, editors. Bradley's Neurology in Clinical Practice. 7th ed. London (UK), Elsevier, 2016, 1380, 1421.
- Caplan LR. Brain embolism, revisited. Neurology 1993; 43:1281-7. doi: 10.1212/wnl.43.7.1281.
- Caplan LR. Brain embolism. In: Clinical Neurocardiology, Caplan LR, Hurst JW, Chimowitz M (Eds), Marcel Dekker, New York 1999. p.35.
- Klaas JP. Neurologic Complications of Cardiac and Aortic Disease-Continuum (Minneapolis). 2017 Jun;23(3, Neurology of Systemic Disease):654-668. doi: 10.1212/CON.0000000000000471.
- Grau AJ, Weimar C, Buggle F, et al. Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke: the German stroke data bank. Stroke 2001;32(11):2559Y2566. doi:10.1161/hs1101.098524.
- Petty GW, Brown RD Jr, Whisnant JP, et al. Ischemic stroke subtypes: a population-based study of incidence and risk factors. Stroke 1999;30(12):2513Y2516. doi:10.1161/01.STR.30.12.2513.
- Nayak D, Aronow WS, Sukhija R, et al. Comparison of frequency of left ventricular thrombi in patients with anterior wall versus non-anterior wall acute myocardial infarction treated with antithrombotic and antiplatelet therapy with or without coronary revascularization. Am J Cardiol 2004; 93:1529.
- Prabhakaran S. Neurologic complications of endocarditis. Continuum (Minneapolis) 2008;14(1 Systemic Disease):53Y73. doi:10.1212/01.CON.0000299986.71329.7b.
- Roeltgen D, Kidwell CS. Neurologic complications of cardiac tumors. In: Biller J, Ferro JM, eds. Handbook of clinical neurology: neurologic aspects of systemic disease. New York, NY: Elsevier, 2014.
- Chan KL, Dumesnil JG, Cujec B, et al. A randomized trial of aspirin on the risk of embolic events in patients with infective endocarditis. J Am Coll Cardiol 2003;42(5):775Y780. doi:10.1016/S0735-1097(03)00829-5.
- Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, et al. Infective endocarditis in adults: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. Circulation 2015;132(15):1435Y1486. doi:10.1161/CIR.0000000000000296.
- Hershberger R, Cho JC. Neurologic complications of aortic diseases and aortic surgery. In: Biller J, Ferro JM, eds. Handbook of clinical neurology: neurologic aspects of systemic disease. New York, NY: Elsevier, 2014.
- Bickerstaff LK, Pailorero PC, Hollier LH, et al. Thoracic aortic aneurysms: a population-based study. Surgery 1982;92(6):1103Y1108.
- Grubb BP, Kosinski D. Tilt table testing: concepts and limitations. Pacing Clin Electrophysiol 1997;20:781-7.
- Krahn AD, Klein GJ, Yee R, et al. Randomized assessment of syncope trial: conventional testing versus prolonged monitoring strategy. Circulation 2001; 104:45-61.
- Loewenstein D, Rabbat M. Neurological complications of systemic hypertension. Handb Clin Neurol. 2021;177:253-259. doi: 10.1016/B978-0-12-819814-8.00018-4.
- Gardner TJ, Horneffer PJ, Manolio TA, et al. Stroke following coronary artery bypass grafting: a ten-year study. Ann Thorac Surg 1985; 40:574.
- Roach GW, Kanchuger M, Mangano CM, et al. Adverse cerebral outcomes after coronary bypass surgery. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group and the Ischemia Research and Education Foundation Investigators. N Engl J Med 1996; 335:1857.
- Selnes OA, Goldsborough MA, Borowicz LM, McKhann GM. Neurobehavioural sequelae of cardiopulmonary bypass. Lancet 1999; 353:1601.
- D'Agostino RS, Jacobs JP, Badhwar V, et al. The Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery Database: 2019 Update on Outcomes and Quality. Ann Thorac Surg 2019; 107:24.
- Dreibelbis JE, Józefowicz RF. Neurologic complications of respiratory disease. Neurol Clin 2010;28(1):37-43. doi:10.1016/j.ncl.2009.09.005.
- Lagman-Bartolome AM, Gladstone J. Metabolic headaches. Neuro Clin 2014;32(2):451-469. doi:10.1016/j.ncl.2013.11.011.
- Roh D, Merkler AE, Al-Mufti F, et al. Global cerebral edema from hypercapnic respiratory acidosis and response to hyperosmolar therapy. Neurology 2016;86(16):1556-1558. doi:10.1212/WNL.0000000000002584.
- Yang W, Zhang X, Wang N, et al. Effects of acute systemic hypoxia and hypercapnia on brain damage in a rat model of hypoxia-ischemia. PLoS One 2016;11(12):e0167359. doi:10.1371/journal.pone.0167359.
- Flemming KD, Brown RD Jr, Petty GW, et al. Evaluation and management of transient ischemic attack and minor cerebral infarction. Mayo Clin Proc 2004; 79:1071.
- Merkler AE. Blood Cell Disorders and the Nervous System. Continuum (Minneapolis). 2020. PMID: 32487901
- Nayak L, et al. Primary CNS lymphoma and neurologic complications of hematologic malignancies. Continuum (Minneapolis). 2015. PMID: 25837901
- Gerstner ER, Abrey LE, Schiff D, et al. CNS Hodgkin lymphoma. Blood 2008;112(5):1658Y1661. doi:10.1182/blood-2008-04-151563.
- Reman O, Pigneux A, Huguet F, et al. Central nervous system involvement in adult acute lymphoblastic leukemia at diagnosis and/or at first relapse: results from the GET-LALA group. Leuk Res 2008;32(11):1741Y1750. doi:10.1016/j.leukres.2008.04.011.
- Bakst R, Wolden S, Yahalom J. Radiation therapy for choroma (granulocytic sarcoma). Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012;82(5):1816Y1822. doi:10.1016/j.ijrobp.2011.02.057.
- Kung AW. Neuromuscular complications of thyrotoxicosis. Clin Endocrinol (Oxf) 2007;67(5):645Y650.
- Gaitonde DY, Rowley KD, Sweeney LB. Hypothyroidism: an update. Am Fam Physician 2012;86(3):244Y251.
- Brent GA. Clinical practice. Graves' disease. N Engl J Med 2008;358(24):2594Y2605.
- Gaitonde DY, Rowley KD, Sweeney LB. Hypothyroidism: an update. Am Fam Physician 2012;86(3):244Y251.
- Bauer M, Goetz T, Glenn T, Whybrow PC. The thyroid-brain interaction in thyroid disorders and mood disorders. J Neuroendocrinol 2008;20(10):1101Y1114.
- Klubo-Gwiedzinska J, Wartofsky L. Thyroid emergencies. Med Clin North Am 2012;96(2): 385Y403.
- Mistry N, Wass J, Turner MR. When to consider thyroid dysfunction in the neurology clinic. Pract Neurol 2009;9(3):145Y156.
- Selim M, Drachman DA. Ataxia associated with Hashimoto's disease: progressive non-familial adult onset cerebellar degeneration with autoimmune thyroiditis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2001;71(1):81Y87.
- Duyff RF, Van den Bosch J, Laman DM, et al. Neuromuscular findings in thyroid dysfunction: a prospective clinical and electrodiagnostic study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2000;68(6):750Y755.
- Eslamian F, Bahrami A, Aghamohammadzadeh N, et al. Electrophysiologic changes in patients with untreated primary hypothyroidism. J Clin Neurophysiol 2011;28(3): 323Y328.
- Mistry N, Wass J, Turner MR. When to consider thyroid dysfunction in the neurology clinic. Pract Neurol 2009;9(3):145Y156.
- Kung AW. Neuromuscular complications of thyrotoxicosis. Clin Endocrinol (Oxf) 2007;67(5):645Y650.
- Heffron W, Eaton RP. Thyrotoxicosis presenting as choreoathetosis. Ann Intern Med 1970;73(3):425Y428.
- Falhammar H, Thoren M, Calissendorff J. Thyrotoxic periodic paralysis: clinical and molecular aspects. Endocrine 2013;43(2):

- 274Y284.
47. Lin SH. Thyrotoxic periodic paralysis. *Mayo Clinic Proc* 2005;80(1):99Y105.
 48. Lin SH, Chu P, Cheng CJ, et al. Early diagnosis of thyrotoxic periodic paralysis: spot urine calcium to phosphate ratio. *Crit Care Med* 2006;34(12):2984Y2989.
 49. Squizzato A, Gerdes VE, Brandjes DP, et al. Thyroid diseases and cerebrovascular disease. *Stroke* 2005;36(10):2302Y2310
 50. Zochodne DW. Diabetes mellitus and the peripheral nervous system: Manifestations and mechanisms. *Muscle Nerve*. 2007 Aug;36(2):144-66. Doi:10.1002/mus.20785.
 51. Barohn RJ, Sahenk Z, Warmolts JR, Mendell JR. The BrunsGarland syndrome (diabetic amyotrophy). Revisited 100 years later. *Arch Neurol* 1991;48:1130-1135.
 52. Dyck PJ, Windebank AJ. Diabetic and nondiabetic lumbosacral radiculoplexus neuropathies: new insights into pathophysiology and treatment. *Muscle Nerve* 2002;25:477-491.
 53. Dyck PJ, Norell JE, Dyck PJ. Methylprednisolone may improve lumbosacral radiculoplexus neuropathy. *Can J Neurol Sci* 2001;28:224-227.
 54. Scott AR. Joint British Diabetes Societies (JBDS) for Inpatient Care; JBDS hyperosmolar hyperglycaemic guidelines group. Management of hyperosmolar hyperglycaemic state in adults with diabetes. *Diabet Med* 2015;32(6):714Y724. doi:10.1111/dme.12757.
 55. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care* 2009;32(7):1335Y-1343. doi:10.2337/dc09-9032.
 56. Nyenwe EA, Kitabchi AE. Evidence-based management of hyperglycemic emergencies in diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2011;94(3):340Y351. doi:10.1016/j.diabres.2011.09.012.
 57. Nyenwe EA, Kitabchi AE. The evolution of diabetic ketoacidosis: an update of its etiology, pathogenesis and management. *Metab Clin Exp* 2016;65(4):507Y521. doi:10.1016/j.metabol.2015.12.007.
 58. Vale TC, Freitas DS, Maciel RO, et al. Teaching video neuroimages: hemichorea-hemiballismus secondary to nonketotic hyperglycemia. *Neurology* 2013;80(16):e178. doi:10.1212/WNL.0b013e31828cf85d.
 59. Singh BM, Strobos RJ. Epilepsia partialis continua associated with nonketotic hyperglycemia: clinical and biochemical profile of 21 patients. *Ann Neurol* 1980;8(2):155Y160. doi:10.1002/ana.410080205.
 60. Ishii M. Endocrine Emergencies With Neurologic Manifestations. *Continuum (Minneapolis)*. 2017 Jun;23(3, Neurology of Systemic Disease):778-801. doi: 10.1212/CON.0000000000000467.
 61. Kearney T, Dang C. Diabetic and endocrine emergencies. *Postgrad Med J* 2007;83(976): 79Y86. doi:10.1136/pgmj.2006.049445.
 62. Frier BM. Hypoglycaemia in diabetes mellitus: epidemiology and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol* 2014;10(12):711Y722. doi:10.1038/nrendo.2014.170.
 63. Wallis WE, Donaldson I, Scott RS, Wilson J. Hypoglycemia masquerading as cerebrovascular disease (hypoglycemic hemiplegia). *Ann Neurol* 1985;18(4):510Y512. doi:10.1002/ana.410180415.
 64. ACR Ad Hoc Committee on Neuropsychiatric Lupus Nomenclature. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum* 1999;42(4):599-608.
 65. Hanly JG, Li Q, Su L, et al. Psychosis in systemic lupus erythematosus: results from an International Inception Cohort Study. *Arthritis Rheum* 2019;71(2):281-9. doi:10.1002/art.40764
 66. Zirkzee E, Huizinga T, Bollen E, et al. Mortality in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus (NPSLE). *Lupus* 2014;23(1):31-38. doi:10.1177/0961203313512540.
 67. Hanly JG. Diagnosis and management of neuropsychiatric SLE. *Nat Rev Rheumatol* 2014; 10(6):338-347. doi:10.1038/nrrheum.2014.15.
 68. Pavlakis PP. Rheumatologic Disorders and the Nervous System. *Continuum (Minneapolis)*. 2020 Jun;26(3):591-610. doi: 10.1212/CON.0000000000000856.
 69. Hanly JG, Li Q, Su L, et al. Cerebrovascular events in systemic lupus erythematosus: results from an international inception cohort study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2018;70(10):1478-1487. doi:10.1002/acr.23509.
 70. Barbhaiya M, Feldman CH, Guan H, et al. Racial/ethnic variation in stroke rates and risks among patients with systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 2019;48(5):840-846. doi:10.1016/j.semarthrit.2018.07.012.
 71. Hanly JG, Li Q, Su L, et al. Psychosis in systemic lupus erythematosus: results from an International Inception Cohort Study. *Arthritis Rheum* 2019;71(2):281-9. doi:10.1002/art.40764.
 72. Hanly JG, Su L, Urowitz MB, et al. Mood disorders in systemic lupus erythematosus: results from an international inception cohort study. *Arthritis Rheumatol* 2015;67(7):1837-1847. doi:10.1002/art.39111.
 73. Hanly JG, Urowitz MB, Su L, et al. Seizure disorders in systemic lupus erythematosus results from an international, prospective, inception cohort study. *Ann Rheum Dis* 2012;71(9): 1502-1509. doi:10.1136/annrheumdis-2011-201089.
 74. Goldstein JM. Neurologic Complications of Rheumatic Disease. *Continuum (Minneapolis)*. 2014. PMID: 24893240
 75. Pavlakis P, Alexopoulos H, Kosmidis M, et al. Peripheral neuropathies in Sjögren's syndrome: a critical update on clinical features and pathogenetic mechanisms. *J Autoimmun* 2012;39(1-2):27-33. doi:10.1016/j.jaut.2012.01.003.
 76. Carvajal Alegria G, Guellec D, et al. Epidemiology of neurological manifestations in Sjogren's syndrome: data from the French ASSESS cohort. *RMD Open* 2016;2(1):e000179. doi:10.1136/rmdopen-2015-000179.
 77. Ramos-Casals M, Solans R, Rosas J, et al. Primary Sjogren syndrome in Spain: clinical and immunologic expression in 1010 patients. *Medicine (Baltimore)* 2008;87(4):210-219. doi:10.1097/MD.0b013e318181e6af.
 78. Mori K, Iijima M, Koike H, et al. The wide spectrum of clinical manifestations in Sjögren's syndrome-associated neuropathy. *Brain* 2005;128(pt 11): 2518-2534. doi:10.1093/brain/awh605.
 79. Delalande S, de Seze J, Fauchais AL, et al. Neurologic manifestations in primary Sjögren syndrome: a study of 82 patients. *Medicine (Baltimore)* 2004;83(5):280-291. doi:10.1097/01.md.0000141099.53742.16.
 80. Annunziata P, De Santi L, Di Rezze S, et al. Clinical features of Sjogren's syndrome in patients with multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 2011;124(2): 109-114. doi:10.1111/j.1600-0404.2010.01428.x.
 81. de Boysson H, Liozon E, Espitia O, et al. Different patterns and specific outcomes of large-vessel involvements in giant cell arteritis. *J Autoimmun* 2019;103:102283. doi:10.1016/j.jaut.2019.05.011.
 82. Cziala M, Tschaidse J, Bernau C, et al. Ocular ischaemic complications in giant cell arteritis: CHADS2-score predicts risk of permanent visual impairment. *Clin Exp Rheumatol* 2019;37 suppl 17(2):61-64.
 83. Mehmet Ali Balç MA, Pamuk ÖN. Dev hücreli (temporal) arterit. *RAED Dergisi* 2015;7(1):10-15.
 84. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013;65:1-11.
 85. Saruhan-Direskeneli G, Hughes T, Aksu K, et al. Identification of multiple genetic susceptibility loci in Takayasu arteritis. *Am J Hum Genet* 2013;93:298-305.
 86. Yang L, Zhang H, Jiang X, et al. Clinical features and outcomes of Takayasu arteritis with neurological symptoms in China: a retrospective study. *J Rheumatol* 2015;42(10):1846-1852. doi:10.3899/jrheum.150097.
 87. Duarte MM, Gerales R, Sousa R, et al. Stroke and transient ischemic attack in Takayasu's arteritis: a systematic review and meta-analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2016;25(4):781-791. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.12.005.
 88. Bond KM, Nasr D, et al. Intracranial and extracranial neurovascular manifestations of Takayasu arteritis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2017; 38(4):766-772. doi:10.3174/ajnr.A5095.
 89. Shi J, Huang X, Li G, et al. Cerebral venous sinus thrombosis in Behçet's disease: a retrospective case-control study. *Clin Rheumatol* 2018;37(1): 51-57. doi:10.1007/s10067-017-3718-2.
 90. Borhani Haghghi A, Sarhadi S, Farhangiz S. MRI findings of neuro-Behçet's disease. *Clin Rheumatol* 2011;30(6):765-770. doi:10.1007/s10067-010-1650-9.

91. Bitik B, Ucar M, Tezcan ME, et al. Transverse myelitis in Behçet's disease: a series of four cases and review of the literature. *Clin Exp Rheumatol* 2013;31(3 suppl 77):20–24.
92. Akdal G, Toydemir HE, Saatci AO, et al. Characteristics of optic neuropathy in Behçet disease. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2018;5(5):e490. doi:10.1212/NXI.0000000000000490.
93. Krumholz A, Stern BJ. Neurologic manifestations of sarcoidosis. *Handb Clin Neurol*. 2014;119:305–33. doi: 10.1016/B978-0-7020-4086-3.00021-7.
94. Stern BJ, Corbett. Neuro-ophthalmologic Manifestations of Sarcoidosis. *J.Curr Treat Options Neurol*. 2007 Jan;9(1):63–71. doi: 10.1007/s11940-007-0032-3.
95. Diringner MN, Zazulia AR. Hyponatremia in neurologic patients: consequences and approaches to treatment. *Neurologist* 2006;12(3):117–126. doi:10.1097/01.nrl.0000215741.01699.77
96. Jacoby N. Electrolyte Disorders and the Nervous System. *Continuum (Minneapolis)*. 2020. PMID: 32487900
97. Sterns RH. Disorders of plasma sodium—causes, consequences, and correction. *N Engl J Med* 2015;372(1):55–65. doi:10.1056/NEJMra1404489.
98. Hoorn EJ, Zietse R. Diagnosis and treatment of hyponatremia: compilation of the guidelines. *J Am Soc Nephrol* 2017;28(5):1340–1349. doi:10.1681/ASN.2016101139.
99. Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, et al. Diagnosis, evaluation, and treatment of hyponatremia: expert panel recommendations. *Am J Med* 2013;126(10 suppl 1):S1–S42. doi:10.1016/j.amjmed.2013.07.006.
100. George JC, Zafar W, Bucaloiu ID, Chang AR. Risk factors and outcomes of rapid correction of severe hyponatremia. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018;13(7):984–992. doi:10.2215/CJN.13061117.
101. Spasovski G, Vanholder R, Alolio B, et al. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatremia. *Eur J Endocrinol* 2014;170(3): G1–G47. doi:10.1530/EJE-13-1020.
102. de Souza A. Movement disorders and the osmotic demyelination syndrome. *Parkinsonism Relat Disord* 2013;19(8):709–716. doi:10.1016/j.parkreldis.2013.04.005.
103. Omari A, Kormas N, Field M. Delayed onset of central pontine myelinolysis despite appropriate correction of hyponatremia. *Intern Med J* 2002; 32(5–6):273–254. doi:10.1046/j.1445-5994.2002.00220.x.
104. Martin RJ. Central pontine and extrapontine myelinolysis: the osmotic demyelination syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75(suppl 3):iii22–iii28. doi:10.1136/jnnp.2004.045906.
105. Gocht A, Colmant HJ. Central pontine and extrapontine myelinolysis: a report of 58 cases. *Clin Neuropathol* 1987;6(6):262–270
106. Diringner M. Neurologic manifestations of major electrolyte abnormalities. *Handb Clin Neurol* 2017;141:705–713. doi:10.1016/B978-0-444-63599-0.00038-7.
107. Verbalis JG. Disorders of water metabolism: diabetes insipidus and the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Handb Clin Neurol* 2014;124:37–52. doi:10.1016/B978-0-444-59602-4.00003-4.
108. Gennari FJ. Hypokalemia. *N Engl J Med* 1998;339:451–458. doi:10.1056/NEJM199808133390707.
109. Gennari FJ. Disorders of potassium homeostasis. Hypokalemia and hyperkalemia. *Crit Care Clin* 2002;18(2):273–288, vii. doi:10.1016/S0749-0704(01)00009-4.
110. Espay AJ. Neurologic complications of electrolyte disturbances and acid-base balance. *Handb Clin Neurol* 2014;119:365–382. doi:10.1016/B978-0-7020-4086-3.00023-0.
111. Bilezikian JP, Bandeira L, Khan A, Cusano NE. Hyperparathyroidism. *Lancet Lond Engl* 2018;391(10116):168–178. doi:10.1016/S0140-6736(17)31430-7.
112. Riggs JE. Neurologic manifestations of electrolyte disturbances. *Neurol Clin* 2002;20(1): 227–239, vii. doi:10.1016/S0733-8619(03)00060-4.
113. Agrawal L, Habib Z, Emanuele NV. Neurologic disorders of mineral metabolism and parathyroid disease. *Handb Clin Neurol* 2014;120:737–748. doi:10.1016/B978-0-7020-4087-0.00049-8.
114. Ishii M. Endocrine emergencies with neurologic manifestations. *Contin Lifelong Learn Neurol* 2017;23(3 Neurology of Systemic Disease): 778–801. doi:10.1212/CON.0000000000000467
115. Castilla-Guerra L, del Carmen Fernández- Moreno M, López-Chozas JM, Fernández- Bolaños R. Electrolytes disturbances and seizures. *Epilepsia* 2006;47(12):1990–1998. doi:10.1111/j.1528-1167.2006.00861.x.
116. Kowdley KV, Coull BM, Orwoll ES. Cognitive impairment and intracranial calcification in chronic hypoparathyroidism. *Am J Med Sci* 1999; 317(5):273–277. doi:10.1097/0000441-199905000-00001.
117. Ahmad S, Kuraganti G, Steenkamp D. Hypercalcemic crisis: a clinical review. *Am J Med* 2015;128(3): 239–245. doi:10.1016/j.amjmed.2014.09.030.
118. Gkampeta A., Pavlou E. Neurological complications of gastrointestinal disorders: A review of the literature *Journal of Pediatric Sciences* 2014;6:e2011
119. Zois CD, Katsanos KH, Kosmidou M, Tsianos EV. Neurologic manifestations in inflammatory bowel diseases: current knowledge and novel insights. *J Crohns Colitis* 2010;4:115–24
120. Lossos A, River Y, Eliakim A, Steiner I. Neurologic aspects in inflammatory bowel disease. *Neurology* 1995;45:416–21.
121. Finelli PF, McEntee WJ, Ambler M, Kestenbaum D. Adult celiac disease presenting as cerebellar syndrome. *Neurology* 1980;30:245–9.
122. Hadjivassiliou M, Sanders DS, Grünewald RA, Woodroffe N, Boscolo S, Aeschlimann D. The neurology of gluten sensitivity. *Lancet Neurol* 2010; 9: 330–42.
123. Gobbi G, Bouquet F, Greco L, Lambertini A, Tassinari CA, Ventura A, et al. Coeliac disease, epilepsy and cerebral calcifications. *Lancet* 1992; 340: 439–43
124. Hadjivassiliou M, Grünewald RA, Kandler RH, Chattopadhyay AK, Jarratt JA, Sanders DS, et al. Neuropathy associated with gluten sensitivity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 1262–6.
125. Desjardins P, Du T, Jiang W, et al. Pathogenesis of hepatic encephalopathy and brain edema in acute liver failure: role of glutamine redefined. *Neurochem Int* 2012;60(7):690Y696.
126. Bernal W, Auzinger G, Dhawan A, Wendon J. Acute liver failure. *Lancet* 2010;376(9736): 190Y201.
127. Munoz SJ. Difficult management problems in fulminant hepatic failure. *Semin Liver Dis* 1993;13(4):395Y413.
128. Ellis AJ, Wendon JA, Williams R. Subclinical seizure activity and prophylactic phenytoin infusion in acute liver failure: a controlled clinical trial. *Hepatology* 2000;32(3):536Y541
129. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol* 2006;44(1):217Y231.
130. White H. Neurologic manifestations of acute and chronic liver disease. *Continuum (Minneapolis)*. 2014 Jun;20(3 Neurology of Systemic Disease):670–80. doi: 10.1212/01.CON.0000450973.84075.a7.
131. Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, et al. Hepatic encephalopathy—definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology* 2002;35(3):716Y721.
132. Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, et al. Hepatic Encephalopathy – Definition, Nomenclature, Diagnosis, and Quantification: Final Report of the Working Party at the 11th World Congress of Gastroenterology, Vienna, 1998
133. Gollan JL, Gollan TJ. Wilson disease in 1998: genetic, diagnostic and therapeutic aspects. *J Hepatol* 1998;28(suppl 1):28Y36.
134. Finelli PF. Kayser-Fleischer ring: hepatolenticular degeneration (Wilson's disease). *Neurology* 1995;45(7):1261Y1262.
135. Utku U, Asil T, Balci K, et al. Hepatic myelopathy with spastic paraparesis. *Clin 53. Neurol Neurosurg* 2005;107(6):514Y516.
136. Cocito D, Maule S, Paolasso I, et al. High prevalence of neuropathies in patients with end-stage liver disease. *Acta Neurol Scand* 2010;122(1):36Y40
137. Perretti A, Gentile S, Balbi P, et al. Peripheral neuropathy in liver cirrhosis. A clinical and electrophysiological study. *Ital J Gastroenterol* 1995;27(7):349Y354.
138. Brouns R and De Deyn PP. Neurological complications in renal failure: a review. *Clin Neurol Neurosurg* 2004; 107: 1–16
139. Arnold R, Issar T, Krishnan AV, Pussell BA. Neurological complications in chronic kidney disease. *JRSM Cardiovasc Dis*. 2016 Nov 3;5:2048004016677687. doi: 10.1177/2048004016677687.

140. Hung SC, Hung SH, Tarng DC, et al. Thiamine deficiency and unexplained encephalopathy in hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 941–947.
141. Delanty N, Vaughan C, Frucht S, et al. Erythropoietin-associated hypertensive posterior leukoencephalopathy. *Neurology* 1997; 49: 686–689.
142. Patel N, Dalal P and Panesar M. Dialysis disequilibrium syndrome: a narrative review. *Semin Dial* 2008; 21: 493–498. *Journal of the Royal Society of Medicine Cardiovascular Disease* 5(0)
143. Roth C and Ferbert A. The posterior reversible encephalopathy syndrome: what's certain, what's new? *Pract Neurol* 2011; 11: 136–144.
144. Krishnan AV, Pussell BA and Kiernan MC. Neuromuscular disease in the dialysis patient: an update for the nephrologist. *Semin Dial* 2009; 22: 267–278.
145. Pop-Busui R, Roberts L, Pennathur S, et al. The management of diabetic neuropathy in CKD. *Am J Kidney Dis* 2010; 55: 365–385. Krishnan AV and Kiernan MC. Neurological complications of chronic kidney disease. *Nat Rev Neurol* 2009; 5: 542–551.
146. Chang YM, Shiao CC, Chang KC, et al. Heart rate variability is an indicator for intradialytic hypotension among chronic hemodialysis patients. *Clin Exp Nephrol* 2015: 1–10.
147. Adachi H, Kamiya T, Hirako M, et al. Improvement of gastric motility by hemodialysis in patients with chronic renal failure. *J Smooth Muscle Res* 2007; 43: 179–189.
148. Brotman DJ, Bash LD, Qayyum R, et al. Heart rate variability predicts ESRD and CKD-related hospitalization. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 1560–1570.
149. McQuillan R and Jassal SV. Neuropsychiatric complications of chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2010; 6: 471–479.
150. O'Lone E, Connors M, Masson P, et al. Cognition in people with end-stage kidney disease treated with hemodialysis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2016; 67: 925–935
151. Nath A. Neurologic Manifestations of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection. *Continuum (Minneapolis)*. 2021. PMID: 34623104 Review.
152. Brann DH, Tsukahara T, Weinreb C, et al. Nonneuronal expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory system suggests mechanisms underlying COVID-19-associated anosmia. *Sci Adv* 2020;6(31). doi:10.1126/sciadv.abc5801
153. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2020;277(8):2251-2261. doi:10.1007/s00405-020-05965-1
154. Hornuss D, Lange B, Schröter N, et al. Anosmia in COVID-19 patients. *Clin Microbiol Infect* 2020; 26(10):1426-1427. doi:10.1016/j.cmi.2020.05.017
155. Radmanesh A, Derman A, Lui YW, et al. COVID-19 associated diffuse leukoencephalopathy and microhemorrhages. *Radiology*. 2020;297(1): E223-E227. doi:10.1148/radiol.2020202040
156. Berlin DA, Gulick RM, Martinez FJ. Severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020;383(25):2451-2460. doi:10.1056/NEJMcp2009575
157. Dakay K, Cooper J, Bloomfield J, et al. Cerebral venous sinus thrombosis in COVID-19 infection: a case series and review of the literature. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2021;30(1):105434. doi:10.1016/j.
158. Eissa M, Abdelhady M, Alqatami H, et al. Spinal cord infarction in a 41-year-old male patient with COVID-19 [published online January 22, 2021]. *Neuradiol J*. doi:10.1177/1971400921988925
159. Cannac O, Martinez-Almoyna L, Hraiech S. Critical illness-associated cerebral microbleeds in COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *Neurology* 2020;95(11):498-499. doi:10.1212/WNL.00000000000010537
160. Berlin DA, Gulick RM, Martinez FJ. Severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020;383(25):2451-2460. doi:10.1056/NEJMcp2009575
161. Connors JM, Levy JH. Thromboinflammation and the hypercoagulability of COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020;18(7):1559-1561. doi:10.1111/jth.14849
162. Grill MF. Neurologic Complications of Human Immunodeficiency Virus. *Continuum (Minneapolis)*. 2021 Aug 1;27(4):963-991. doi: 10.1212/CON.0000000000001035
163. Saylor D, Dickens AM, Sacktor N, et al. HIV-associated neurocognitive disorder pathogenesis and prospects for treatment. *Nat Rev Neurol* 2016;12(4):234-248. doi:10.1038/nrneurol.2016.27
164. Chong J, Di Rocco A, Tagliati M, et al. MR findings in AIDS-associated myelopathy. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999;20(8):1412-1416.
165. Di Rocco A, Simpson DM. AIDS-associated vacuolar myelopathy. *AIDS Patient Care STDS* 1998;12(6):457-461. doi:10.1089/apc.1998.12.457
166. Rezaie A, Parmar R, Rendon C, et al. HIV-associated vacuolar myelopathy: a rare initial presentation of HIV. *SAGE Open Med Case Rep* 2020;8:2050313X20945562. doi:10.1177/2050313X20945562
167. Ferrari S, Vento S, Monaco S, et al. Human immunodeficiency virus-associated peripheral neuropathies. *Mayo Clin Proc* 2006;81(2):213-219. doi:10.4065/81.2.213
168. Vangipuram R, Tyring SK. AIDS-associated malignancies. *Cancer Treat Res* 2019;177:1-21. doi:10.1007/978-3-030-03502-1
169. Lewis W, Dalakas MC. Mitochondrial toxicity of antiviral drugs. *Nat Med* 1995;1:417-422. doi:10.1038/nm0595-417
170. Lee EQ. Neurologic Complications in Patients With Cancer. *Continuum (Minneapolis)*. 2020. PMID: 33273175
171. Nolan C, DeAngelis LM. The confused oncologic patient: a rational clinical approach. *Curr Opin Neurol* 2016;29(6):789–796. doi:10.1097/WCO.0000000000000392
172. Clouston PD, DeAngelis LM, Posner JB. The spectrum of neurological disease in patients with systemic cancer. *Ann Neurol* 1992;31(3):268–273. doi:10.1002/ana.410310307
173. Singh G, Rees JH, Sander JW. Seizures and epilepsy in oncological practice: causes, course, mechanisms and treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78(4):342–349. doi:10.1136/jnnp.2006.106211
174. Stone JB, DeAngelis LM. Cancer-treatment-induced neurotoxicity—focus on newer treatments. *Nat Rev Clin Oncol* 2016;13(2):92–105. doi:10.1038/nrclinonc.2015.152
175. Shih RY, Koeller KK. Central nervous system lesions in immunocompromised patients. *Radiol Clin North Am* 2019;57(6):1217–1231. doi:10.1016/j.rcl.2019.07.002
176. Agnihotri SP. Central nervous system opportunistic infections. *Semin Neurol* 2019;39(3):383–390. doi:10.1055/s-0039-1687842
177. Pruitt AA. CNS infections in patients with cancer. *Continuum (Minneapolis)* 2012;18(2):384–405. doi:10.1212/01.CON.0000413665.80915.c4



Multipl Sklerozda İmmün Mekanizmalar

Prof. Dr. Nihal Işık

Multipl Skleroz (MS) etyopatogenezi, pek çok kronik nörolojik hastalıkta olduğu gibi, komplekstir. Genetik yatkınlık ve çevresel faktörler suçlanmaktadır. Kuzey Avrupa MS-monozigot ikiz çalışmasında konkordans %20-30 olarak bulunmuştur. (Kuzey Avrupa da genel popülasyonda MS görülme riski ise % 0.1-0.2 dir.) Bu sonuç, genetik faktörlerin etkili olduğunu gösteren kuvvetli bir kanıttır. Bu nedenle non-mendelian genetiğin, çevresel faktörlere maruziyetinin etyopatogeneizde etkili olduğu düşünülmektedir (1,2).

Hipotetik olarak; predispozan genetiği olan bir kişinin, hayatının erken dönemindeki bazı olayların, genetik ve çevresel faktörlerle etkileşmesinin, immün sistemi bir şekilde etkilediği düşünülmektedir. Bu etkilenme "defektif immün tolerans" a ve otoreaktif immün hücrelerin aktive olarak, santral sinir sistemine (SSS) akümüle olmasına yol açmaktadır. Bunun sonucunda ise SSS de demiyelinizasyon, akson/nöron hasarı ve gliosis gelişir. Zaman geçtikçe yetersiz remiyelinizasyon, SSS nin kendi hücrelerinin (mikroglialar gibi) aktive olarak inflamasyonu devam ettirmesi, oksidatif hasar ve meningeal lenfoid folliküllerin gelişmesi ile hasarın arttığı ve ciddi nörolojik sekellerin oluştuğu düşünülmektedir (2).

Günümüze kadar MS le açıkça ilişkili olduğu gösterilen herhangi bir oto-antijen, oto-antikör veya infeksiyöz ajan saptanmamıştır. Ama, MS yatkınlık genlerinin çoğunun diğer otoimmün hastalıklarda da belirlenmesi ve hastalığın immünsupresif tedavilere yanıt vermesi, genel olarak SSS e yönelik otoimmün bir hastalık olarak kabul edilmesine neden olmaktadır (3).

Otoimmünite içinde, otoreaktif lenfositlerin SSS ne geçiş için aktive olduğu, geçtikten sonra patolojik immün bir kaskad başlatarak, demiyelinizasyon, nöroaksonal dejenerasyon, sinaptik hasar ve sonrasında geriye dönük olarak oligodendropati ve sonuç olarak doku kaybı ve gliosis neden oldukları düşünülmektedir (4).

MS de etkili olduğu düşünülen immün mekanizmalar ve hücrelere daha yakından bakarsak; İmmün sistemi) ; doğal (innate) ve akkiz (adaptive) olarak ikiye ayırabiliriz. Doğal İS, evrimsel olarak en eski bağışıklık sistemidir ve kişiyi patojenlere- mikro organizmalara- karşı koruyan bir sistemdir. Bazı kimyasal ajanlar ve sitokinlerle immün hücreleri hızlıca infeksiyon alanına çağırarak patojen ajanı yok etmeye çalışır. Doğal öldürücü hücreler (natural killer cell), makrofaj, nötrofil ve dentritik hücreler bu sistem için çalışır (5).

Akkiz İS ise daha geç devreye girer, belleği olan daha güçlü immün yanıt çıkaran sistemdir. T hücreleri ve B hücreleri aracılığıyla , karşılaştığı antijenik yapıya spesifik yanıt verir. Bu sistemin bir özelliği de, immün hücrelerin kendi organizmasına ait olmayan (non-self) antijenik yapıyı tanınması ve bu antijenlere özel bir immün yanıt geliştirerek bunu hatırlamasıdır. Kendine ait olan (self) antijenik yapıyla reaksiyona girmesi , santral ve periferik tolerans yoluyla engellenmeye çalışılır (5).

Bu durumda otoimmünite, self (MS için, SSS dokusu) antijenlere karşı otolog T hücreleri tarafından geliştirilen uygunsuz immün yanıt olarak tanımlanabilir.

OTOREAKTİF T HÜCRELERİ:

CD4+ ve CD 8+ T Hücreleri: MS in çok erken dönemlerinde dahi plaklarda CD4+ T hücreleri saptanmıştır. Bu hücrelerin spesi-

fik SSS antijenleriyle reaksiyona girdiği düşünülmektedir. MS de temel mekanizma demiyelinizasyon olduğu için bu antijenik yapıların, miyelin proteinine ait olduğu varsayılmaktadır. Ancak önce de belirtildiği gibi günümüze dek bir otoantijen belirlenmemiştir (2).

Otoreaktif CD4+ T hücrelerinin,

- periferde (SSS dışında) aktive olduğu,
- tolerans ve kontrol mekanizmalarının yetersizliği nedeniyle, aktive olan hücrelerin çoğalarak,

SSSne geçtikleri düşünülmektedir (2,4).

Otoreaktif T hücreleri periferde bir şekilde aktive olduklarında (antijenik yapıyla karşılaştıklarında), antijen sunan hücreler sitokin-interlökin ortamını etkileyerek, bu otoreaktif hücrelerin polarize olmasına neden olur . IL 12 salınımı, Thelper1 (Th1) ve interferon gama (IFN γ) yı artırırken; IL 23, Th17 ile IFN γ ve IL 17, 22-23 ün artmasına neden olmaktadır (2,4).

MS li beyinde, CD8+ T hücresi, tüm plaklarda (kortikal ve ak madde) ve perivasküler aralıkta CD4+ den daha sık görülmektedir. Sayıları aksonal hasarla yakından koreledir (2,4).

Regulatuvar T hücreleri: Bu hücreler otoreaktif T ve B hücrelerini kontrol/supresse eden hücrelerdir. MS li bireylerde periferde Treg frekansı ve supresyon aktivitesinde azalma olduğu gösterilmiştir (2,4).

OTOREAKTİF B HÜCRELERİ:

Başlangıçta MS; T hücre aracılı bir hastalık olarak düşünülmekteydi. Klinik çalışmalar ve B hücrelerini azaltarak etkili ilaçların, MS inflamatuvar aktivitesini hızlıca azaltması ve hatta progresyon üzerine etkili olduklarının gösterilmesi, bu hücre grubunun etyopatogeneizde kompleks bir etkisinin olduğunu göstermiştir. Bu hücreler, T hücrelerinin hem aktivasyonu, hem de inhibisyonu, otoantikör sekresyonu, meningeal foliküllerin oluşumu ve mikroglia aktivasyonuna neden olmaktadır (4,6,7).

Yukarda bahsedilen,

- SSS ne otoimmün hücre akışı,
- beyin parenkiminde mikroglia ve astrosit aktivasyonu,
- direkt olarak hücre kontağı-hasarı,
- inflamatuvar/nörotoksik molekülün salınımı demiyelinizasyon,

ve bu kaskad sonucunda gelişen glutamaterjik toksisite, reaktif oksijen ürünlerinin oluşumu ve hipoksi, nöroaksonal hasara neden olmaktadır(4,6,7).

Hastalığın ileri dönemlerinde akut inflamatuvar atakların seyredildiği bilinmektedir. Buna rağmen bazı hastalarda progresyon görülmektedir. Progresyonun nedeni tam bilinmemekle birlikte,

- hasarlı beyin parenkimi ve spinal kord içinde zamanla gelişen sekonder değişiklikler,
- MS li beyinlerde saptanan ve MRG ile de gösterilen meningeal folliküler yapıların etkili olduğu düşünülmektedir(4).

MS immünpatolojisine ait düşünceler zaman içinde sürekli modifiye olmaktadır. Moleküler düzeydeki bilgilerin çoğu hayvan modellerinden gelmiş ve bazı çok etkin ilaçların gelişmesine yardımcı olmuştur. Ancak bu modellerin, insanda MS gelişimindeki tüm basamakları yansıtamayacağı unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Yadav SK, Mindur JE, Ito K, Dhib-Jalbut S. Advances in the immunopathogenesis of multiple sclerosis. *Current Opinion* 2015; 28(00):1-14
2. Nourbakhsh B, Mowry EM. Multiple Sclerosis Risk Factors and Pathogenesis. *Continuum* 2019; 25(3):596-610
3. Pachner AR: The Neuroimmunology of Multiple Sclerosis: Fictions and Facts. *Frontiers in Neurology* 2022; 12:1-17
4. Dendrou CA, Fugger L, Friese MA. Immunopathology of Multiple sclerosis. *Nature Reviews* 2015; 15:545-558
5. Hemmer B, Kerschensteiner M, Korn T. Role of the innate and adaptive immune responses in the course of multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2015; 14: 406-19
6. Dargahi N, Katsara M, Tselios T et al. Multiple Sclerosis: Immunopathology and Treatment Update. *Brain Sci.* 2017; 7(78); 1-27
7. Baecher-Allan C, Kaskow BJ, Weiner HL: Multiple Sclerosis: Mechanisms and Immunotherapy. *Neuron* 2018;97;742-768



Multipl Skleroz

Prof. Dr. Mehmet Ufuk Aluçlu

Multiple Skleroz (MS) santral sinir sisteminin (SSS) inflamatuvar, demyelinizan ve akson kaybıyla giden, kişinin yaşam kalitesini sınırlayan kronik, dejeneratif bir hastalıdır. İlk olarak 1868 yılında Jean-Martin Charcot tarafından tanımlanmıştır. Genç erişkinlerde non-travmatik özürüllüğe yol açan en yaygın hastalıktır. Hastaların %85'i ataklarla seyredenken, diğerleri ilerleyici olarak seyrederek. Etiyolojisi tam bilinmeyen MS hastalığında genetik yatkınlığın (HLA-DRB-1501) yanı sıra, özellikle düşük D vitamini veya ultraviyole B ışığına maruz kalma, çocukluk ve büyüme çağında Epstein-Barr virüsü enfeksiyonu, aşırı tuz tüketimi, obezite ve sigara gibi iyi tanımlanmış bazı çevresel faktörlerin hastalığın ortaya çıkmasında rol oynadığı ileri sürülmektedir. Güney ve kuzey yarım kürede 45 ile 65 derece enlemler arasında kalan bölgelerde insidansının yüksek olması, çevresel faktörlerin önemini arttırmaktadır. Hastalık sıklıkla genç yetişkinlerde ortaya çıkar. Prevalansı coğrafi özelliklere bağlı olarak 2-200/100.000 arasında değişmektedir. 5/100.000 < düşük prevalans, 5-30/100.000, orta prevalans, 30/100.000 > yüksek prevalans olarak kabul edilir. Türkiye prevalansı ~31-70/100.000 olarak saptanmıştır. Kadın/erkek oranı 3:1 olup, en sık 10-50 yaş aralığında görülür (1-17).

Patolojik incelemelerde MS'in patolojik lezyonu demyelinizan plaklara yol açan perivenüler inflamatuvar lezyonlardır. Demyelinizasyon, kapiller venüllerin çevresindeki nöron ve endotelial hücreler tarafından üretilen pro-inflamatuvar sitokinler ve kemokinlerin etkisiyle kan-beyin bariyerinin bozulması fokal plak gelişimi ile sonuçlanır. Gelişen plaklar multifokal demyelinizasyon, aksonal dejenerasyon, oligodendrositlerin kaybı ve astrogliosis gelişimine yol açar. MS plakları tipik olarak beyin, optik sinirler ve medulla spinalis bölgelerinde gelişir (4-8).

A) MS KLİNİK FORMLARI

a) RADYOLOJİK İZOLE SENDROM (RİS) :

Başka şikayetlerle istenen manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG) görüntülerinde klinik belirti ve bulguların yokluğunda, tesadüfen plak görülmesi RİS olarak tanımlanır. İnsidans % 0.1 olup, 2.3-5.4 yılda klinik izole sendrom (KİS) veya MS'e dönüşebilir. Plakların genç yaşta görülmesi (<37 y), infratentoriyal bölgede gelişmesi, kontrast madde tutulumu, spinal bölgede olması, görsel uyurim potansiyellerinin uzaması, serum / beyin omurilik sıvısında (BOS) nörofilament artışı, MS'e dönüşüm için risk faktörleridir. RİS lezyonlarının 5 yıl içerisinde MS'e dönüşme olasılığı %30'dur (1,4-6,8,10,11,13-15,17).

b) KLİNİK İZOLE SENDROM (KİS) :

SSS'de inflamatuvar demyelinizasyon varlığını düşündürdüren, ancak tanı kriterlerini tam olarak karşılamayan izole optik nevrit, inkomplet medulla spinalis tutulumu (transvers myelit), izole beyin sapı sendromu, daha az sıklıkla hemisferik tutulum (serebellar) şeklinde klinik bulgu vererek ortaya çıkan, MRG'de MS'i düşündürdüren semptomatik ya da asemptomatik (sessiz) lezyonların gözlenildiği nörolojik tabloya KİS denir. 2. atak geçirme süresi 1.9 yıl olup, KİS diğer MS formlarına dönüşebilir. MRG(-), BOS (-) MS'e dönüşüm %30, MRG / BOS'dan biri (+) ise MS'e dönüşüm %50, MRG (+), BOS (+) olduğunda MS'e dönüşüm %80 oranında gelişmektedir (1,4-6,8,10,11,13-15,17).

c) RELAPSING-REMITTING MS (RRMS) :

MS hastalığının % 85'ini oluşturur. Tamamen veya kısmen düzelen atakla başlayıp, atak sıklığı hastaya göre değişir. Ortalama başlangıç yaşı 30 olup, kadınlarda 3 kat daha fazla görülür. Diğer MS formlarına dönüşebilir (1,4-6,8,10,11,13-15,17).

d) PRIMER PROGRESİF MS (PPMS) :

Hastaların %10'unda görülür. Başlangıçtan itibaren atak olmaksızın, sürekli ilerleyici ve arada düzelleme olmayan klinikle seyrederek. Genellikle 40 yaştan sonra başlangıç gösterir. Geç başlangıçlı olması, relaps ve remisyon olmaksızın giderek artan özürüllük artışı önemli özelliklerindedir. Erkek ve kadınlarda eşit oranda görülür. Progresyon hızı bireyler arası büyük varyasyonlar gösterir. Hastalığın tutulum bölgesine göre;

1. Progressif spinal sendrom
2. Progressif ataksik sendrom
3. Progressif vizuel kayıp
4. Progressif kognitif bozukluk gibi klinik formları vardır.

PPMS, Mc Donald 2010-2017 tanı kriterlerinde;

1. Hastalıkta en az bir yıllık progresyon (Klinik relapstan bağımsız)
2. Aşağıdaki üç kriterden en az 2'sinin müsbet olması gerekir.

A. Periventriküler, kortikal/jukstakortikal, infratentoriyal bölgelerde 1 ya da çok T2 lezyonunun gösterilmesi

B. 2 ya da çok spinal lezyon

C. Pozitif BOS (izoelektrik odaklama ile oligoklonal bandların saptanması veya artmış IgG indeksi) olması olarak tanımlanmıştır (1,4-6,8,10,11,13-15,17).

e) SEKONDER PROGRESİF MS (SPMS) :

RRMS formundan sonra oluşan ve arada iyileşme olmaksızın ilerleme gösteren formdur. İleri yaşta MS tanısı alan erkek hastalarda dönüşüm süresi daha kısadır (1,4-6,8,10,11,13-15,17).

f) PROGRESİF-RELAPSING MS:

Hastaların %5'inde izlenir. Başlangıçtan itibaren giderek ilerleyen, sonrasında tam düzelleme izlenmeyen atakların olduğu formdur. Akut ataklar olabilir. Tüm PPMS'lilerin % 28'ini oluşturur. Dizabilite, düzelmeyen atak ve hastalık progresyonunun birleşiminden oluşur. Tedaviye yanıt diğer formlardan daha güçtür (1,4-6,8,10,11,13-15,17).

g) BENIGN MS:

İki atak arasında 15 yıl ve daha fazla süre olması durumunda veya genişletilmiş özürüllük durum ölçeği (Expanded Disability Status Scale: EDSS) skoru 3 ve altında olan olgular benign MS olarak kabul edilir. Olgularda bu süre içerisinde yorgunluk, ağrı, depresyon ve kognitif bozukluklar görülebilir (1,4-6,8,10,11,13-15,17).

B) MS SINIFLAMASI:

MS 2013 yılında yapılan yeni sınıflamaya göre MS klinik formları aşağıdaki gruplar altında incelenmektedir.

I-a-Preseptomatik yatkınlık dönemi

I-b-Preseptomatik RIS

II- KİS (MS düşündüren ilk klinik olay)

- Monoseptomatik / Polisptomatik

- Aktif / Nonaktif

III- RRMS (% 85)

- Aktif / Nonaktif

IV -Progressiv MS (% 5-10)

(PrimerProgressiv-Sekonder PMS)

IV-a-Aktif/progressiv-non-progressiv

IV-b-Non-aktif/ progressiv-non progressiv

IV-c-Başlangıç ataklar ya da başlangıçtan itibaren dizabilite artışı

C) MS KLİNİK BULGULARI:

MS klinik bulguları, monoseptomatik (Optik nörit, beyin sapı bulguları, transvers myelit ve serebellar sendromlar) veya poliseptomatik olabilir. Klinik bulgular motor, duyuşal, görme bozukluğu, ataksi/tremor, diplopi, vertigo, sfinkter kusuru vb. şeklinde görülebilir (4-6,9-11,13-17) .

a) MOTOR BULGULAR:

İlk atakta kortikospinal yol tutulumu % 30-40, kronik dönemde % 60 oranında görülür. Tüm ekstremitelerde monoparezi, hemiparezi, tetraparezi ve spinal tutulumlarda asimetrik paraparezi şeklinde kuvvet kaybı görülebilir. Klinik olarak alt ekstremitelerin daha sık ve erken tutulumu izlenebilir. Derin tendon reflekslerinde artış, patolojik refleks (+) ve spastite gibi piramidal bulgular görülür (4-6,9-11,13-17) .

b) DUYUSAL BULGULAR:

Başlangıç döneminde % 20-55, kronik dönemde % 50-70 oranında görülür. Ekstremitelerde pareteziler, dizesteziler, hissizlik veya gövdede bant şeklinde şekilde görülebilir. Vibrasyon, pozisyon, ağrı, ısı ve dokunma duyusunda da bozulma görülür. Hissedilen ağrılar nöropatik, radiküler ve trigeminal ağrı şeklindedir. Başı öne eğince vücuda yayılan elektrikleme hissi "Lhermitte bulgusu" olarak tanımlanır ve MS'de sık görülür. Trigeminal nevralsi de MS kliniğinde görülebilen nöropatik ağrılar arasında görülür (4-6,9-11,13-17) .

c) GÖRSEL BULGULAR:

Optik nörit (ON) , diplopi, bulanık görme, bir veya iki gözde görme keskinliğinde azalma, göz dibinde temporal solukluk sık görülen bulgulardır. Egzersiz veya vücutta ısı artışı sonucu görmede bulanıklık "Uthoff fenomeni" olarak tanımlanır (4-6,9-11,13-17) .

c.1) OPTİK NÖRİT :

MS kliniğinde en sık görülen bulgulardan biridir (% 15-25) . Fronto-orbital bölgede, ağrı ve ağırlı göz hareketleri ile ortaya çıkan ve genellikle tek taraflı ani görme kaybı gelişir. Ayrıca skotomlar, renkli görmede bozulma, afferent pupil defekti, anormal görme alanları olabilir. Fundus muayenesinde optik disk normal olmasına rağmen, görme keskinliği azalmıştır. Nadiren papillit şeklinde de görülebilir (4-6,9-11,13-17) .

d) BEYİN SAPI BULGULARI:

Horizontal / vertikal bakış paralizileri şeklinde görülen oküler hareket bozuklukları sık görülür. Nistagmus, internükleer oftalmopleji (İNO) , Fisher'in birbuçuk sendromu, skew deviasyon, pseudobulber paralizisi, dizartik konuşma, vertigo, işitme kaybı, tinnitus, ageusia, fasiyal paralizisi, blefarospazm, myokimi görülebilecek diğer beyin sapı bulguları arasında yer alır.

d.1) İNO: Mediyal longütüdinal fasikül lezyonları sonucu lezyon tarafındaki gözün içe bakışında kısıtlanma, dışa bakan gözde nistagmusun olduğu bir göz hareket bozukluğudur.

d.2) Fisher'in birbuçuk sendromu: Lezyon tarafında bakış felci ve internükleer oftalmopleji nedeniyle içe bakışta kısıtlanmanın olduğu durumdur.

d.3) Skew deviasyon: Ponto - serebellar pedinkül lezyonlarında gelişen ve gözlerin vertikal eksende sapma gösterdiği durumdur (4-6,9-11,13-17) .

e) SEREBELLAR BULGULAR:

Gövde veya ekstremitelerde ataksisi (% 50) , yürüme ataksisi (% 11) , vertigo, intansiyonel tremor ve dizartri şeklindedir (4-6,9-11,13-17) .

f) KOGNİTİF BULGULAR:

Görsel ve işitsel dikkat eksikliği, hafıza, konuşma ve düşünce içeriği bozuklukları şeklinde görülen kognitif fonksiyon bozuklukları ileri dönemlerde hastaların % 40-60'ında görülür (4-6,9-11,13-17) .

g) PSİKİYATRİK BULGULAR:

MS hastalarında depresyon prevalansı yüksek olup, % 25-55 oranında saptanır. Hareket kısıtlılığı, yaşamı sürdürmede güçlük, patolojik ağlama-gülme periyodları, bipolar bozukluklar, anksiyete ve ileri dönemlerde gelecekle ilgili olumsuz duygular sık görülür (4-6,9-11,13-17) .

h) CİNSEL FONKSİYON BULGULARI:

İlerlemiş MS tanısı alan erkeklerin % 80'inde, kadınların % 50'sinde görülür. Erkeklerde daha çok erektil disfonksiyon, ejakülasyon bozuklukları görülürken, kadınlarda anorgazmi ve lubrikasyon eksikliği görülür. Libidoda azalma her iki cinsiyette de görülür (4-6,9-11,13-17) .

i) ÜRİNER VE İNTESTİNAL SİSTEM BULGULARI:

Üriner bozukluklar hastaların % 75'inde izlenir. Bunlar pollakiuri, idrar kaçırma, yetiştirememe, retansiyon bozuklukları ve sık üriner enfeksiyon şeklindedir. Depolama fonksiyon bozukluğu detrüssör kası hiperrefleksisine, depolama ve boşaltım bozuklukları ise detrüssör sfinkter dissinerjisine bağlı şekilde gelişir. Konstipasyon ve MS'in ileri dönemlerde fekal inkontinans görülebilir (4-6,9-11,13-17) .

j) UYKU BOZUKLUKLARI VE YORGUNLUK:

İnsomnia, nokturnal spazm ve narkolepsi gibi uyku bozuklukları MS hastalarında 3 kat fazla görülür. Yorgunluk MS hastalarının % 75'inde görülür. Ağır yorgunluk tanımlayan hastaların % 20'sinde depresyon saptanmıştır (4-6,9-11,13-17) .

j) PAROKSİSMAL BULGULAR:

Epilepsi (% 5-8) , trigeminal nevralsi, tonik spazmlar, epizodik ataksi ve dizartri görülebilecek paroksizmal bulgular arasında yer alır (4-6,9-11,13-17) .

k) OTONOMİK BULGULAR:

Terleme bozuklukları, hipotermi, bacaklarda soğukluk hissi ve renk değişikliği, otonom solunum ve yetmezliği sık görülen bulgulardır (4-6,9-11,13-17) .

l) EKSTRAPİRAMİDAL BULGULAR:

Kore, hemiballismus, atetoz, fokal distoni, hemifasiyal spazm, trismus, miyokimi ve segmental miyoklonus görülebilir (4-6,9-11,13-17) .

D) MS TANI:**a) MRG:**

Beyin ve spinal kord MRG görüntülemesi MS tanısında önemli bir yer tutar. Çekim yapılan MRG cihazı en az 1.5 Tesla gücünde olmalıdır. Kontrastlı görüntülerde ilaç verildikten 5 dakika sonra çekim yapılması aktif lezyonların tespit edilmesinde önemlidir. Lezyonların yerleşim yerlerinin ve yükünün saptanmasında, zaman içerisindeki takibinde, subklinik aktivitenin gösterilmesinde, beyin veya medulla spinalis atrofisinin saptanması ve uygulanan tedavi yanıtının takibinde kullanılır. MS lezyonları genellikle perivenüler, perikallosal, jukstakortikal veya infratentorial yerleşimli, ovoid şekilli, ventriküle değen, çapı 5mm'den büyük lezyon-

lar şeklindedirler. Perikallosal yerleşim "Dawson's parmakları" olarak adlandırılır. Kraniyal MRG incelemelerinde; sagittal ve aksiyel T1, T2 ve FLAIR ve postkontrast aksiyel T1 ağırlıklı kesitler (<5mm, önerilen 3 mm kesitler) alınması önerilir. Spinal kord incelemelerinde; aksiyel ve sagittal T2 ve STIR, T1 ve DIR, T2, post-kontrast T1 kesitler (3mm kesitler) , optik sinir için ise yağ baskılı çekimler önerilir. Plaklar; T2 ve FLAIR alınan kesitlerde hiperintens, T1 kesitlerinde hipointens (akut, kronik dönem-kara delik) şeklinde izlenir. Kontrastlı MRG kesitleri T1 sekansında alınır ve kan-beyin bariyerinin bozulmasını işaret eder (aktif plak) . Gebelerde ilk 3 ay kontrastlı MRG çekiminden kaçınılmalıdır. MS tanısında, MRG'de zaman ve mekân dağılımı önemlidir. Herhangi bir zamanda kontrast tutan ve tutmayan lezyonların bir arada görülmesi veya takipte herhangi bir dönemde yeni bir T2 lezyonun veya kontrast tutan lezyon görülmesi zamansal dağılımı gösterir. Mekansal yayılımı; ilk atakta MS tanısı için periventriküler, kortikal/ juktakortikal, infratentorial veya spinal kord alanlarının en az ≥ 2 'sinde ≥ 1 lezyon olmalıdır. (Beyin lezyonları: ≥ 3 mm, oval, ventriküle dik, T2A, Flair lezyonu, spinal lezyon: 1-1.5 vertebral segment uzunluğunda, oval T2A, Flair lezyonu) .

2017 revize McDonald kriterleri Tablo-1'de verilmiştir (6,14,22) :

Tablo 1. 2017 Revize McDonald kriterleri (6,14,22)

Atak	Objektif klinik bulgulu lezyon sayısı	MS tanısı için gerekli ek veri
≥ 2 atak	≥ 2	Yok ^a
≥ 2 atak	1+ öyküde başka bir alanda ki lezyona ait atak. ^b	Yok ^a
≥ 2 atak	1	SSS'de farklı bir alandaki lezyona ait yeni bir atak veya MRG ^c ile mekanda yayılımın gösterilmesi
1 atak	≥ 2	Ek bir klinik atak veya MRG ^d ile zamanda yayılımın gösterilmesi veya BOS-spesifik OKB ^e varlığı
1 atak	1 lezyona ait objektif klinik bulgu	SSS'de farklı bir alandaki lezyona ait yeni bir atak veya MRG ^c ile mekanda yayılımın gösterilmesi ve ek bir klinik atak veya MRG ^d ile zamanda yayılımın gösterilmesi veya BOS-spesifik OKB ^e varlığı
Sinsi progresyon	1 yıl klinik progresyon (retrospektif veya prospektif, ataktan bağımsız olarak)	Aşağıdakilerin 2'si <ul style="list-style-type: none"> MS tipik (periventriküler, kortikal/juktakortikal veya infratentoryal) alanlarda ≥ 1 lezyon Spinal kordda ≥ 2 lezyon BOS-spesifik OKB varlığı

a: Mekanda ve zamanda yayılımı göstermek için ek bir teste gerek yoktur. Ancak beyin MRG tüm hastalara yapılmalıdır. Tanıyı destekleyecek yetersiz klinik ve MR bulguları olanlarda, tipik KIS olmayanlarda, atipik özellikleri olan hastalarda ek olarak spinal kord MRG ve BOS tetkiki yapılmalıdır. Bu tetkikler yapılmadıysa ya da negatifse MS tanısı koymadan önce dikkat edilmeli ve alternatif tanıları göz önünde bulundurulmalıdır.

b: Atak için objektif nörolojik bulgular temelinde konulmuş klinik tanı en güvenilirdir. Öyküdeki atağa ait dökümanite edilmiş objektif nörolojik bulgular yoksa, öykü enflamatuvar demyelinizan olaya ait tipik semptom ve klinik gelişim özelliklerini içermelidir. Ancak en az bir atak objektif bulgularla desteklenmelidir. Objektif kanıtların yokluğunda dikkatli olunmalıdır.

c: MRG'de alanda yayılım; MS tipik (periventriküler, kortikal/juktakortikal, infratentoryal ve spinal kord) 4 alanın ≥ 2 'sinde ≥ 1 lezyon olması.

d: MRG'de zamanda yayılım; herhangi bir zamanda çekilen MRG'de kontrast tutan ve tutmayan lezyonların aynı anda bulunması veya takip MRG'sinde ilk MRG (çekildiği zamandan bağımsız olarak) referans alındığında yeni bit T2 hiperintens lezyonun ya da kontrast tutan lezyonun olması.

e: BOS-spesifik OKB varlığı zamanda yayılımı göstermez ama tanıda onun yerine geçer.

MS: Multipl skleroz, SSS: Santral sinir sistemi, MRG: Manyetik rezonans görüntüleme, BOS: Beyin omurilik sıvısı, OKB: Oligoklonal band

b) BOS BULGULARI:

BOS incelemesinde hastaların % 90'nında pozitif saptanması, izoelektrik fokuslama yöntemi ile çalışılan IgG yapısındaki oligoklonal band (OKB) tip-2/3 varlığı, IgG indeksinin 0.7 ve üzerinde olması nedeniyle MS tanısında önemli bir laboratuvar bulgusudur (4-6,11-14) .

c) UYARILMIŞ POTANSİYELLER:

Uyarılmış potansiyeller görsel, duyuşal ve beyin sapı işitsel yollarının işlevlerinin değerlendirilmesine olanak verir. MS için spesifik bulgular vermemesine karşın, uygun alan tutulumu ile birliktelik gösteren uyumlu klinik bulguların varlığında yapılmaları önerilir. En sık kullanılanı görsel uyarılmış potansiyeller olup, p-100 latansındaki %10'dan fazla uzamanın gösterilmesi ve amplitüd düşüklüğü (akson hasarı) önemlidir. Somatosensoryel uyarıl-

miş potansiyeller periferik sinir uyarımları ile kortekse ulaşan bir dizi duyuşal potansiyellerin kayıtlanması temeline dayanır. En sık median ve tibial uyarım kayıtlarından uyarım yapılarak elde edilir. Beyin sapı uyarılmış potansiyelleri MS'e bağılı etkilenimi göstermede sık kullanılan bir yöntem değıildir (4-6,8,13).

d) OPTİK KOHERANS TOMOGRAFİ (OKT) :

MS erken tanısında ve takibinde nörodejenerasyonu göstermesi, tedavi etkinliğinin değıerlendirilmesi ve prognozu öngörme açısından son yıllarda MS pratiğinde sık kullanılmaktadır. Düşük koherens interferometriyle fundusa gönderilen ışığın retina katmanlarının kalınlığına orantılı olarak değıişen hızda geri yansıması ve alet tarafından yansıyan ışığın ölçülerek retinanın non-invazif, hızlı ve tekrarlanabilir şekilde yüksek rezolüsyonlu görüntülerinin elde edilmesidir. ON geçiren hastalarda belirgin retina sinir lifi tabakası incelenmesi saptanmakta ve hastalık süresince bu inceleme devam etmektedir. Özellikle KİS'li hastalarda asemptomatik optik sinir etkilenmesini göstermesinin ve MS'e dönüşme olasılığını tahmininde yol gösterebilir.

e) NÖROFLAMENT HAFİF ZİNCİR BULGUSU (NfL) :

MS hastalığında SSS'de gelişen akson hasarı ve dejenerasyonda, BOS ve serumda NfL düzeyi artar. Progresyon, hastalık aktivitesi ve tedavi etkinliğinin değıerlendirmesinde son yıllarda öne çıkan önemli bir biyobelirteçtir. BOS NfL düzeyi daha sık olarak ayırıcı tanıda, serum NfL düzeyi ise takip ve prognozda kullanılır.

E) MS KLİNİK TAKİBİ:

Özürüllük değıerlendirmesinde; EDSS, Symbol digit modalities test (SDMT) ve Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) kullanılır. EDSS değıerlendirmesinde; görsel, beyin sapı, piramidal, serebellar, duyuşal, mesane/bağırsak ve beyin fonksiyonları muayene edilir. EDSS düzeyi skorları 0-10 arasında değıerlendirilir. EDSS:0-4 arası fonksiyonel skorları (tam olarak yürüyebilir olan (≥ 500 yürüyebilen) hastalar) , 4,5-5 fonksiyonel skorlar ve ambulasyon, 5,5< ambulasyon kapasitesini gösterir. 7 skoru tekerlekli sandalyeye, 9 skoru yatağı bağımlılığı, 10 skoru ise ölüümü ifade eder. SDMT; bilgi işleme hızı, çalışma belleğı, olaya özğü bellek, görsel-uzamsal tarama becerileri ve psikomotor becerileri değıerlendirir. Sağ hemisfer ve sağ posterior pariyetal korteks hakkında bilgi verir. MSFC; 25 adım yürüme testi, 9 delikli testi ve PASAT-3 testlerinden oluşur. MSFC puanı hesaplanırken her üç testten elde edilen puanlar skoru hesaplanarak tek bir puan haline getirilir (1,4-6,9-25).

F) MS TANISI/AYIRICI TANISINDA ÖNERİLEN LABORATUVAR İNCELEMELERİ:

Hemogram, sedimentasyon, serum-reaktif protein, kan şekeri, karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri, tiroid fonksiyon testleri, B12, folik asit, lipid paneli, anti-nükleer antikor (ANA) (>1/320, paternleri) , ANA pozitif ise anti-ekstre nükleer antijen profili, anti-kardiopilin antikorlar, sifiliz serolojisi, MRG ilk başvuruda yapılması önerilmektedir (4-6).

Tablo 2. MS tanısı ile en sık ayırıcı tanısı yapılan hastalıklar (1,4-6,9-11,14,16,17,21,22)

<ul style="list-style-type: none"> • Akut dissemine ensefalomyelit • Nöromyelitis optika spektrum hastalıkları • Leber's herediter optik nöropatisi • Primer/sekonder enflamatuvar vasküler hastalıklar • Primer SSS vaskülit • Sistemik kolajen/vasküler hastalıklar • Sistemik lupus eritematozus • Antifosfolipid antikor sendromu • Primer Sjögren sendromu • Behçet hastalığı • Susac sendromu • CRION (Chronic relapsing isolated optic neuropathy) • CLIPPERS (Chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancementresponsive to steroids) Sendromu • Non-enflamatuvar vasküler hastalıklar • CADASIL (serebral otozomal dominant subkortikal iskemik lezyonlar) • Küçük damar hastalıkları • Dural A-V fistül • Migren • Bickerstaff's ensefaliti • Radyasyon myelopatisi • Lökodistrofiler • Adrenolökodistrofi • Metakromatik lökodistrofi • Globoid (Krabbe) lökodistrofi 	<ul style="list-style-type: none"> • Refsum hastalığı • Spinocerebellar dejenerasyon • Herediter spastik parapleji • Primer lateral skleroz • Enfeksiyöz hastalıklar • Toksoplazmoz • Tüberküloz • Lyme • Sitomegalo virüs enfeksiyonu • HSV • Erişkin başlangıçlı dominant lökodistrofi • Herediter erişkin başlangıçlı Alexander hastalığı • HIV • HTLV • Varisella Zoster enfeksiyonu • Progresif multifokal lökoensefalopati • Granülomatöz hastalıklar • Sarkoidoz • Histiositosis • Neoplastik/lenfoproliferatif hastalıklar • SSS tümörleri ve metastatik tümörler • Yapısal lezyonlar (Chiari vb) • Primer SSS lenfoması • Paraneoplastik hastalıklar • Mitokondriyal hastalıklar • Nütrisyonel hastalıklar • Vitamin B12 eksikliği • Bakır eksikliği • Whipple hastalığı • Fabry hastalığı • Lathyrism
--	--

G) MS AYIRICI TANI:

MS ilişkili SSS'nin idiyopatik enflamatuvar demiyelinizan hastalıkları ve MS varyantları;

- Akut dissemine ensefalomyelit (ADEM)
- NMO spektrum hastalıkları (NMOSD)
- Myelin oligodendrosit glikoprotein (MOG) antikorlu ile ilişkili demiyelinizan hastalıklar
- Diğer (atipik SSS'nin enflamatuvar demiyelinizan hastalıkları)
- Tümeaktif MS
- Balo'nun konsantrik sklerozu
- Akut MS (Marburg tip MS)

MS tanısı ile en sık ayırıcı tanısı yapılan hastalıklar Tablo-2'de verilmiştir (1,4-6,9-11,14,16,17,21,22) .

H) MS TANISINDA KIRMIZI BAYRAKLAR:

MS tanısında dikkat edilmesi gereken özellikler kırmızı bayrak olarak belirlenmiştir. Bunlar;

- Altmış yaş üstü veya adölesan öncesi başlangıç
- Ailede benzer hastalık öyküsü
- Akut (inme benzeri) başlangıç
- Genç bir hastada primer progresif gidiş/anormal hızlı seyir
- Tipik MS bulgularının olmaması
- Atipik klinik tablo ile prezentasyon
- Bilinç bozukluğu
- Baş ağrısı ve meningismus
- Kognitif tutulum
- Kortikal belirtiler
- Ekstrapiramidal belirtiler
- Nöbet
- İşitme kaybı
- Tek başına progresif ataksi

SSS tutuluğu dışında semptomlar;

- Poliradikülopati veya multipl kraniyal sinir tutuluğu
- Amyotrofi
- Israrlı monofokal prezentasyon
- Hipotalamik bozukluklar
- Diabetes insipidus

Anormal laboratuvar bulguları;

- Anormal BOS bulguları [OKB (-) , hücre >50/mL, protein yüksekliği >90 mg/dL]
- MS için atipik MRG bulguları veya normal MRG (1,4-6,9-11,14,16,17,20-22)

I) MS TEDAVİ:

MS tedavisi klinikte gelişen bulgulara göre 3 grupta toplanabilir.

1. Atak tedavisi
2. İmmun modülatör/ immunsupresif tedavi
3. Semptomatik tedavi

I.1) MS atak tedavisi:

- Metilprednizolon (1 gr/gün 3-5-7-10 gün)
- Adrenokortikotropik Hormon (ACTH)

- Plazmaferez (5-7 seans/14 gün)

I.2) İmmun modülatör/ immunsupresif tedavi:

1. Basamak tedavide kullanılan ilaçlar

- Interferon beta-1b (s/c gün aşırı)
- Interferon beta-1a
- Interferon beta-1a IM haftalık
- Interferon beta-1a s/c, haftada 3
- Peginterferon beta-1a s/c 2 haftada 1
- Glatiramer asetat (s/c, hergün/haftada 3)
- Teriflunamid
- Dimetil fumarat

2. Basamak tedavide kullanılan ilaçlar

- Fingolimod
- Natalizumab
- Ocrelizumab
- Cladribin

3. Basamak tedavide kullanılan ilaçlar

- Alemtuzumab
- Kök hücre tedavisi
- İmmunsupresif tedaviler
 - Metotrexate
 - Azatiopirin
 - Mitoksantron
 - Siklofosamid

I.3) Semptomatik tedavi**İ.TEDAVİ UYGULAMALARI**

Revize 2017 McDonald MS tanı kriterlerine göre tanı konan hastalara basamaklı (eskalasyon) veya indüksiyon tedavi seçeneklerinden biri başlanır. Basamaklı tedavide; 1.basamak modifiye edici ilaçlar ile tedaviye başlanır. En sık uygulanan tedavi yöntemi olup, hastalık aktivitesi arttığında (sık atak, özürülük artışı veya yeni T2 veya kontrast madde tutan MRG lezyonları) tedaviye 2. veya 3. Basamak tedavilere geçiş yapılır. İndüksiyon tedavisi; tedaviye güçlü ve etkin modifiye ilaç ile başlamak anlamına gelir. MS hastalarında tedavi hastaların klinik özelliklerinin çeşitliliğinden dolayı bireye özgü tedavi şeklinde planlanır. Başlanacak tedavi hekim-hasta ortak kararı ile düzenlenir. Tedavi belirlenmesinde hastanın yaşam koşulları ile ilişkili durumlar, eşlik eden hastalıklar, gebelik planlanması, ilaçlarla ilgili faktörler, güvenlik ve maliyeti göz önünde bulundurulmalıdır. MS tedavisinde kullanılan ilaçlar ile klinik olarak hastalık aktivitesi kanıtının olup olmadığı takip edilir (No evidence of disease activity: NEDA) . NEDA-3 atak sıklık ve şiddeti azaltılması, özürülük gelişiminin önlenmesi, radyolojik olarak da MR aktivitesi (yeni oluşmuş, büyümüş T2 veya kontrast tutan lezyon) , NEDA-4'de ek olarak beyin atrofisi, NEDA-5'de ek olarak NfL yanıtlarını içerir. Düşük aktiviteli hastalarda basamak tedavisi, yüksek aktiviteli hastalarda indüksiyon tedavisi önerilir. Erkek cinsiyet, 50 yaşından sonra hastalığın başlaması, sık ve ağır ataklar, hızlı ilerleyen özürülük, atak tipi (motor, beyin sapı, spinal kord) , T2 lezyon yükünün artışı, Gadolinium pozitif lezyonlar, beyin atrofisi, kalıcı T1 hipointens lezyonlar (kara delik) , infratentorial ve spinal kord yerleşimli plaklar tedavide olumsuz belirteçlerdir. MS tedavisinde sık kullanılan ilaçların genel özellikleri Tablo-3'de, MS seyri sırasında izlenen semptomlar ve tedavileri, Tablo-4'de verilmiştir.

Tablo 3. MS tedavisinde sık kullanılan ilaçların genel özellikleri (1,4-6,9-11,25-27)

İLAÇ	UYGULAMA	KULLANIM ÖNCESİ TETKİKLER	KULLANIM SIRASINDAKİ TETKİKLER	SIK GÖRÜLEN YAN ETKİLER	ETKİ MEKANİZMASI	HAMİLELİK
Interferonlar	Sc/im	Tam kan sayımı, KCFT, TFT KC viral seroloji, MRG, Psikiyatrik bakı, Beta-HCG Enjeksiyon eğitimi, Yan etkiler Konusunda Bilgilendirme, Kontrasepsiyon önerme,	Tam kan sayımı, KCFT 1., 3., 6. ayda (ilk yıl) ve ardından 3-6 ay ara ile TFT yılda bir veya gerekirse 6 ayda bir yan etki, tedavi uyumu takibi	Grip benzeri semptom, transaminazlarda yükselme, enjeksiyon yeri reaksiyonları, sık Nab (nötralizan antikor)	T hücre aktivasyon ve proliferasyonda azalma, proenflamatuvar sitokin üretiminde azalma, kan beyin bariyeri seviyesinde matris metalloproteinlerin üretiminin inhibisyonu, adezyon	C
Glatiramer Asetat	Sc	Tam kan sayımı, KCFT, MRG Psikiyatrik bakı, Beta-HCG Enjeksiyon eğitimi, Yan etkiler Konusunda Bilgilendirme, Kontrasepsiyon önerme	Tam kan sayımı, KCFT 3-6 ay aralıklarla yan etki, tedavi uyumu ve tedavi yanıtı takibi	Enjeksiyon yeri reaksiyonları (eritem) Kronik kullanımda Lipoatrofi, Enjeksiyon sonrası sistemik reaksiyon Alerjik deri reaksiyonu Terlemede artış, Çok nadir KCFT bozukluğu	T hücre proliferasyonunun GA tarafınca tetiklenerek, SSS'ne grip antienflamatuvar sitokinleri salgılatıp enflamasyonu azaltmaktadır	B
Teriflunomid	p.o	Tam kan sayımı, KCFT, Yan etkiler konusunda Bilgilendirme, Kontrasepsiyon Önerme, MRG	İlk 6 ay 2 haftada KCFT ve hemogram, Uzun süreli takipte 6-12 ayda bir kez veya klinik gereklilik görülmesi durumunda aynı testlerin tekrarlanması gerekir. gebelik, toksik hepatit, ağır nötropeni, tekrarlayan enfeksiyonlar, tüberküloz reaktivasyonu ve periferik nöropatinin gelişmesi durumunda ilacın kesilmesi ve hızlandırılmış eliminasyon prosedürünün uygulanması önerilmektedir	Bulantı, diyare, saçlarda seyrelme ve karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, bulantı, diyare, saçlarda seyrelme ve karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma	Dihidroorotat dehidrogenazı geri döndürür şekilde inhibe edip pirimidin sentezini engeller	X
Dimetilfumarat	p.o.	Tam kan sayımı, KCFT, Yan etkiler Konusunda Bilgilendirme, Kontrasepsiyon Önerme, MRG	İlk üç ayda, ayda bir kez AST/ALT ve hemogram incelemeleri yapılmalıdır. Uzun süreli takipte ise 6-12 ayda bir kez veya klinik gereklilik görülmesi durumunda aynı testlerin tekrarlanması önerilmektedir.	Ciltte kızamıklık ile bulantı, karın ağrısı ve ishal gibi gastrointestinal şikayetler	Plazma sitokin düzeyini arttırma, T- hücre alt popülasyonunu azaltarak	C
Fingolimod	p.o	Tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, Suçiçeği öyküsü veya varisella zoster antikor testi, Varisella zosterine karşı bağışıklık olmadığında, suçiçeği aşısı ve tedavinin bir ay ertelenmesi,- İlk doz öncesi ve ilk doz sonrası altıncı saatte elektrokardiyogram; bozukluk varsa, tedaviye başlamadan önce kardioloji servisine sevk, Diyabet ve üveit öyküsü bulunanlarda oftalmolojik inceleme ve/veya optik koherens tomografisi, Akciğer fonksiyon testleri ve/veya astım, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, sigara öyküsü veya diğer pulmoner sistem hastalığı olanlar için göğüs hastalıkları servisine sevk, Üreme çağındaki kadınlar için gebelik testi, Beyin MRG'si (kontrastlı ve kontrastsız).	Tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri (başlangıçta sık, uzun süreli takipte en az üç ayda bir), Oftalmolojik inceleme ve/veya optik koherens tomografisi (3-4 ay aralıklarla), Beyin MRG'si (6 ay-1 yıl aralıklarla), Solunum semptomları için akciğer fonksiyon testleri ve/veya göğüs hastalıkları servisine sevk, Enfeksiyon belirti/semptomlarının yakın izlemi ve erken tedavileri, Kan basıncı takibi, Tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri (başlangıçta sık, uzun süreli takipte en az üç ayda bir), Oftalmolojik inceleme ve/veya optik koherens tomografisi (3-4 ay aralıklarla), Beyin MRG'si (6 ay-1 yıl aralıklarla), Solunum semptomları için akciğer fonksiyon testleri ve/veya göğüs hastalıkları servisine sevk, Enfeksiyon belirti/semptomlarının yakın izlemi ve erken tedavileri, Kan basıncı takibi	Baş ağrısı, grip, ishal, sırt ağrısı, öksürük, nefes darlığı, alt solunum yolu enfeksiyonu, karaciğer enzimlerinin yükselmesi, geçici bradikardi ve tedavinin başlamasında yavaş atriyoventriküler (AV) iletim, kan basıncı etkileri ve maküler ödem	Lenfositler üzerindeki S1P1 reseptörlerinin modülasyonu yoluyla T- hücrelerinin lenf dokularından ayrılmasını önler	C
Natalizumab	iv	KCFT, hemogram, AC grafisi, hepatit serolojisi, HIV serolojisi, TİT, idrar kültürü, serum anti-JCV antikor/indeks tarama yapılmalı ve hasta riskler konusunda Bilgilendirilmelidir	İlk 3 ay; ayda bir hemogram ve KCFT, sonra 6 ayda bir bakılmalıdır. 6. ve 12. ayda ve sonrasında gerekirse yıllık nötralizan antikor tayini yapılmalıdır. Tedavi öncesi anti-JCV antikor negatif olan olgularda 6 ayda bir anti-JCV antikor tayini yapılmalıdır. Anti-JCV antikor pozitif ancak düşük indekse sahip hastalarda 24. aydan sonra 6 ayda bir yeniden indeks tayini yapılmalıdır, ULTIPL SKLEROZ TANI VE TEDAVİ KILAVUZU 2018 MULTİPL SKLEROZ TANI VE TEDAVİ KILAVUZU 2018	İnfüzyon reaksiyonları, Baş ağrısı, yorgunluk, artralji, nazofarenjit, depresyon, ekstremitelerde ağrı, abdominal rahatsızlık, döküntü, hepatotoksite, karaciğer enzimlerinde yükselme, Lenfositöz, eozinofili, pml riski, nab	İntegrinlerin α4 alt ünitesine bağlanarak bu adezyon sürecini engeller ve lökositlerin MSS dokusuna geçmesini azaltır	C
Ocrelizumab	iv	Hemogram, geniş biyokimya, PA akciğer grafisi, HbsAg, anti-HBc IgG, anti-HBs, anti-HCV, anti-HIV, VZV-IgM, IgG, serum IgG, IgA ve IgM düzeyleri.MRG	Ayda bir KCFT, bilirubin, 3 ayda bir hemogram, kreatinin, Kontrasepsiyon önerme	İnfüzyon reaksiyonları, enfeksiyonlar (üst ve alt solunum yolu enfeksiyonları ve cilt enfeksiyonları), hipogammaglobulinemi, malignensi artışı (meme ca)	CD20+ B hücrelerini seçici olarak inhibe eder	C
Cladribine	p.o	Hemogram, biyokimya(KCFT ve böbrek fonksiyonları), HBV, HCV, HIV, VZV, tbc taraması, Beta HCG, MRG, malignensi taraması	3., 6. ay ve 1.yılda hemogram,	Üst solunum yolu enfeksiyonları, başağrısı, lenfopeni, bulantı, sırt ağrısı, artralji ve artrit, insomnia, bronşit, hipertansiyon, ateş, depresyon	Adeozin deaminazı inhibe eder	D

Tablo 3. MS tedavisinde sık kullanılan ilaçların genel özellikleri (1,4-6,9-11,25-27)

ILAÇ	UYGULAMA	KULLANIM ÖNCESİ TETKİKLER	KULLANIM SIRASINDAKİ TETKİKLER	SIK GÖRÜLEN YAN ETKİLER	ETKİ MEKANİZMASI	HAMİLELİK
Alemtuzumab	iv	hemogram, geniş biyokimya, tam idrar tahlili, TSH, HBsAg, Anti-HCV, Anti-HIV, Anti-HBc IgG, Anti-HBs, VZV-IgG, serum gebelik testi, PPD veya quantiferon testi yapılır.	Ayda bir kez hemogram ve tam idrar tahlili yapılmalıdır,Üç ayda bir TSH bakılmaldır	infüzyon reaksiyonları, enfeksiyonlar ve otoimmün hastalıklar(tiroidit, ITP)	CD 52 ekspres eden T ve B hücreleri, natural killer hücreleri, monosit ve dendritik hücrelerinin depleasyonu ve repopulasyonuna etki eder	C
Siklofosamid	iv	Hemogram, PA AC grafisi, Üriner sistem ultrasonografisi ve postmiksyonel volüm ölçümü, Böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, gebelik testi, Herhangi bir enfeksiyon kaynağının olmadığını tespit edilmesi, Siklofosamid tedavisi öncesi lökosit sayısı >4000/mm3, nötrofil >2000/mm3, trombosit >150,000/mm3 olmalıdır.	Ayda 1 hemogram ve idrar tahlili-idrar kültürü, Tedavi öncesi ve sonrasında postmiksyonel rezidü bakılması, EKG, PA- AC grafisi, Tedavi öncesi ve tamamlandıktan sonra sperm analizi	Bulantı/kusma, İnfertilite, amenore, alopesi, enfeksiyonlar, hemorajik sistit, malignite riski (mesane), lösemi, kardiyotoksisite, pulmoner toksisite, veno-okluzif karaciğer hastalığı, teratojenite, hiponatremi, fatigue	DNA'ya bağlanarak mitoz ve hücre replikasyonunu engeller	D
Mitoksantron	iv	WBC >4000, nötrofil >2000/mm3, trombosit >150000/mm3 olmalıdır, Elektrokardiyogram (EKG) ve ekokardiyografi (EKO) ile beraber kardiyolojik muayene, Akciğer grafisi, Böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, Gebelik testi, Diğer enfeksiyonların ekarte edilmesi	Kardiyak ve hematolojik monitorizasyon	Kardiyomiopati, lösemi, bulantı-kusma, alopesi, menstrüel düzensizlikler, amenore, fertilité üzerine olumsuz etkiler, karaciğer toksisitesi, enfeksiyonlar, alerjik reaksiyonlar,lökopeni-trombositopeni	Anti-neoplastik, immünsüpressif ve immünomodülatör	D

Tablo 4. MS seyri sırasında izlenen semptomlar ve tedavileri (4-6,10, 11,25)

SEMPATOM	ÖNERİLEN TEDAVİ	GİRİŞİMSSEL YAKLAŞIM	MULTİDİSİPLİNER YAKLAŞIM
Yorgunluk	Amantadin		İş terapileri, Fizyoterapi: yorgunluk yönetim değerlendirmesi ve egzersiz programı
Kognisyon/ düşük mood	Anti-depresanlar (sitalopram, duloksetin vb)		Nöropsikoloji kliniği, kognitif davranışçı terapi, iş terapisi
Spasite	Baklofen, gabapentin, tizanidine, klonazepam, dantrolene	Intratekal baklofen, botilismus toksin tedavisi	Fizyoterapi
Mesane sorunları	Sıklık/urgency: oxybutynin, solifenacin, tolterodine, mirabegron Nokturi: desmopressin/DDAVP spray	Rezidüel mesane hacmi >100 ml: aralıklı kendi kendine kateterizasyon veya kalıcı kateter; intraveziküler botulinum toksini	Üronöroloji
Seksüel disfonksiyon	Sildenafil, tadalafil, alprostadil, yohimbine		Üronöroloji
Konstüpsiyon	Fiber/sıvı, hacim arttırıcı maddeler, ozmotik uyarıcı laksatifler, fitiller, transanal irrigasyon		
Fekal inkontinans	Kodeine, loperamide		Biofeedback, nörogastroenteroloji
Ağrı	Amitriptyline, pregabalın, gabapentin, lamotrigine		
Ataksi/tremor	Propranolol, clonazepam, levetiracetam, isoniazid (&pyridoxine), carbamazepine, ondansetron	Botulinum toksini, talamotomi	Fizyoterapi, iş terapileri, odovestibüler terapi
Osilopsi	Gabapentin, memantine, levetiracetam, klonazepam, baclofen		Nöro-oftalmoloji

KAYNAKLAR

1. R. Dobson, G. Giovannoni. Multiple sclerosis-a review. European Journal of Neurology 2019; 26: 2740
2. Kobelt G, Thompson A, Berg J, et al. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe. Mult Scler 2017; 23: 11231136.
3. Ascherio A. Environmental factors in multiple sclerosis. Expert Rev Neurother 2013; 13: 39.
4. Beckmann Y, Uzunköprü C. Multipl Skleroz. İstanbul: EMA Tıp Kitapevi, 2021.
5. Nöroloji e-Ders kitabı. Erişim tarihi: 26.06.2022. <http://www.itfnoroloji.org/ekitap.htm>
6. Multipl Skleroz Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2018. : Ed. Dr. Hüsnü Efendi Dr. Demet Yandım Kuşcu. Galenos Yayınevi, İstanbul, 2018.
7. Pearce JMS. Historical descriptions of multiple sclerosis. Eur Neurol 2005; 54: 4953.
8. Karussis D. The diagnosis of multiple sclerosis and the various related demyelinating syndromes: a critical review. J Autoimmun 2014; 4849: 134142.

- 635.
15. Oh J, Vidal-Jordana A, Montalban X. Multiple sclerosis: clinical aspects. *Curr Opin Neurol* 2018;Dec;31(6):752-759
 16. Ford H. Clinical presentation and diagnosis of multiple sclerosis. *Clin Med (Lond)* 2020; Jul;20(4):380-383.
 17. Katz Sand I. Classification, diagnosis, and differential diagnosis of multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol* 2015; Jun;28(3):193-205.
 18. Paul A, Comabella M, Gandhi R. Biomarkers in Multiple Sclerosis. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2019; Mar 1;9(3):a029058.
 19. Ziemssen T, Akgün K, Brück W. Molecular biomarkers in multiple sclerosis. *J Neuroinflammation* 2019; Dec 23;16(1):272.
 20. Deisenhammer F, Zetterberg H, Fitzner B, Zettl UK. The Cerebrospinal Fluid in Multiple Sclerosis. *Front Immunol* 2019; Apr 12;10:726.
 21. Brownlee WJ, Hardy TA, Fazekas F, Miller DH. Diagnosis of multiple sclerosis: progress and challenges . *Lancet* 2017; Apr 1;389(10076):1336-1346.
 22. Wildner P, Stasiolek M, Matysiak M. Differential diagnosis of multiple sclerosis and other inflammatory CNS diseases. *Mult Scler Relat Disord* 2020; Jan;37:101452.
 23. Inojosa H, Schriefer D, Ziemssen T. Clinical outcome measures in multiple sclerosis: A review. *Autoimmun Rev* 2020; May;19(5):102512
 24. Klineova S, Lublin FD. Clinical Course of Multiple Sclerosis. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2018; Sep 4;8(9):a028928
 25. Doshi A, Chataway J. Multiple sclerosis, a treatable disease. *Clin Med (Lond)* 2016; Dec;16(Suppl 6):s53-s59.
 26. Li H, Lian G, Wang G, Yin Q, Su Z. A review of possible therapies for multiple sclerosis. *Mol Cell Biochem* 2021; Sep;476(9):3261-3270.
 27. Sorensen PS. Safety concerns and risk management of multiple sclerosis Therapies. *J Neurol Sci* 2011; Dec;311 Suppl 1:S29-34.



Diğer Demiyelinizan Hastalıklar

Doç. Dr. Haluk Gümüş

Multipl skleroz (MS), otoimmün inflamasyon, demiyelinizasyon ve aksonal hasar ile karakterize motor ve duyuşal fonksiyon kaybı ile giden santral sinir sisteminin (SSS) kronik bir hastalıdır. MS, genç erişkinlerde nörolojik özür lülüğün en yaygın nedenlerinden biridir. MS'in çeşitli varyantları (SSS'nin diğer demiyelinizan sendromları), günümüzde tanı doğruluğunu artırmak, farklı immünopatojenik profili belirlemek ve her bir hastaya özel bir tedaviyi uygulamak amacıyla tanımlanmıştır. Bunlar, Akut dissemine ensefalomyelit (ADEM) ve varyantları (akut hemorajik lökoensefalit-AHL) Marburg varyantı ve Baló'nun konsantrik sklerozu, Schilder hastalığı, Transvers miyelit, Nöromiyelitis optika spektrum bozuklukları (NMO ve NMOSD), Tekrarlayan izole optik nörit ve Tümefaktif demiyelinizan lezyonlardır (1). Aralarındaki ayırım sadece terminolojik bir problem olmayıp, bunların tanısının tedavi ve takip üzerinde önemli etkileri vardır. Örneğin bazı hastalar, MS için ilk basamak tedavilerine sadece iyi yanıt vermeyebilir, hatta kötüleşebilir. Bu nedenle klinik ve nöroradyolojik özellikler ile birlikte immünolojik biyobelirteçler, bu vakaları klasik MS'den ayırmaya yardımcı olabilmektedir. İmmünolojik ve görüntüleme biyobelirteçlerinin kullanımı, sadece tanının doğruluk oranını artırmakla kalmayacak, aynı zamanda prognoz içinde katkıda bulunacaktır. Bu makalede MS dışı diğer demiyelinizan hastalıkların klinik, radyolojik özellikleri ve tedavi seçenekleri tartışılacaktır.

1- Akut Dissemine Ensefalomyelit (ADEM)

ADEM, SSS'nin akut monofazik inflamatuvar demiyelinizan bir hastalıdır. Her yaşta ortaya çıkabilmesine rağmen, esas olarak çocukları ve genç yetişkinleri etkiler (2). Hastalık öncesinde geçirilmiş bir enfeksiyöz hastalık veya daha az sıklıkla aşılama öyküsü olabileceği düşünülmektedir (3). Hastalığın kış ve ilkbahar aylarında mevsimsel olarak sık izlendiği bildirilmiştir. Yıllık insidansın 0.1 - 0.6/100.000 kişi olduğu bilinmektedir.

Klinik tanı kriterleri şu anda yalnızca pediatrik yaş grubu için mevcuttur ve nörolojik semptomları ile spesifik MRG özelliklerini içermektedir (4). ADEM hastalığında başlıca ak maddeyi tutan, ancak gri maddeyi de etkileyen yaygın perivenöz inflamasyon söz konusudur. Tablonun ortaya çıkışında moleküler taklit mekanizmasının rol oynadığı düşünülmektedir. Örneğin; MSS'de bulunan yapılardan özellikle myelin basic protein (MBP), proteolipid protein (PLP), ve myelin oligodendrosit glikoprotein (MOG) bazı viral antijenler ile benzerlik gösterdiği bilinmektedir (5). Sonuçta oluşan geniş inflamasyon alanlarında demiyelinizasyon, lipid içeren makrofajlar, T ve B lenfositleri, ve ara ara plazma hücreleri ve granülositler bulunur. Lezyonlar histolojik olarak aynı yaşta ve bazı bölgelerde aksonal hasar görülebilir (6). Klinik açıdan bakıldığında ise belirtiler enfeksiyon veya aşılama sonrası birkaç gün ile birkaç hafta içinde ortaya çıkar. Klinik anlamda ADEM ile MS ayrımında en önemli bulgunun ensefalopati varlığı olduğu düşünülmektedir. Baş ağrısı ve uyanıklık kusuru ADEM'de siktir; bazen komaya kadar gidebilir. Ense sertliği ve meningeal iritasyon bulguları nadirdir. Davranış-kişilik değişiklikleri, konvülsiyonlar, ve etkilenen bölgeye göre fokal bulgular (paraparezi, hemiparezi, beyin sapı bulguları) görülebilir. Optik nöropati de siktir. Nadiren ADEM tablosuna periferik sinir sistemi tutulumu (akut inflamatuvar demiyelinizan polinöropati) de eşlik edebilir. Tanı kriterleri ilk olarak 2007 yılında Uluslararası Pediatrik MS Çalışma Grubu (UPMSÇG) pediatrik ADEM tanı kriterleri olarak yayınlanmış, bu kriterler 2013 yılında revize edilmiştir (7).

Bu kriterler ise;

- MSS'yi polifokal olarak tutan, inflamatuvar, demiyelinizan karakterde ilk atak
- Ateş, sistemik hastalık ve postiktal dönem ile açıklanamayan ensefalopati bulguları
- Akut fazda (ilk üç ayda) anormal beyin MR
- Hastalık başlangıcından >3 ay sonra yeni MR veya klinik bulgu olmaması
- Akut faz (ilk üç ay) beyin MR lezyon özellikleri: Başlıca serebral ak maddede, diffüz, belirsiz sınırlı, ve büyük (>1-2 cm) lezyonlar olmalıdır. T1 hipointens lezyonlar nadirdir. Talamus veya bazal ganglia gibi derin gri maddede lezyonlar şeklindedir.

Seyir çoğu zaman monofaziktir. Bununla beraber değişen literatür bilgileri ile alt tiplerin varlığını öne sürmüştür. Olguların büyük bölümünü monofazik ADEM ve multifazik ADEM (en az 3 ay ara ile iki atak) oluşturur. Daha önce başka bir alt tip olarak kabul edilen ADEM-ON 'nin ise artık MOG ilişkili hastalığın bir komponenti olduğu düşünülmektedir.

- Monofazik ADEM: Tek bir klasik ADEM atağını
- Multifazik ADEM: En az 3 ay ara ile 2 ADEM atağını (ikinci atağın semptomları, bulguları ve MR özellikleri ilki ile aynı ya da farklı olabilir, 3 veya daha fazla atak olmuş ise başka tanı düşünülmeli)
- ADEM-ON Monofazik ya da multifazik ADEM + ≥ 1 optik nevrit atağını
- Akut Hemorajik Lökoensefalit (AHL) Hızlı kötüleşme ve yüksek mortaliteli, nekroz ve hemoraji alanları ile karakterize fulminan ADEM prezentasyonu şeklinde tanımlanmaktadır (5).

Bazen MS'in ilk atağı da ADEM'e benzer klinik ve radyolojik bulgularla ortaya çıkabilir. Bu nedenle ADEM ile ilk atak MS ayrımı dikkatle yapılmalıdır. Bulguların yaygın olması, hastada ensefalopatik bir tablo bulunması daha çok ADEM lehine ise de, multipl skleroz da nadiren bu şekilde karşımıza çıkabilir. ADEM hastalığında ateş ve meningismus, prodromal viral hastalık ve yakın zamanda aşılama, ensefalopati veya çok farklı nörolojik bulgular, BOS'ta OKB olmaması ile MS hastalığından ayrışabilmektedir. Radyolojik olarak incelendiğinde ise ADEM lezyonları; ak madde boyunca yaygın, çok sayıda, birleşme eğilimi gösteren, sınırları net seçilemeyen, aynı yaşta çok sayıda izlenen ve talamik-derin gri cevheri etkileyen özelliktedir (8).

Son yıllarda tanımlanan anti-MOG antikoru ilişkili hastalık hakkında bilgiler arttıkça ADEM, NMO ve MS hakkındaki görüşlerde değişmiştir. Şu anda çocukluk çağında ADEM ile başvuran hastaların önemli bir bölümünde anti-MOG antikorusunun pozitif olduğu ve bunların bir kısmının (%34) demiyelinizan ataklar geçirmeye devam edeceği bilinmektedir (9). Monofazik ve multifazik ADEM tabloları düzeldikten sonra iyileşme dönemi oldukça uzun sürebilir. Hastaların %56-94 'ünün tam, %6- 56'sının hafif-orta defisitler ile ve %0-18 'inin orta-ağır defisitler ile iyileştiği bildirilmiştir (5).

Labaratuvar incelemelerinde hastaların beyin omurilik sıvısında ılımlı lenfositik pleositoz bulunabilir, nadiren hücresiz de olabilir. Protein artmıştır, şeker normal veya hafifçe azalmış olabilir. Oli-

gloklonal bantlar sık olmamakla birlikte görülebilir. Ancak multipl sklerozda görülenin aksine, zaman içinde kaybolması beklenir. ADEM hastalarında kanda saptanabilen spesifik bir bulgu yoktur. Ancak olası öncü enfeksiyonlar ve karışabilecek diğer hastalıklar açısından bazı incelemeler yapılmalıdır. Bunlar arasında tam kan sayımı, saatlik sedimentasyon hızı, SLE ve diğer sistemik hastalıkların belirteçleri ve viral serolojik incelemeler sayılabilir. Mikoplazma antikorları ve titrede olası yükselmeler de araştırılmalıdır. Eğer BOS hücre düzeyi doğrudan infeksiyöz bir süreci düşündürürse mutlaka gerekli kültürler yapılmalıdır.

ADEM tedavisinde ilk aşama tedavi yüksek doz intravenöz metilprednizolon verilmesidir. Genellikle 3-10 gün arka arkaya 1000 mg/gün (çocuk ise 20 mg/kg/gün) intravenöz metilprednizolon verildikten sonra oral metilprednizolona (genellikle 64 mg/gün) başlanır ve doz yavaş yavaş azaltılır. İdame oral steroid süresi hakkında bir konsensus yoktur ancak 3 ay içinde dereceli olarak kesmek doğru bir yaklaşım olabilir. Diğer bir steroid seçeneği 16-32 mg/g deksametazon verilmesidir. Steroide cevapsız olguların plazmafereze iyi cevap verebildiği akıldan bulundurulmalıdır. Eğer doğrudan infeksiyöz bir süreç dışlanamamışsa mutlaka uygun antibakteriyel ve antiviral tedavi de eş zamanlı olarak başlanmalıdır.

2- Akut Hemorajik Lökoensefalit (Hurst hastalığı)

Akut hemorajik lökoensefalit (AHLE) (Hurst hastalığı) ADEM'in en şiddetli formu olarak tanımlanmaktadır. Çok nadir olan bu hastalık hem erişkin hem de çocuklarda görülür ve nörolojik tablo çok hızlı ilerler. Çok kısa zamanda kafa içi basınç artışı sendromu, epileptik nöbetler, ensefalopati, koma tablosu gelişebilir ve sıklıkla ölümcüldür. Hastalığın çocukluk çağı ADEM lerin %2 sini oluşturduğu bildirilmektedir. İlk dönem radyolojik bulguları ADEM ile benzerlik gösterir fakat hızlıca hemoraji ve nekroz geliştiği görülür (10). Patolojik incelemede ADEM gibi perivasküler inflamasyon ve demiyelinizasyon izlenmektedir. Beyin omurilik sıvısında bu patolojik süreç ile uyumlu olarak nötrofil hakimiyetli pleositoz ve protein yüksekliği saptanır. Bu nedenlerle bakteriyel enfeksiyonlarla karıştırılabilir. Tedavi yaklaşımı klasik ADEM'de olduğu gibidir. Tedavinin erken başlanması hayat kurtarıcı olabilir. Yakın zamanda yayınlanan iki AHLE tanısı alan çocuğun, 16 ADEM ve 20 noninflamatuvar nörolojik birey ile karşılaştırıldığı bir çalışmada (11), AHLE hastalarının BOS'unda yüksek oranda IL-6, IL-17A ve IL-8 olduğu görülmüştür. Buna ilave olarak CCL2, CCL3 ve CCL4 gibi kemoatraktanların daha yüksek olduğu bulunmuştur. Yazarlar bu bulgular ile AHLE hastalarında tosilizumab gibi sitokin fırtınasını önleyebilecek ajanlar kullanılmasının işe yarayabileceğini öne sürmüşlerdir. AHLE olgularının yaklaşık %70'i ölümlü sonuçlanmaktadır. Sağ kalan hastalar ise değişen düzeylerde ağır sekeller ile iyileşmektedir. Bu nedenle klinik tablonun hemen tanısının konarak tedaviye başlanması çok önemlidir.

3- Nöromiyelitis Optika Spektrum Hastalıkları (NMOSD)

İlk kez 19. yüzyılda Devic tarafından, transvers myelit ve optik nevrit sonrası ex olan bir hastanın otopsi bulguları yayınlanmış ve sonrasında nöromiyelitis optika hastalığı tanımlanmıştır (12). Uzun yıllar boyunca MS ile ilişkili bir hastalık olduğu düşünülmüştür. 2004 yılında, bu hastalarda astrosit ayaklarında bulunan aquaporin-4 su kanalına karşı antikorlar (anti aquaporin-4) saptandıktan sonra hastalığa bakış oldukça değişmiştir. NMOSD'nin patogenezi, klinik özellikler, radyolojik ve laboratuvar bulguları ile ayrı bir hastalık spektrumu olduğu, spinal kord ve optik sinir dışında da merkezi sinir sistemini etkileyebildiği görülmüştür (13). Bununla beraber, antikorun negatif olduğu (seronegatif) ancak klinik olarak aynı bulgular izlenen NMOSD olguları hakkında da tecrübelerimiz artmaktadır.

Hastalığın patogenezinde ana rol alan aquaporin-4-IgG (NMO-IgG)'nin kan beyin bariyerini geçerek, endoteli saran astrosit ayaklarındaki hedefe bağlanır. IgG1 alt tipinde olduğundan özellikle kompleman sistemini harekete geçirir. Oluşan inflamatuvar ortamda salınan sitokinler ile beraber kan beyin bariyerinin geçirgenliği daha da artar ve daha fazla aquaporin-4-IgG etkileşime girer. Oligodendrositler, nöronlar, akson ve myelin ve diğer ve destek yapılarında da hasar gelişmeye başlar. Bununla beraber antikorun beyin parenkimine geçişinin ise otoreaktif B ve T hücreleri sayesinde olduğu öne sürülmektedir. Periferde aktive olan bu lenfositler bir kez astrosit ayaklarındaki antijenlerini tanıdıktan sonra olayların başladığı düşünülmektedir. Yukarıdaki patofizyolojik olaylardan anlaşılacağı gibi, bu süreç multipl skleroz ve diğer demiyelinizan hastalıklardan oldukça farklıdır. En önemlisi NMOSD'nin son zamanlarda bir astrositopati olarak sınıflandırılma eğilimi ortaya çıkmıştır. Hastalarda gelişen demiyelinizasyonun sekonder olarak geliştiği bilinmektedir. Klasik olarak, akut m.spinalis lezyonlarında, yaygın ödem izlenir ve bu lezyon birkaç seviyeden daha fazla uzanım gösterir, ya da tüm m. spinaliste devamlı veya yama tarzında dağılır. Akut olarak ak ve gri maddeyi tutan yoğun makrofaj infiltrasyonu izlenirken kronik lezyonlarda, m. spinalis nekrotik dejenerasyon ve gliosis nedeni ile nekrotik ve atrofiktir. Optik sinirler, kiazma, ve bazen serebral hemisferler benzer tarzda hem demiyelinizan lezyonlar, hem nekrotizan lezyonlarla ya da ikisi bir arada olarak etkilenebilir (13,14).

NMOSD'de en sık etkilenen bölgeler optik sinir, spinal kord, ve area postrema'dır. Nöromiyelitis optika'nın tanımlanmasından sonraki süreçte hastalığın klinik spektrumu ve tanı kriterleri belirlenmiş şekilde değişikliğe uğramıştır. Şu anda kabul edilen kriterler temelde anti-aquaporin-4 antikorunun pozitif olup olmamasına göre şekillendirilmiştir. Bu kriterler ile ana klinik tutulum bulguları ve NMOSH'ye spesifik MR özellikleri de tanımlanmıştır (15) (Tablo1-2). NMOSD'de atak özellikleri incelendiğinde sırası ile optik nevrit (%37-54), transvers myelit (%30-47), area postrema (%3) ve serebral sendrom (%2) şeklinde klinikte izlenmektedir. Bunların kombinasyonları da az sıklıkta görülebilir (16) (Tablo 1). NMOSD tanı kriterleri Tablo 2 de verilmiştir.

Tablo 1. NMOSD'de görülen ana klinik ve MR özellikleri

Klinik tutulum bulguları	NMOSD'e özel MR özellikleri
<ol style="list-style-type: none"> 1. Optik nevrit 2. Akut myelit 3. Area postrema sendromu (hıçkırık, bulantı ve kusma) 4. Akut beyin sapı sendromu 5. Semptomatik narcolepsi veya akut diensefalik klinik sendrom (NMOSD'e özel MR görüntüsü ile beraber) 6. Semptomatik serebral sendrom (NMOSD'e özel MR görüntüsü ile beraber) 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Akut optik nevrit: Beyin parenkiminde lezyon olmamalı ya da nonspesifik olmalı. Optik sinir MR'ında optik sinirin 1/2 sinden fazlasında T2 ya da kontrast tutan lezyon olması ya da optik kiazma lezyonu olması 2. Akut myelit: ≥ 3 vertebra segmentinden uzun intramedüller MR lezyonu olması ya da akut myelit hikayesi olan bir hastada ≥ 3 vertebra segmentinden uzun spinal kord atrofi 3. Area postrema sendromu: Dorsal medulla/area postrema lezyonu 4. Akut beyin sapı sendromu: Periependimal beyinsapı lezyonu

Tablo 2. NMOSD 2015 tanı kriterleri.

Aquaporin-4-IgG (+)	Aquaporin-4-IgG (-) ya da Bilinmiyor
1. ≥ 1 En az 1 adet ana klinik tutulum bulgusu 2. Aquaporin-4-IgG pozitif bulunması (hücre tabanlı testler önerilir) 3. Diğer tanıların dışlanması	1. ≥ 1 klinik atakta, 2 veya daha fazla klinik tutulum bulgusu a. En az bir optik nevrit, akut myelit ya da area postrema sendromu olmalı b. En az iki farklı ana klinik tutulum bulgusu olmalı c. MR bulguları uyumlu olmalı 2. En iyi metod ile yapılan antikor testi negatif olmalı 3. Diğer tanıları dışlanmalı

NMOSD tanısı konulan hastaların %70-80 'inde anti-aqp-4 antikor pozitif saptanmaktadır. Bu testin optimum teknikle yapılmalıdır ki bunun için canlı hücre temelli teknikler önerilmektedir. Antikor saptanmayan (seronegatif) grubun bir bölümünde ise anti-MOG (anti-myelin oligodendrosit glikoprotein) antikorları saptanmıştır. Bu oran ortalama %20-25 olarak bildirilmektedir (17). Bu olguların tipik aquaporin-4 antikor pozitif NMO olgularından klinik ve radyolojik olarak farklılık göstermesi üzerine yeni bir hastalık antitesi olduğu kabul edilmiştir ve bu hastalığa MOGAD (myelin oligodendrosit glikoprotein antikorlu hastalığı) ismi verilmiştir.

NMOSD'de klinik bulgular ve eşlik eden belirtiler saatler ya da günler içerisinde yerleşir. Bu bulguların öncesinde baş ağrısı, bulantı, uyuklama, ateş ve miyalji tabloya eşlik edebilir. Hastaların büyük çoğunluğu iki yanlı optik nöropati geliştirir. Görme kaybına genellikle göz çevresinde ağrı, miyelite ise belli bölgede bel ağrısı ya da radiküler ağrı eşlik edebilir. Çeşitli beyin sapı sendromları (örn okulomotor disfonksiyonlar, kranial sinir felçleri gibi), Lhermitte bulgusu tabloya eşlik edebilir. M. spinalis hasarına bağlı olarak tonik spazmlar ve nöropatik alt ekstremité ağrıları sık karşılaşılan sekellerdir. NMOSD tanısı konan hastalar genel olarak MS'e göre daha ağır klinik tablolar ile başvururlar ve ciddi sekel görülme oranı daha fazladır. Hastaların önemli bir bölümü akut relaps iyileştikten sonra yıllar süren ciddi nöropatik ağrılardan yakınabilirler. Narkolepsi, uygunsuz ADH sendromu, CK yüksekliği ile beraber miyopati, miyeloradikülit, ensefalopati, kognitif bozulma (dikkat eksikliği, yürütücü işlev bozukluğu) az bir oranda hastada ortaya çıkabilir.

Klasik MR bulguları optik sinir yarısından fazla ve/veya optik kiazmada T2 veya kontrast tutan lezyon, daha çok üst servikal medulla spinaliste ve ≥ 3 vertebra segmentinden büyük, santral yerleşimli, kordu şişirebilen, ve kontrast tutan lezyonlardır. Çok nadirde olsa bazı medulla spinalis lezyonlarının daha kısa olduğu bildirilmektedir (18). Bu uzun kord lezyonları birleşme eğiliminde olan ancak aslında ayrı lokalizasyonlu MS lezyonları ile karıştırılmamalıdır. Ayrıca çok erken dönemde karakteristik lezyon oluşmayabileceği gibi, geç dönemde de atrofi geliştiği görülebilir (16). Beyin lezyonlarının oranı çok değişkenlik göstermekle beraber %40-50 'ye kadar saptanabileceği öne sürülmektedir. Hastaların 1/3'ünde eritrosit sedimentasyon hızında artma, yarısında pozitif antinükleer antikorlar (ANA), nadiren diğer otoantikörler görülebilir. NMOSD'nin değerlendirilmesinde BOS incelemesi şarttır ve bazen tekrarlanması gerekebilir. Akut dönemde, multipl sklerozda görülen tersine NMOSH hastaların önemli bir bölümünde BOS'ta hücre artışı saptanır. Bazen milimetreküpde 100 hücreyi aşan hatta 1000'e varan hücre artışı görülebilir. Nötrofil hakimiyetiyle karşılaşılabılır. Bu durum multipl sklerozda görülmez. Protein

artışı genellikle siktir ve hastaların birçoğunda 100 mg/dl'yi aşar. Beyin omurilik sıvısındaki bu yoğun inflamatuvar yanıt karşın pozitif oligoklonal band olguların %20'sinden azında görülür ve genellikle sonradan negatifleşir.

NMOSD'nin ayırıcı tansında ilk akla gelmesi gereken en önemli hastalık multipl sklerozdur. Bunun en önemli nedeni MS tedavisinde kullanılan bazı ilaçların NMO'yu kötüleştirebilme ihtimali olmasındandır. Ayırıcı tanıda, relaps şiddetinin (görme kaybı, spinal bulgular) çok ağır olması ve tedaviye iyi yanıt alınmaması; hastalığın ilk ortaya çıkışının nispeten geç yaşta olması; MR'da MS'e tipik periventriküler, küçük, ovoid lezyonlar yerine daha önce tarif ettiğimiz büyük lezyonların görülmesi; BOS'ta ciddi oranda hücre olması (hatta nötrofil hakimiyetli), proteinin yüksek olabilmesi, OKBnin negatif olması gibi faktörler tanıyı NMOSDye yaklaştırır. Bazı hasta grupları tekrarlayan optik nevrit veya myelit relapsları ile başvururlar ve zaman içinde NMOSD düşündürecek bir bulgu vermezler. Bu hastalar da yine benzer immunsupresif ajanlar ile tedavi edilebilir. NMOSD ile karışabilecek diğer önemli bir hastalık yeni tanımlanan MOGAD'dır ve daha geniş bir klinik spektruma sahiptir.

NMOSD ile başvuran bir hastada mutlaka sistemik bir inflamatuvar hastalık olup olmadığı araştırılmalıdır. Sarkoidoz, Sjogren sendromu, SLE üzerinde yoğunlaşılmalıdır. Bu bağlamda uygun vaskülit belirteçleri, toraks ve batin tomografisi, ayrıntılı göz muayenesi, gereğinde PET/CT, lenf nodu / tükrük bezi biyopsisi hastaya göre uygulanabilir. Bu hastalıkların saptanması durumunda tedavi yaklaşımı dramatik değişiklikler gösterebilir. Spinal tutulumlu nöro-Behçet hastalığı özellikle ülkemizde akla gelmeli, oral ve genital aft, üveit, eritema nodosum gibi Behçet hastalığı belirtileri sorgulanmalı ve gereğinde paterji testi yapılmalıdır. Malignitelerin dışlanması özellikle izole spinal kord tutulumu olan olgularda zor olabilir. Bu hastalarda BOS bulguları, BOS sitolojisi, lezyon ve kontrast tutulum paternleri ayırım için yol göstericidir. Spinal dural AV-fistül tanı konulması gerçekten zor olabilen bir hastalıktır. Klinik gidişi ve radyolojik bulguları büyük oranda NMOSD ile karışabilir. Bununla beraber spinal venöz yapıların MR da görülmesi, basamaklı bir klinik kötüleşme, BOS'ta inflamasyonun saptanmaması, serumda antikorların yokluğu ile şüphe edilmesi halinde ancak spinal anjiyografi ile tanı konabilmektedir. Bununla beraber anjiyografinin negatif olabileceği (teknik nedenlerle) akılda tutulmalıdır. Akut dönemde klinisyeni ayırıcı tanıda en çok zorlayan hastalıklardan birisi de enfeksiyonlardır. Çünkü radyolojik bulgular ve BOS bulguları oldukça benzeyebilir ve klinisyeni immunsupresif/antibiyotik-antiviral tedavi seçiminde ikileme sokabilir. Böyle durumlarda bütün enfeksiyon belirteçleri, risk faktörleri ve klinik dikkatle gözden geçirilmelidir.

Hastalığın akut döneminde ilk seçenek intravenöz metilprednizolondur. Değişik merkez ve ülkelerde farklı uygulamalar olmakla birlikte sık kabul gören öneri 5-10 gün, 1 gr/gün IV metilprednizolon uygulaması şeklindedir. Tedaviye iyi yanıt vermeyen olgularda ya da daha ilk başta IV steroid verilemeyecek hastalarda plazma değişimi veya immunoabsorpsiyon yöntemleri (5-9 kür) uygulanmaktadır. Bu ilk tedavi sonrasında oral steroid başlanıp (genellikle 1 mg/kg dozunda) aylar içinde azaltarak kesilebilir. Bu hastalarda uzun dönem koruyucu tedavi başlanması tekrarlayan atakları ve özürülülüğün birikmesini engellemek için çok önemlidir. Çoğu hastada ilk seçenek 2-2.5 mg/kg/gün dozunda Azatioprin'dir. İlaç 2x25 mg dozunda başlanır, 15 günde bir hemogram ve karaciğer enzim kontrolü yapılarak 50 mg artırılır. Etkinliğin ortaya çıkması ayları bulabileceğinden oral steroid ile uzun süre gitmek akıllıca bir yaklaşım olacaktır. Bununla beraber bazı hastalarda azatioprin'i tolere edemez ya da metabolize edemez. Bu hastalarda mikofenolat mofetil oral (2x1000 mg) tedavi iyi bir alternatiftir.

Oral tedaviler altında relaps gelişen hastalarda, hastalığın kötü gitme ihtimali fazla olduğunda üst basamak tedavilere geçilmesi gerekir. Bu anlamda ilk seçenek bir anti-CD20 antikoru olan ve 6 ayda bir uygulanan rituksimabtır. Bu ajan CD20(+) B hücrelerini yıkıma uğratarak hastalık aktivitesini önemli ölçüde baskılar. Rituksimabin NMOSD hastalarında oldukça etkin bir tedavi olduğunu gösteren pek çok retrospektif gözlemsel çalışma mevcuttur (19). Rituksimab tedavisi altında relaps gelişen olgularda ise IL-6 antagonisti tosilizumab ve kompleman inhibitörü ekulizumab yüksek etkinlikle kullanılabilir (20).

4- MOG Antikoru ile İlişkili Demiyelinizan Ensefalomyelit (MOGAD)

MOG küçük bir miyelin proteindir ve SSS'de miyelin kılıflarının yüzeyinde bulunur. İmmünooglobulin süper ailesine aittir hücre yüzey reseptörü veya hücre yapışma molekülü olarak bir rol oynadığına inanılmaktadır. Fonksiyonu net olmamak ile birlikte moleküler yapı ve ekstraselüler immunoglobulin domain göz önüne alındığında, hücre adhezyon molekülü, mikrotübül stabilizatörü, ve miyelin-immun sistem arasındaki interaksyonu sağladığı düşünülmektedir. Sitoplazmik kuyruğun intraselüler sinyal iletiminde rol oynayabileceği öne sürülmüştür. MOG'a karşı gelişen IgG1 alt sınıfının antikoru, ADEM, ADEMON, seronegatif (AQP4-negatif) NMOSD, monofazik veya tekrarlayan izole optik nörit ve transvers miyelit, MDEM, NMDA ensefaliti ve nadiren MS hastalarının serumunda saptanmıştır (21,22). Anti-MOG antikorunun tespit yöntemlerinin standardizasyonu sonrası MS, ADEM ve NMO ile benzer yakınma ve bulgular ile başvuran bazı hastalarda bu antikorun olduğu görülmüştür. Sonrasında bu hastalığın ayrı bir antite olduğu, ADEM'den farklı olarak relapslar ile gidebildiği, bir astropati olan NMO dan farklı olarak daha çok demiyelinizasyon ile gittiği ve immunopatolojik olarak daha çok MS'e benzediği anlaşılmıştır (23). MOGAD'ın patolojisi ile ilgili çalışmalar, perivenöz ve yaygın demiyelinizasyonu göstermiştir. Kortikal demiyelinizasyon siktir ve ancak intrakortikal demiyelinizan lezyonlar daha fazla izlenmektedir. Granülositik inflamasyon ile birlikte CD4-pozitif T hücre inflamatuvar reaksiyonu tipik olarak izlenmektedir ve CD8-pozitif baskın infiltratın gözlendiği MS'den en önemli patolojik farkıdır. Aquaporin-4-IgG seropozitif nöromiyelit optik spektrum bozukluğunun aksine, aquaporin-4'ün yapısı MOGAD'da korunur ve astrosit hasarı çok daha az belirgindir (24).

MOGAD'ın klinik özelliklerinin hiçbiri hastalığa özgü olmasa da bazıları oldukça karakteristikdir. Bunlar:

- Ciddi görme kaybına neden olan tek veya çift taraflı optik nörit
- Akut dissemine ensefalomyelit (ADEM),
- Transvers miyelit şeklindedir.

Ataklar genellikle günler içinde gelişir ve haftalar veya aylar içinde değişken iyileşme ile plato olabilir. Ataklar, enfeksiyon veya aşından sonra gelişebilir.

Aquaporin-4-immünooglobulin G (AQP4-IgG) saptanmayan klinik nöromiyelit optika spektrum bozukluğu (NMOSD) sendromu da dahil olmak üzere başka merkezi sinir sistemi (CNS) tutulumu meydana gelebilir. MOGAD'lı hastalar ayrıca nöbetler, baş ağrısı ve diğer fokal nörolojik belirtilerle sonuçlanan tek taraflı serebral kortikal ensefalit ile de başvuruabilirler. Beyin sapı nadir de olsa etkilenebilir ancak daha çok ADEM kliniği olan hastalarda izlenmektedir (25).

Optik nörit, MOGAD'ın en yaygın klinik belirtisidir. Değişik derecelerde görme kaybı ile kendini gösterir. MOGAD'daki optik nöritin özellikleri, multipl skleroz ve AQP4-IgG NMOSD'de ortaya

çıkan optik nörit ile örtüşmektedir. Görme kaybı tipik olarak MOGAD'da MS'den daha şiddetlidir ancak NMOSD'ye benzer şiddette izlenmektedir. MOGAD akut optik nörit ataklarının yüzde 86'sına kadar optik disk ödemi bulunur, bu bulgu MS ve NMOSD'den daha yaygındır ve peripapiller kanamalara neden olacak kadar şiddetli olabilir. Bilateral olduğunda papilödem ile karıştırılabilir. MOGAD'da, optik nöritin vakaların yüzde 50'sine kadar iki taraflı olduğunu ve her iki gözde de aynı anda görme kaybı olduğunu göstermektedir.

MOGAD'da iyileşme tipik olarak iyidir. Bununla birlikte, vakaların en az yarısında nüks gelişir ve bazı hastalar, kronik tekrarlayan inflamatuvar optik nöropati (CRION) kriterlerini karşılayan glukokortikoid bağımlı bir seyir sergiler (26).

ADEM, tüm MOG-pozitif pediatrik vakaların yüzde 68'inde görülen, çocuklarda MOGAD'ın en yaygın ilk sunumudur. MOGAD'lı bazı hastalarda ensefalopati olmayabilir, ancak bunun dışında ADEM'in klinik ve MRG özelliklerine sahiptir; bu hastalar aynı spektrumda değerlendirilir ve bazen ADEM benzeri olarak adlandırılır. ADEM genellikle monofazik olmakla birlikte bazı hastalarda multifazik ADEM olarak bilinen çok sayıda ayrı ADEM atakları ile tekrarlayan hastalık şeklinde de izlenebilir. Miyelin oligodendrosit glikoprotein (MOG)-IgG, ADEM hastalarının yüzde 30 ila 50'sinde bulunur ve varlığı, daha yüksek bir nüks olasılığını göstermektedir (27).

Transvers miyelit, MOGAD'da izole bir atak olarak veya CNS'nin diğer bölgelerindeki (örneğin, ADEM, optik nörit) tutulum ile birlikte ortaya çıkabilir. Miyelitin klinik şiddeti MS'de gördüğümüzden daha fazladır ve üçte biri ambulatuvar değildir. Hastaların yaklaşık dörtte üçünde, sagittal T2 ağırlıklı MRG'de uzunlamasına yaygın transvers miyelit (LETM) olarak adlandırılan üç veya daha fazla vertebral segment uzunluğunda lezyonlarda görülebilmektedir ve bu lezyonlar genellikle omuriliğin santralinde yer alır. Bu bulgu, MOGAD'ı, lezyonların neredeyse her zaman üç vertebral segmentten daha kısa ve sıklıkla posterior yerleşimli olan MS'den ayırt etmek için yararlıdır.

MOGAD seronegatif NMOSD ile sıklıkla karışabilmektedir. Ancak, MOGAD hastalarının sadece yüzde 20 ila 30'u seronegatif NMOSD için tanı kriterlerini karşılamaktadır (28,29).

Serebral kortikal ensefalit olarak adlandırılan yeni bir klinik sendrom, artık MOGAD'ın karakteristik bir özelliği olarak kabul edilmektedir. Klinik belirtiler nöbetler, afazi, inme benzeri ataklar, baş ağrısı ve ateşi içermektedir. Çoğunlukla tek taraflıdır ve radyolojik olarak kortikal ödem, T2 hiperintensitesi ve leptomeningeal kontrastlanma şeklinde izlenmektedir. ADEM kriterlerini karşılamayan ensefalitli pediatrik hastalarda, vakaların yarısında MOG antikoru pozitif saptanmıştır (30).

MOGAD ile izole beyin sapı atakları, MS ile karşılaştırıldığında çok nadirdir. Ataksi ve diplopi en sık görülen klinik bulgulardır. Bulantı ve kusma, ADEM'in veya önceki viral prodromunun bir bileşeni olarak ortaya çıkabilse de, izole inatçı bulantı, kusma ve hıçkırlarla birlikte NMOSD'ye özgü ayrı bir alan postrema sendromuna MOGAD'lı hastalarda büyük oranda rastlanmaz (31).

Özellikle düşük titrede yanlış pozitif MOG-IgG sonuçlarının ortaya çıkma potansiyeli göz önüne alındığında, MOGAD'a yeni klinik özellikler atfedilirken dikkatli olunması önerilir. Bu nedenle, yeni semptomların veya fenotiplerin MOGAD'a atfedilebilmesi için, hastaların hastalıkla ilişkili karakteristik klinik özelliklere, çok yüksek bir titreye veya her ikisine sahip olması gerekir. MOGAD spektrumu klinik, görüntüleme ve antikor bulguları ile ayırt edilir.

Hastaların beyin MR'ları çoğunlukla anormal bulunur. Lezyonların sınırları çok belirgin değildir. Kontrast tutulumu ise "bultusu" tarzdadır. Talamik ve bazal ganglia lezyonları da sıkça görülür. Optik nevriti olanlarda, optik sinirleri daha geniş ve ödemli olarak tutulduğu görülebilir. Optik sinir retroorbital bölge ve kiazma genelde etkilenmez. Spinal görüntülemelerde ise daha çok uzun miyelit (≥ 3 vertebra segmentinden uzun) ve daha az da kısa miyelit (1/3) ile uyumlu kontrast tutan lezyonlar izlenir. Bununla beraber yamalı tarzda medula spinalis lezyonları da saptanabilir. Lezyonların kord kapınlığının $>50\%$ tuttuğunu ve şişmeye yol açabileceği bilinmelidir. Özellikle konus medullaris lezyonlarında MOGAD'dan mutlaka şüphelenmek gereklidir (32).

Beyin omurilik sıvısında NMOsD gibi daha sık olarak lenfosit ağırlıklı pleositoz görülür. Hücre sayısı ortalama $250/\text{mm}^3$ kadar olabilir ve protein yüksekliği de saptanabilir (23). Literatürde düşük oranda OKB saptandığı bildirilmektedir. Serumdaki antikoların saptanması için MOG'un tüm uzunluğu ile eksprese edildiği hücreler kullanılmalıdır. Antikoron pozitif saptandığı bazı durumlarda ise yeniden test etmek gereklidir. Bu durumlar; progresif hastalık, semptomların çok ani başlaması ve haftalar boyunca kötüleşmeye devam etmesi, periferik sinir sisteminde de demiyelinizasyon olması, MS benzeri lezyonları olması, relapslar arasında da lezyonların sessizce artması, ve anti-aqp-4 ve anti-MOG aynı anda pozitif saptanmasıdır. Bu durumlarda yeniden test etmek yerinde olacaktır (33).

Hastalığın tedavisi ile ilgili randomize kontrollü çalışma yoktur. Akut hastalığın tedavisi NMOsD ile aynıdır. Önce pulse IV: steroid, cevap yoksa plazma değişimi ya da immunoadsorbisyon uygulanabilir. Erken dönemde oral kortikosteroid başlanıp (48-64 mg metilprednizolon) aylar içerisinde azaltılarak kesilmelidir. Yine erken dönemde NMOsD tedavi dozlarında azatioprin ya da mifofenolat mofetil başlanarak hasta takip edilir. Yanıtsızlık durumunda rituksimab uygun bir seçenektir (23). Ancak rituksimabın MOGAD'daki etkinliğinin NMO'dan daha düşük olduğu akıldla bulundurulmalıdır.

5- Multipl skleroz varyantları

Balo'nun konsantrik sklerozu (BKS): BKS, 1928'de Macar bir nöropatolog olan Josef Bal tarafından tanımlanmıştır (34). Karakteristik olarak serebral beyaz cevherde eşmerkezli katmanlı bir lezyon olarak ortaya çıkar. Bu ayırt edici görünüm, onu MS'in demiyelinizan lezyonlarından ayırt etmeye yardımcı olur. Ortalama BKS başlangıç yaşı 34'tür ve Doğu Asya kökenli hastalarda daha yaygın görünmektedir (35). BKS, MS benzeri lezyonlarla eş zamanlı olarak ortaya çıkabilir veya MS'nin başlangıcını haber verebilir, bu da bazı hastalarda bunların ayrı patolojik varlıklardan ziyade aynı hastalığın farklı belirtileri gibi görüldüğünü gösterir. Anti-AQP4 antikoru seropozitif ve seronegatif nöromiyelitis optika ile birlikte de ortaya çıkabilir (36). Beyin MRG'sinde lezyon, hafif ödem ile değişen yüksek ve düşük yoğunluklu eş merkezli halkalar olarak görünmektedir. Başlangıçta çoklu olabilir veya soliter lezyonlar olarak da ortaya çıkabilir (37). BKS'li hastalarda oligoklonal bantlar genelde izlenmez. Patolojik olarak, Balo'nun lezyonları iyi tanımlanmıştır ve klasik olarak kortikal gri maddenin korunmasıyla birlikte serebral beyaz cevher oligodendrositlerinin kaybı ve demiyelinizasyonundan oluşur (38). Lezyonlar, onlara soğan görünümü veren, göreceli aksonal koruma ile birlikte farklı düzeylerde miyelin kaybının oluşturduğu halka görünümüne sahiptir (39). Astrotopati, BKS'nin ayırt edici bir özelliği olarak önerilmiştir (38). Konsantrik lezyonların patogenezi için çeşitli hipotezler öne sürülmüştür. Lezyonlar, makrofajların ve aktive mikroglanın demiyelinizasyonu indüklemekten sorumlu sitokinler ve oksijen serbest radikalleri üretmesine neden olan bilinmeyen bir uyarana yanıt olarak perivenüler bir bölge etrafında ortaya çıkıyor gibi görülmektedir.

Hipoksi ile indüklenebilir ve faktör 1 α , demiyelinizasyon halkaları arasındaki miyelini korumak için bir dereceye kadar nöro-koruma sağlayabilir. Astrocyte AQP4 ve connexin bu alanlarda belirgin şekilde azalır (40). Hastalığın akut fazdaki tedavisi MS'e benzer. Öncelikle kortikosteroid, plazmaferez ve IVIG denenebilir. Eğer yanıt alınmaz ise siklofosamid önerilmektedir. Uzun dönem tedavisinde azatioprin ve mitoksantron önerilmektedir. Hastaların bir kısmı sekelsiz iyileşmekle beraber, ağır sekelli iyileşen ve kaybedilen hastalar bildirilmektedir (41).

Schilder hastalığı (SH): Miyelinoklastik diffüz skleroz olarak da bilinen SH, ilk olarak 1912'de Schilder tarafından tanımlanmıştır. Genellikle çocukları etkileyen sporadik atipik demiyelinizan bir SSS hastalığıdır (42). Bununla birlikte, yaşamın üçüncü ve dördüncü dekatlarında da ortaya çıkabilir ve kortikosteroid tedavisine çok iyi yanıt verdiği görülmektedir. Bu nadir hastalık, tek veya çift taraflı büyük tümefaktif plak oluşumu ile sonuçlanmaktadır. 1986'da Poser ve ark. SH'nin teşhisi için tanı kriterleri belirlemiştir (43). Bu kriterler aşağıdaki gibi özetlenebilir:

- MS'in erken seyri için atipik klinik semptomlar ve belirtiler;
- Normal bir BOS veya MS için atipik bulgular;
- En az 3 x 2 cm ölçülerinde ve serebral hemisferlerin serebral semiovalesini içeren tek veya bilateral simetrik demiyelinizan plaklar;
- Semptomlar başlamadan önce ateş, viral veya mikoplazmal enfeksiyon veya aşı öyküsü olmaması;
- Çok uzun zincirli yağ asitlerinin normal bir serum konsantrasyonu saptanmış olması gerekmektedir.
- Ek olarak, SH'liğinde, BOS'da oligoklonal bantların genellikle bulunmaması ve tanı için iki taraflı büyük demiyelinizasyon alanlarının zorunlu olduğunu bildirmişlerdir. Bazı SH vakaları, adrenolökodistrofi veya MS'e dönüşebilir (44).

Klinik olarak lezyonun yerine göre değişmekle beraber çeşitli fokal bulgular, ensefalopati, ve nöbetler görülebilir. Hastalık monofazik olarak kabul edilmekle beraber relaps gösteren olgu bildirimleri de yapılmıştır (45).

Tedavide pulse steroid ve takiben uzun dönem oral steroid, IVIG ve steroide yanıtız olgularda sitotoksik ajanlar kullanılmaktadır. İyileşmenin genel olarak iyi olduğu bilinmektedir (46).

Marburg MS variantı: MS'in akut fulminan bir formu olarak 1906'da Otto Marburg tarafından tanımlanan bu hastalık tipik olarak baş ağrısı, kusma, nöbetler, bilateral optik nevrit, kuadriparezi ile kendini göstermektedir. Bununla birlikte çeşitli multifokal kognitif etkilenmeler dikkat çekmektedir. Tipik olarak akut başlayan hastalık progresif olarak ilerler ve yüksek oranda aylar içinde ölüme yol açar (47). Lezyonlar klasik MS ile aynı lokalizasyonlarda görülür. Lezyonlar etrafında şiddetli ödem mevcut olup kontrast tutulumu görülebilir. Patolojik incelemede lezyonlarda MS ile benzer bulgular görülmesine rağmen, yoğun makrofaj, nötrofil, ve eosinofil infiltrasyonu, ciddi doku hasarı ve nekroz da gelişmiştir. Bu katastrofik tablonun bazı hastalarda görülmesinin sebebinin, daha az katyonik ve daha az stabil bir miyelin basic protein varyantı olabileceği ileri sürülmüştür (48). BOS'ta oligoklonal band genellikle negatif bulunur. Tedavide kortikosteroidler, plazmaferez, sitotoksik ilaçlar kullanılmaktadır. Ancak hastalık tedaviye cevap vermeyebilir. Beyin sapı etkilenmesi ve herniasyon sendromları sonucunda hastalar kaybedilmektedir (49).

KAYNAKLAR

1. Dimitrios Karussis. The diagnosis of multiple sclerosis and the various related demyelinating syndromes: a critical review. J Autoimmun. 2014 Feb-Mar;48-49:134-42.

2. Wingerchuk D.M. The clinical course of acute disseminated encephalomyelitis. *Neurol Res.* 2006;28:341–347.
3. Wingerchuk D.M. Postinfectious encephalomyelitis. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2003;3:256–264.
4. Dale R.C., de Sousa C., Chong W.K. Acute disseminated encephalomyelitis, multiphasic disseminated encephalomyelitis and multiple sclerosis in children. *Brain.* 2000;123(Pt 12):2407–2422.
5. Cole, J., E. Evans, M. Mwangi and S. "Acute Disseminated Encephalomyelitis in Children: An Updated Review Based on Current Diagnostic Criteria." *Pediatr Neurol* 2019;1: 26- 34.
6. Coyle, P. K. Acute Disseminated Encephalomyelitis. *Clinical Neuroimmunology: Multiple Sclerosis and Related Disorders.* USA, Springer 2011: 203-217.
7. Krupp, L. B., M. Tardieu, M. P. Amato, B. Banwell, T. Chitnis, R. C. Dale, A. Ghezzi, R. Hintzen, A. Kornberg, D. Pohl, K. Rostasy, S. Tenembaum and E. Wassmer. "International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders: revisions to the 2007 definitions." *Mult Scler* 2013;19(10): 1261-1267.
8. Santoro, J. D. and T. Chitnis. "Diagnostic Considerations in Acute Disseminated Encephalomyelitis and the Interface with MOG Antibody." *Neuropediatrics* 2019;50(5): 273-279.
9. Hennes, E. M., M. Baumann, K. Schanda, et al. "Prognostic relevance of MOG antibodies in children with an acquired demyelinating syndrome." *Neurology* 2017;89(9): 900-908.
10. Aygnac, X., C. Carra-Dallière and P. Labauge. "Atypical inflammatory demyelinating lesions and atypical multiple sclerosis." *Rev Neurol (Paris)* 2018;174(6):408-418.
11. Waak, M., S. Malone, K. Sinclair, et al. "Acute Hemorrhagic Leukoencephalopathy: Pathological Features and Cerebrospinal Fluid Cytokine Profiles." *Pediatr Neurol* 2019;100: 92-96.
12. Miyazawa, I., K. Fujihara and Y. Itoyama. "Eugène Devic (1858-1930)." *J Neurol* 2002;249(3): 351-352.
13. Fujihara, K. "Neuromyelitis optica spectrum disorders: still evolving and broadening." *Curr Opin Neurol* 2019;32(3): 385-394.
14. Flanagan, E. P. "Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder and Other Non-Multiple Sclerosis Central Nervous System Inflammatory Diseases." *Continuum* 2019; 25(3): 815-844.
15. Wingerchuk, D. M., B. Banwell, J. L. Bennett, P. Et al. "International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders." *Neurology* 2015;85(2): 177-189.
16. Borisow, N., M. Mori, S. Kuwabara, M. Scheel and F. Paul. "Diagnosis and treatment of NMO spectrum disorder and MOG-encephalomyelitis." *Frontiers in Neurology* 2015 ;9(10):1
17. Alves Do Rego, C. and N. Collongues. "Neuromyelitis optica spectrum disorders: Features of aquaporin-4, myelin oligodendrocyte glycoprotein and double-seronegative- mediated subtypes." *Rev Neurol (Paris)* 2018;174(6): 458-470.
18. Flanagan, E. P., B. G. Weinshenker, K. N. Krecke, et al. "Short myelitis lesions in aquaporin-4-IgG-positive neuromyelitis optica spectrum disorders." *JAMA Neurol* 2015 ;72(1): 81- 87.
19. Damato, V., A. Evoli and R. Iorio. "Efficacy and safety of rituximab therapy in neuromyelitis optica spectrum disorders: A systematic review and meta-analysis." *JAMA Neurology* 2016;73(11): 1342-1348.
20. Zhu, W., Y. Zhang, Z. Wang, Y. Fu and Y. Yan. "Monoclonal Antibody-Based Treatments for Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: From Bench to Bedside." *Neurosci Bull* 2020.
21. Jarius S., Ruprecht K., Kleiter I. MOG-IgG in NMO and related disorders: a multicenter study of 50 patients. Part 2: Epidemiology, clinical presentation, radiological and laboratory features, treatment responses, and long-term outcome. *J Neuroinflammation.* 2016;13:280.
22. Baumann M, Hennes E.M., Schanda K. Children with multiphasic disseminated encephalomyelitis and antibodies to the myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG): extending the spectrum of MOG antibody positive diseases. *Mult Scler.* 2016;22:1821–1829.
23. Salama, S., M. Khan, S. Pardo, I. Izbudak and M. Levy (2019). "MOG antibody-associated encephalomyelitis/encephalitis." *Mult Scler* 25(11): 1427-1433.
24. Höftberger R, Guo Y, Flanagan EP, et al. The pathology of central nervous system inflammatory demyelinating disease accompanying myelin oligodendrocyte glycoprotein autoantibody. *Acta Neuropathol* 2020; 139:875.
25. Banks SA, Morris PP, Chen JJ, et al. Brainstem and cerebellar involvement in MOG-IgG-associated disorder versus aquaporin-4-IgG and MS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020.
26. Chen JJ, Bhatti MT. Clinical phenotype, radiological features, and treatment of myelin oligodendrocyte glycoprotein-immunoglobulin G (MOG-IgG) optic neuritis. *Curr Opin Neurol* 2020; 33:47.
27. López-Chiriboga AS, Majed M, Fryer J, et al. Association of MOG-IgG Serostatus With Relapse After Acute Disseminated Encephalomyelitis and Proposed Diagnostic Criteria for MOG-IgG-Associated Disorders. *JAMA Neurol* 2018; 75:1355.
28. Mariano R, Messina S, Kumar K, et al. Comparison of Clinical Outcomes of Transverse Myelitis Among Adults With Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody vs Aquaporin-4 Antibody Disease. *JAMA Netw Open* 2019; 2:e1912732.
29. Asnafi S, Morris PP, Sechi E, et al. The frequency of longitudinally extensive transverse myelitis in MS: A population-based study. *Mult Scler Relat Disord* 2020; 37:101487.
30. Budhram A, Mirian A, Le C, et al. Unilateral cortical FLAIR-hyperintense Lesions in Anti-MOG-associated Encephalitis with Seizures (FLAMES): characterization of a distinct clinico-radiographic syndrome. *J Neurol* 2019; 266:2481.
31. Shosha E, Dubey D, Palace J, et al. Area postrema syndrome: Frequency, criteria, and severity in AQP4-IgG-positive NMOSD. *Neurology* 2018; 91:e1642.
32. Denève, M., D. Biotti, S. Patsoura, M. Ferrier, Z. Meluchova, L. Mahieu, F. Heran, C. Vignal, R. Deschamps, O. Gout, N. M. Champfleur, X. Aygnac, C. C. Dallière, P. Labauge, C. Dulau, T. Tourdias, H. Dumas, C. Cognard, D. Brassat and F. Bonneville (2019). "MRI features of demyelinating disease associated with anti-MOG antibodies in adults." *J Neuroradiol* 2019;46(5): 312-318.
33. Wynford-Thomas, R., A. Jacob and V. Tomassini (2019). "Neurological update: MOG antibody disease." *J Neurol* 2019; 266(5): 1280-1286.
34. Balo J. Encephalitis periaxialis concentrica. *Arch Neur Psych.* 1928;19(2):242-64
35. Wang C, Zhang KN, Wu XM, et al.. Balo's disease showing benign clinical course and co-existence with multiple sclerosis-like lesions in Chinese. *Mult Scler.* 2008;14(3):418-24.
36. Graber JJ, Kister I, Geyer H, Khaund M, Herbert J. Neuromyelitis optica and concentric rings of Bal. in the brainstem. *Arch Neurol.* 2009;66(2):274-5.
37. Hardy TA, Miller DH. Balo's concentric sclerosis. *Lancet Neurol.* 2014;13(7):740-6
38. Hu W, Lucchinetti CF. The pathological spectrum of CNS inflammatory demyelinating diseases. *Semin Immunopathol.* 2009;31(4):439-53.
39. Stadelmann C, Ludwin S, Tabira T, et al.. Tissue preconditioning may explain concentric lesions in Bal's type of multiple sclerosis. *Brain.* 2005;128(Pt 5):979-87.
40. Masaki K, Suzuki SO, Matsushita T, et al. Extensive loss of connexins in Bal's disease: evidence for an auto-antibodyindependent astrocytopathy via impaired astrocyte-oligodendrocyte/myelin interaction. *Acta Neuropathol.* 2012;123(6):887-900.
41. Hardy, T. A. and D. H. Miller. "Baló's concentric sclerosis." *Lancet Neurol* 2014; 13(7): 740- 746.
42. Poser CM, Goutières F, Carpentier MA, Aicardi J. Schilder's myelinoclastic diffuse sclerosis. *Pediatrics.* 1986;77(1):107-12.
43. Poser S, Luer W, Bruhn H, Frahm J, Brück Y, Felgenhauer K. Acute demyelinating disease. Classification and non-invasive diagnosis. *Acta Neurol Scand.* 1992;86(6):579-85.
44. Leuzzi V, Lyon G, Cilio MR, et al. Childhood demyelinating diseases with a prolonged remitting course and their relation to Schilder's disease: report of two cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1999;66(3):407-8.
45. Dunn-Pirio, A. M. and C. Eckstein. "Recurrent schilder's disease." *Mult Scler Relat Disord* 2018;26: 8-10.

46. Kraus, D., O. Konen and R. Straussberg. "Schilder's disease: non-invasive diagnosis and successful treatment with human immunoglobulins." *Eur J Paediatr Neurol* 2012;16(2): 206-208.
47. Hardy, T. A., S. W. Reddel, M. H. Barnett, J. Palace, C. F. Lucchinetti and B. G. Weinshenker . "Atypical inflammatory demyelinating syndromes of the CNS." *Lancet Neurol* 2016;15(9): 967-981.
48. Wood, D. D., J. M. Bilbao, P. O'Connors and M. A. Moscarello. "Acute multiple sclerosis (Marburg type) is associated with developmentally immature myelin basic protein." *AnnNeurol* 1996;40(1): 18-24.
49. Bevan, C. J. and B. A. Cree . "Fulminant Demyelinating Diseases of the Central Nervous System." *Seminars in Neurology* 2015;35(6): 656-666.



Nöro-Onkoloji

Prof. Dr. Uğur Uygunoğlu

Nöroonkoloji pratiğinde nöroloğun karşısına gelebilecek vakalar santral sinir sisteminin primer tümörleri (gliomalar ve iyi huylu beyin tümörleri), primer santral sinir sistemi lenfoması ve metastazlar olmak üzere yer kaplayan lezyonlar olduğu gibi kanserli bireylerde hastalığın kendisinden kaynaklanan veya kanser nedeniyle almakta olduğu tedaviler sonucu ortaya çıkan komplikasyonları ve oldukça özgün bir klinik tablo olan paraneoplastik durumları kapsar.

Bu bölümde yukarıda sayılan başlıklara göz atılacaktır.

1. ERİŞKİN GLIOMALARI

Gliomalar hem tanıda hem tedavi planlanması ve prognoz tayin sürecinde birçok zorluk barındıran bir grup tümördür. Gliomalar klinik olarak köken aldıkları anatomik lokalizasyonla ilişkili belirti ve bulgularla ortaya çıkar. Klinik tablonun zamansal seyri ve bulguların şiddeti tümörün büyüme hızı, lokalizasyonu, eşlik eden ödem varlığı, kafa içi basınç artışına sebep olup olmaması ve nöbetle kendini belli etmesi gibi faktörlere göre değişkenlik gösterebilir. Erken evreli yavaş büyüme gösteren gliomalar daha sinsi seyreden bir nörolojik tablo ve kronik progresif bir seyir gösterirken, yüksek evreli ve hızlı büyüme paterni gösteren gliomalar daha akut bir tablo ile başvurabilir. Tümörün büyüme paterninden bağımsız olarak lokalizasyonu nöbet oluşturmaya yatkın bir yerde ise gliomalar nöbet ile de başvurabilir.

Santral sinir sisteminde yer kaplayıcı lezyonların tümünde olduğu gibi gliomalarda da kranial bilgisayarlı tomografi tek başına yeterli değildir ve ayırıcı tanı açısından kranial manyetik rezonans görüntüleme öncelikli görüntüleme yöntemidir (1).

Glioma ön tanısı olan bir hastada nöroloğun karşı karşıya olduğu en büyük zorluk diğer neoplastik ve nonneoplastik süreçlerden klinik ve radyolojik bulgular eşliğinde ayırt edilerek hastanın cerrahiye yönlendirilip yönlendirilmeyeceği kararının verilmesidir. Bu bağlamda glioması olan bir hastada doku tanısı ve erken tedaviden alıkoyma riskine karşılık, aslında glioma dışı bir hastalığı olan (demyelinizan lezyon, inme, kortikal displazi, enfeksiyon gibi) bir hastayı cerrahiye yönlendirme riski söz konusudur. Böyle bir durumda hızla cerrahi girişime yönlendirmek, ek tetkiklerle tanıyı dışlamak ya da ayırıcı tanıları araştırmak veya hastayı seri MRI görüntüleri ile zamansal bir takibe almak klinisyenin seçenekleridir. Tespit edilen lezyonun semptomatik mi yoksa asemptomatik mi oluşu, hastanın yaşı, klinik tablonun şiddeti, lezyonun görüntüleme özellikleri (büyüklük, lokalizasyon, kitle etkisi gibi), lezyonun evresi hakkındaki öngörü gibi özellikler bu seçenekler arasından hastaya özgü bir yol haritası çizilmesine olanak tanır. Böylesi kararların verilmesinde multidisipliner yaklaşım ve gereklilik halinde diğer branşlara hastanın konsülte edilmesi ise en uygun olanıdır (2).

Gliomaların cerrahi sonrası doku tanısı ve evrelemesi ise tedavi planı ve prognoz beklentisi hakkında oldukça yol göstericidir. Tanı ve evreleme Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) santral sinir sistemi tümörlerinin sınıflandırma kılavuzuna göre yapılmaktadır.

Düşük evreli gliomalar çocuklarda ve genç erişkinlerde gözlenir ve çoğunlukla cerrahi rezeksiyon sonrası izlem yeterlidir (3). Erişkinlerde en sık gözlenen ise diffüz gliomadır. Diffüz gliomalar, astrositoma ve oligodendroglioma başlıklarını içerir ve astrosito-

malar evre II, III ve IV (astrositoma, anaplastik astrositoma ve glioblastoma), oligodendroglioma ise evre II ve III (oligodendroglioma ve anaplastik oligodendroglioma) olarak adlandırılır. Erişkinin en sık diffüz glioması glioblastomadır (4).

DSÖ santral sinir sistemi tümörleri sınıflandırma kılavuzunun geçmiş versiyonlarında glioma tiplerinin tanısı doğrudan histopatolojik olarak yapılmakta, tümör hücrelerinin morfolojik özelliklerinin benzerliğine göre astrositoma ya da oligodendrositoma gibi adlandırmalar kullanılmakta idi. Evreleme ise histopatolojik özelliklere dayalı olarak evre I ila evre IV'e kadar tüm glioma tipleri için ortak şekilde yapılmakta idi. 2016'da yayınlanan dördüncü edisyon ve 2021'de revize edilen beşinci edisyonla birlikte gliomaların hem tanısında, hem tiplendirilmesinde ve hem de 2021'den itibaren işaret edildiği gibi gelecekte de değişim göstereceğini öngördüğümüz evrelemede değişiklikler olmuştur. Bu değişimler öncesinde tanıda histopatolojik yöntemin kullanılması, dokuda inceleme yapan kişiler arası çok ciddi farklılıklar görülmesine sebep olmaktadır (5). Ancak 2016'da başlayan ve 2021'de devam eden değişikliklerle tanının sadece histopatolojik özelliklere değil, histopatolojik özelliklerin yanı sıra DSÖ evrelemesi ve moleküler subtiplemeye elde edilen bilgilerin çok katmanlı olarak değerlendirilmesi sonucu entegre bir tanının ortaya çıkarılması hedeflenmiştir (6, 7). Yine kılavuzda bahsedilen ancak henüz yaygın kullanıma girmemiş olmaması nedeniyle sınıflandırmada yer almayan neoplastik hücrelerde DNA metilasyon profilinden faydalanılması gelecekte sıkça kullanacağımız yöntemler arasında yer alacaktır.

Buna göre gliomaları farklı tiplere ayıran temel moleküler değişiklikler şunlardır:

1. İzositrat dehidrogenaz (IDH) mutasyonu varlığı
2. Kromozom 1p/19q kodelesyonu
3. H3K27M mutasyonu

IDH mutant gliomalar

Özellikle genç erişkinlerde görülen düşük evreli astrositoma ve oligodendrogliomalar daha fazla IDH1 olmak üzere IDH1 veya 2 mutantlardır. Dolayısıyla yeni tanı almış bir beyin tümörünün glioma olduğu düşünülüyorsa tanı için yapılacak ilk test IDH mutasyonunun tespit edilmesidir. IDH mutasyonu varlığında oligodendroglioma ve astrositoma ayırımını yapan ise 1p/19q kodelesyon varlığıdır. Buna göre kodelesyon tespit edilirse glioma oligodendrogliomdur ve evresine göre oligodendroglioma veya anaplastik oligodendroglioma olmaktadır. IDH mutasyonu olan ancak 1p/19q kodelesyonu olmayan dokuda ise ek olarak ATRX ve TP53 mutasyonlarından birinin gösterilmesi astrositoma düşündürmektedir. Sonrasında evrelemeye göre diffüz astrositoma (evre II), anaplastik astrositoma (evre III) ve glioblastoma (evre IV) olarak ayrılır. IDH mutant olan glioblastomalar tüm glioblastomaların %10'unu oluşturur ve bu grubun öncesinde düşük evrede tanı almamış olan glial tümörden kaynaklanmış sekonder glioblastoma olduğu düşünülmektedir. Bu moleküler sınıflama özellikle histolojik olarak oligodendroglioma ve astrositik hücrelerin karışımından oluşan tümörlerin daha duyarlı şekilde sınıflandırılmasına olanak sağlamaktadır.

IDH wild-type gliomalar ve glioblastoma

Özellikle ileri yaş grubundaki hastalarda görülen glioblastomalar, IDH wild-type olan ve primer olarak adlandırılan (öncesinde düşük evreli glial tümörden köken almamış olan) glioblastomalar. Aynı histolojik ve evreleme özelliklerini gösteren glial tümörlerden IDH mutant olanlar wild type olanlara göre daha iyi prognostik özellikler göstermektedir. IDH wild type olan astrositoma ve glioblastomalar EGFR, NF1, TP₅₃, PTEN, TERT promoter, kr 7 kazanımı ve kr 10 kaybı gibi bir dizi mutasyonlar göstermektedir. Yeni kılavuza göre histopatolojik olarak düşük evre (II veya III) olsa dahi IDH wild type olup EGFR amplifikasyonu, kr 7 kazanımı ve kr 10 kaybı, TERT promoter mutasyonundan birine sahip olan astrositomalar evre 4 benzeri prognostik özellikler göstermektedir. Bu örnek de yeni sınıflandırmanın düşük evreye işaret eden histopatolojik özelliklere rağmen moleküler profilin prognozda belirleyici yönünü işaret etmektedir.

Diğer önemli IDH wild type glioma tipleri

IDH wild type olan gliomalar geniş bir yelpaze oluşturmakta olup özellikle özgün klinik radyolojik moleküler özellikler taşıyan örneklerden bahsedilecektir.

Diffüz orta hat gliomu, H3K27M mutasyonlu

Daha genç yaşta ortaya çıkan ve lokalizasyon olarak orta hat yapıları (talamus, bazal ganglion) ve posterior fossayı tutan bir glioma tipi olup, infiltratif ve kötü gidişlidir. Özgün klinik ve radyolojik özellikleri yanı sıra H3K27M mutasyon varlığı karakteristiktir.

Diffüz astrositoma, IDH wild type, 1p/19q intakt, BRAF gen değişiklikleri ile birlikte

Bu grup gliomalar histolojik ve moleküler olarak özgün özelliklere sahip olmaktan ziyade, BRAF gen değişiklikleri varlığında hedefe yönelik tedavilerden fayda görebilecekleri için önem taşımaktadırlar. BRAF füzyonu en sık pilositik astrositomada görülmekle beraber, pleomorfik ksantroastrositoma, ganglioglioma, epitelioid glioblastomada da görülmektedir.

Tablo 1. 2021 DSÖ Santral Sinir Sistemi Tümörleri Sınıflandırması, 5. edisyonuna göre seçilen bazı gliomaların moleküler özellikleri, isimlendirmeleri ve evreleri

	Evre
Erişkin tipi diffüz gliomalar	
Astrositoma, IDH mutant	II (astrositoma) III (anaplastik astrositoma) IV (glioblastoma)
Oligodendroglioma, IDH mutant ve 1p/19q kodelesyonu	II (oligodendroglioma) III (anaplastik oligodendroglioma)
Astrositoma IDH wild type (BRAF PTEN EGFR amp., kr 7 kazanımı kr 10 kaybı gibi başka moleküler özellikler ara)	II (astrositoma) III (anaplastik astrositoma)
Glioblastoma, IDH wild type	IV
Diffüz orta hat gliomu, H3K27M mutant	

Ependimal tümörler

Ventriküllerin ependimal yüzeylerinden ya da radyal glial prekürsörlerden köken alan tümörlerdir (8). Hem çocuklarda hem de erişkinlerde görülebilirler. Subependimom (evre I), ependi-

mom (evre II veya III), miksoepidimom gibi histolojik tipleri bulunur. Yavaş büyüyen ve sıklıkla insidental olarak saptanan tümörler olmakla beraber, klinik olarak BOS akımında bozulma ile de ortaya çıkabilirler.

2. İYİ HUYLU BEYİN TÜMÖRLERİ

Her ne kadar bu bölümde bahsedilecek olan santral sinir sistemine ait tümörler invaziv ve agresif olmayan seyirleri ile bilinir olmaları nedeniyle iyi huylu diye adlandırılıyorsa da hastada yol açtıkları morbidite ve mortalite göz önüne alındığında iyi huylu terminolojisi bir çeşit yanlısamadır. Bunu göz önüne alarak bu kısmıda özellikle santral sinir sisteminin en sık görülen primer neoplazmi olan menenjiomadan bahsedilecektir. Bunun yanı sıra daha nadir görülen hipofiz adenomu, kraniyofarenjioma ve glionöronal tümörler de bu başlık altında yer almaktadır.

Menenjioma

Menenjioma en sık görülen primer SSS tümörüdür (9). Çocukluk çağında oldukça nadir görülen menenjiomanın insidansı yaşla beraber artmaktadır. Kadınlarda erkeklere oranla 2.3 kat daha fazla görülmektedir ve bunda östrojen/progesteron maruziyeti yanı sıra artmış vücut kitle indeksinin rolü olduğu öne sürülmektedir (10). Cerrahi rezeksiyon sonrası histopatolojik olarak tanı almış menenjiomaların DSÖ kılavuzuna göre sınıflandığında %80.6'sı evre I, %17.6'sı evre II, ve %1.7'si evre III'tür (9). Nörofibrinomatosis tip 2 başta olmak üzere schwannamatozis, Coffin-Siris sendromu vd bazı kalıtsal hastalıklar artmış menenjioma gelişimi ile ilişkilidir. Çeşitli çalışmalarla özellikle malinite nedeniyle radyasyona maruz kalmış bireylerde ilerleyen yaşamda menenjioma gelişimi arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (11).

Menenjiomalar dura materin araknoid hücrelerinden köken aldığı düşünülmektedir ve DSÖ sınıflamasına göre evre I menenjioma, evre II atipik menenjioma ve evre III malign menenjioma olmak üzere 3 evresi mevcuttur. Atipik menenjiomalar rekürrens riski ile ilişkili iken, malign menenjioma metastaz potansiyeli ile ilişkilendirilmektedir.

Menenjiomaların büyük bir kısmı ilişkisiz bir nedenle yapılmış görüntüleme insidental olarak tespit edilir. Semptomatik olanlarda klinik bulgular nöroanatomik lokalizasyona göre değişmektedir ve nadiren infiltrasyon gösterebilsen de sıklıkla ekstraaksiyal bir tümör olması nedeniyle başı bulgularıyla klinik tablo oluşturur. Menenjiomanın yavaş büyüme paterni nedeniyle semptomlar sıklıkla subakut veya kronik bir seyir gösterir. Nadiren eğer beyin omurilik sıvısı veya venöz dönüşü engelleyecek bir lokalizasyonda ise kafa içi basınç artışı sendromu ile uyumlu bulgulara neden olabilir.

Santral sinir sisteminin tomografi veya MR ile görüntülenmesi ile duradan köken alan ve homojen kontrastlanan lezyon varlığı menenjioma için tanısaldır. Menenjiomaların %80 kadarı intrakraniyal olmakla beraber nadiren spinal kord yerleşimli de olabilirler. Falso serebri ve konveksite yerleşimli, peritümöral ödemli olan ve içinde nekrotik komponent varlığı olan menenjiomalarda evre II ve III şüphesi duyularak cerrahiye yönlendirmek gerekmektedir. Yine dural metastazların, schwannoma, dural lenfoma, sarkoidoz vd granülatöz lezyonların radyolojik olarak menenjiomayı taklit edebilecekleri akıld tutulmalıdır.

Menenjiomaların birçoğunda radyolojik takip altına almak yeterli yaklaşımdır. Özellikle insidental saptanmış, asemptomatik, radyolojik olarak malign özellikleri barındırmayan menenjiomalarda klinik ve radyolojik takip uygundur. Bu hasta grubunda dikkat edilmesi gereken menenjiomanın lokalizasyonu hipofize yakın ise takiplerde hormon profillerinin izlenmesi, venöz sinüslere yakın ise takiplere MR venografinin eklenmesi gibi hasta özelinde planlama yapılmalıdır.

Cerrahi tanının kesinleştirilmesi, evreleme ve moleküler tiplendirilmenin sağlanması, nörolojik tablonun düzeltilmesi ve total rezeksiyon halinde kür elde edilmesi gibi nedenlerle tedavide temel oluşturulmaktadır. Ancak bir hastada cerrahi kararının alınmasında da bu sayılan faydaların gözetilmesi gerekir. Özellikle cerrahi kararında menengioma boyutu, büyüme hızı, lokalizasyonu ve hastaya ait yaş ve komorbid durumlar rol oynamaktadır. Boyutu veya önemli nöroanatomik lokalizasyonlara komşuluğu nedeniyle total rezeksiyon yapılamamış vakalarda, özellikle evre II ve III tümör söz konusu ise fraksiyone radyoterapi veya stereotaksik radyocerrahi uygulanması önerilir (12).

3. PRİMER SANTRAL SİNİR SİSTEMİ LENFOMASI

Primer santral sinir sistemi (SSS) lenfomaları nadir görülen, beyin, omurilik, BOS ya da göze sınırlı non-Hodgkin lenfoma tipidir (13). Primer SSS lenfomalarının çok büyük çoğunluğu diffüz büyük B hücrelidir, ancak diğer organlardan kaynaklanan diffüz büyük B hücreli lenfomalara göre kötü prognozudur (14). Her yaşta görülebilmekle beraber, 6. dekad ve sonrasında sıklığı artar (15). İmmünkompetan bireylerde görüldüğü gibi, transplant sonrası, kanser tedavisi sonrası, HIV enfeksiyonu nedeniyle immün yetmezlikli bireylerde görülebilmektedir.

Hastaların klinik başvurusu haftalar veya aylar içinde progresse olan nörolojik tablo ile olur. Tablo lezyonun lokalizasyonuna göre çeşitlilik gösterir. Hastaların %40-50'sinde spesifik olmayan davranışsal, bilişsel ve psikiyatrik bulgular ve %50-70'inde nörolojik defisit bildirilmiştir (16). Fokal nörolojik defisit varlığı daha erken tanı konmasını sağlarken, bahsedilen nonspesifik belirtiler tanıda gecikmeye yol açmaktadır. Hastalar infiltrasyonun korteksi içermemesi nedeniyle nadiren nöbet ile başvurlar (17). Oküler tutulumda bulanık görme, göz önünde uçan cisimler tariflenebilir ancak sıklıkla üveitle karıştığı için tanıda gecikmeler yaşanmaktadır. Diğer organların B hücreli lenfomasi ile kıyaslandığında lenfoma ilişkili B semptomları (ateş gece terlemesi kilo kaybı) primer SSS lenfomasında nadirdir.

Primer SSS lenfomasının spesifik bir başvuru şikayeti ve kliniği olmaması nedeniyle tanıda gecikmelere yol açabilir. Lezyonların gösterilmesinde kontrastlı MR görüntüleme altın standarttır. Hastaların %60-70'inde soliter lezyon görüleceği gibi, daha az sıklıkta multifokal lezyonlar da görülebilir. Sıklıkla periventriküler bölge, talamik, bazal ganglion ve corpus callosum etkilenen lokalizasyonlardır. MR görüntülemesinde lezyonlar T2 sekanslarda izointens veya hiperintens ve homojen olarak kontrastlanırlar, diffüzyon kısıtlılığı ve hafif derecede ödem eşlik edebilir. Özellikle MR görüntüleme özellikleri genç erişkinlerde demiyelinizan veya iskemik lezyonlarla karışabilir. Kesin tanı doku örnekleme ile koyulabilir ve bu sıklıkla biyopsi alınması ile mümkündür. Nadiren özellikle leptomeningeal tutulumu olan hastalarda BOS örnekleme ve flow-sitometrik inceleme ile malign lenfoma hücreleri gösterilebilir. Yine görme ile ilgili şikayeti olsun veya olmasın tüm hastalarda ayrıntılı göz muayenesi ve slit lambası ile vitröz sıvı, retina ve koroidin incelenmesi önerilmektedir ve bazı vakalarda bu bölgelerden biyopsi de alınabilmektedir.

Santral sinir sisteminde lenfoma infiltrasyonu tespit edilen hastaların %4-7'sinde sistemik lenfoma tespit edilmekte ve bu iki tanının tedavileri belirgin farklılıklar göstermektedir (18). Dolayısı ile doku örnekleme ile primer SSS lenfomasi tanısı kesinleştirildikten sonra tüm hastalarda sistemik hastalık varlığının dışlanması için ileri tetkik yapılmalıdır. Bu amaçla tüm vücut pozitron emisyon tomografisi (PET) görüntüleme ve kemik iliği biyopsisi yapılması ve erkeklerde testis ultrasonu önerilir (19).

Kötü prognoz ile ilişkisi olduğu gösterilen faktörler, ileri yaş, derin beyin yapılarında infiltrasyon varlığı, BOS protein yüksekliği,

tanıdan itibaren 30 günü aşan tedavide gecikme varlığı, yüksek kan laktat dehidrogenaz düzeyleridir.

Primer SSS lenfomasi kemoterapi ve radyoterapiye oldukça duyarlıdır ve bu nedenle tedavide lezyonun total rezeksiyonu önerilmemektedir (16). Tedavide önerilen öncelikle indüksiyon tedavisi ile mevcut lenfomatöz hücrelerin yok edilmesi ve tam radyolojik remisyon sağlanmasıdır. Takiben konsolidasyon protokolü ile radyolojik olarak görüntülemeyen rezidüel malign hücrelerin öldürülmesi ve remisyon durumunun korunmasıdır. İndüksiyon tedavisinde yüksek doz metotreksat kan beyin bariyeri penetrasyonu yüksek olan bir kemoterapötik olarak ilk seçenek ilaçtır. Son yıllarda rituximab da bu amaçla sık kullanılan bir ilaç olarak öne çıkmaktadır. Tüm beyin ışınlama protokolleri anlamlı şekilde uzamış hastalık relapsı olmaksızın yaşam süreleri ile ilişkili olsa da yaygın nörotoksisite nedeniyle tedavi protokollerinde yeri azalmaktadır. Buna karşın konsolidasyon tedavisinde kemoteropatiklerin yanı sıra düşük doz radyasyon ve otolog kemik iliği transplantasyonu uygulanmaktadır.

Primer SSS yüksek relaps oranları olan bir malinedir ve relapsların büyük çoğunluğu ilk 2 yıl içinde gözlenir. Bu nedenle remisyon döneminde ilk 2 yıl 3 ay aralıklarla MR kontrolü ve takiben 5 yıla kadar 6 ay aralıklarla MR kontrolü önerilmektedir (13).

4. SANTRAL SİNİR SİSTEMİNE METASTAZLAR

Santral sinir sistemine metastazlar primer santral sinir sistemi tümörlerine kıyasla kabaca 10 kat daha sıktır. Dolayısı ile bir nöroloğun klinik pratiğinde yeri çok daha geniştir. Geçmişte bu grup hastaya yaklaşım sadece palyatif önerilerle sınırlı iken, yakın tarihte geliştirilen hedefe yönelik tedaviler aracılığı ile bu grup hastada hem yaşam süreleri uzamış hem de hastaların hayat kalitesi artmıştır. Dolayısıyla günümüzde ve gelecekte bu grup hastalar nörolog ve nöroonkoloğun da dahil olduğu multidisipliner yaklaşımla yönetilmeye adaydır.

Herhangi bir sistemik malinite santral sinir sistemine metastaz yapabilir ve tüm kanser hastalarının yaklaşık %30'unda SSS metastazı görülür (20). Bu rakamın gelişmekte olan tanı ve tedavi metotları nedeniyle hastalık kontrolü sağlandıkça ve sürvi uzadıkça artması beklenmektedir (21). Klinik pratikte parankimal ve leptomeningeal metastazlar en sık meme, akciğer ve melanoma hastalarında görülür. Spinal metastazlar ise meme, akciğer, prostat, tiroid ve renal hücreli karsinomda görülür.

Genel olarak parankimal beyin metastazı olan bir bireyde ortalama sürvi beklentisi 4 ila 6 aydır. Genç yaş (<65 yaş) ve fonksiyonel kapasitesi iyi olan, tek metastazlı hastalarda daha iyi sürvi sürelerine ulaşılabilir (22). Hedefe yönelik tedavilere uygun olan seçili hasta gruplarında ise bu süre yılları bulabilir. Buna karşın leptomeningeal metastaz varlığı özellikle kötü prognoz ile ilişkilidir ve uygun tedaviye rağmen sürvi 6 aydan kısadır (23).

Kanser hücreleri SSS metastazlarını hematojen yolla yaparlar. Bu nedenle beyin parankiminde metastazlar gri-ak madde birleşimi ya 'watershed' alanlarına yerleşme eğilimi gösterir ve bu nöroanatomik lokalizasyonlarla ilişkili klinik bulgu verir. Buna karşın epidural ve leptomeningeal metastazlar radiküler ve kranial sinir tutulumları ve BOS dolaşımında bozulmaya bağlı KIBAS bulguları ile ortaya çıkar ancak infiltrasyon ilerlediğinde spinal bulgular da eşlik edebilir. Böyle bir hastada yapılacak ilk şey nörolojik muayene ile tutulumun tespit edilmesidir. Ancak öncesinde kemoterapi ve radyoterapi almış olan bir bireyde tedavi ile ilişkili nörotoksisite bulgularının metastaz ile karıştırılmamasına dikkat edilmelidir. Bu açıdan öykü ve özellikle kliniğin zamansal yayılımı yol gösterici olacaktır.

Nörolojik muayenenin yol göstericiliğinde hedefe yönelik olarak semptomatik bölgelerin kontrastlı MR görüntülemesi tanı-

da sonraki adımı oluşturur. Parankimal metastazlar özellikle gri-ak madde kesişim bölgelerinde, yaygın ödemin eşlik ettiği, kontrastlanan kitlesel lezyonlar olarak görülecektir. Leptomeningeal infiltrasyonu düşündüren bir klinik tabloda ise (kranial nöropati, radikülopati, KİBAS varlığı) kontrastlı kranial MR yanı sıra kauda ekinayı da içine alır şekilde spinal görüntüleme endikasyonu doğar. Görüntülemeye kranial alanda serebellar folyolara, kranial sinirlere ve kortikal sulkuslara uzanan kontrastlanmalar görülecektir. Spinal kordda ise leptomeningeal metastazlar kauda ekinada nodüler kontrastlanmalar ve spinal kordun kılıf gibi sarılmış olduğu gözlemlenebilir. Yine leptomeningeal metastaz tanısında hem BOS açılış basıncını ölçmek hem de malign hücreleri göstermek için BOS örnekleme de yapılmalıdır.

Bazı metastaz prezentasyonları acil müdahale gerektirebilmektedir. Spinal kordun metastaz ile basısı sonucu ani gelişen bel ağrısı, inkontinans ve alt ekstremitelerde güçsüzlüğü halinde görüntüleme yapılmasını beklemeden IV yüksek doz steroid uygulanması nörolojik fonksiyonların geri dönüşü açısından önemlidir. Yine yeni başlayan pozisyonel baş ağrısı, papilödem, kranial nöropati varlığı gibi durumlarda kranial BT ile kitle olup olmadığının gösterilmesi sonrası kitle yokluğunda (leptomeningeal metastaz) BOS örnekleme ile basıncın düşürülmesi, kitle varlığında ise hızla IV yüksek doz steroid ile semptomların kontrol altına alınması önerilmektedir. Kranial BT diğer acil durum olan ve özellikle melanomada görülebilecek hemorajik metastazların varlığını tespit etmede ve uygun yaklaşımın başlatılmasında da yardımcıdır.

Metastazların uzun dönem yönetimi ise lezyonun lokalizasyonu ve tipi (parankimal/dural/leptomeningeal) primer malinitenin tipi, moleküler özellikleri, hastaya ait özellikler gibi faktörler göz önüne alınarak cerrahi ve onkoloji liderliğinde multidisipliner olarak planlanmalıdır.

5. KANSER HASTALARINDA NÖROLOJİK KOMPLİKASYONLAR

Kanser hastalarında nörolojik belirtiler geniş bir yelpaze oluşturur ve hastanın hayat kalitesini ciddi şekilde etkileyebilir, morbidite hatta mortalite sebebi olabilir. Primer veya sekonder SSS tümörünün kendisine ait direkt belirtiler veya sistemik malinitenin komplikasyonu olarak ortaya çıkan indirekt belirtiler olmak üzere ikiye ayrılır. Bu belirtiler arasından sıklık ve önem açısından öne çıkan nöbet, deliryum, vazojenik beyin ödemi ve serebrovasküler hadiseler değerlendirilmelidir.

Nöbet

Kanser hastalarında nöbet sıklığı net olarak bilinmemekle beraber hastaların yaklaşık %13'ünde nöbet görüldüğü bildirilmiştir (24). Kanser hastalarında hem nöbetin kendisi hem de nöbet önleyici ilaçlar ile ilişkili morbidite gözlenmektedir. Kanser hastasında nöbetler beyin tümörünün kendisi ile ilişkili olabileceği gibi, toksik-metabolik ve enfeksiyöz nedenlere veya paraneoplastik duruma bağlı gerçekleşebilir.

Beyin tümörü ilişkili nöbetlerin gelişiminde tümörün patolojisi ve lokalizasyonu belirleyicidir. Düşük evreli, yavaş büyüyen ve fronto-temporal, insüler kortekste yerleşim gösteren tümörler daha yüksek epileptojenik potansiyelle ilişkilendirilmiştir. Yine tüm beyin tümörleri arasında özellikle disembriyoplastik nöroepitelyal tümörler (DNET) ve gangliogliomalar %70 ila %80'e varan nöbet geçirme riski ile en yüksek riske sahip beyin tümörleridir (25). Bu risk düşük evreli gliomalarda %60-75, yüksek evreli gliomalarda %25-60, memengiomalarda %20-50 ve metastazlarda %20-35 olarak bildirilmiştir (24).

Beyin tümörü ilişkili nöbetlerin tedavisi ile ilgili öneriler incelendiğinde 2000 yılından itibaren yayımlanan kılavuzların önerisi bilinen beyin tümörü olan ancak nöbet öyküsü olmayan hastalar-

da profilaktik olarak nöbet önleyici ilaç kullanılmamasıdır. Ancak beyin tümörüne yönelik cerrahi planlanan hastalarda postoperatif dönemde 1 haftayı geçmemek kaydıyla perioperatif dönemde nöbet önleyici ilaç kullanımı önerilmiştir. Herhangi bir merkezde nöbet öyküsü olmaksızın ilaç profilaksisi başlanmış hastalarda ilaç yan etkisi de göz önüne alınarak nöbet önleyici ilacın azaltılarak kesilmesi önerilmektedir (26).

Beyin tümörü öyküsü olan ve tek nöbet geçirmiş hastalarda nöbet önleyici ilaç profilaksisi önerilmektedir. İlaç seçimi ile ilgili kesin bir öneri olmamakla beraber, karaciğer enzim indüksiyonu yaparak kemateröpatik ilaçların metabolizmasını arttıran fenitoin, karbamazepin ve fenobarbital gibi ilaçlardan kaçınılması önerilmektedir. Yine steroidin kendisi de bir karaciğer enzim indüktörü olduğundan karaciğerde metabolize olan ilaçların dozlarını düşürecek için bu grup ilaçlardan kaçınılması önerilir. Dolayısıyla böbrek üzerinden atılımı olan ilaçlar öncelikli olarak tercih edilmelidir. (26). Kanser hastalarında status epileptikus sık görülmektedir ve status epileptikus en sık dördüncü sebebidir (27). Buna karşın kanser hastalarına yönelik özel bir öneri bulunmamaktadır ve genel yaklaşımlar bu grup için de geçerlidir.

Toksik-metabolik ve enfeksiyöz nedenli nöbetler için özel bir tedavi önerisi bulunmamakta ve altta yatan sebebin düzeltilmesi önerilmektedir. Bazı kanser tedavilerinin nöbete sebep olabileceği de akılda tutulmalıdır. Sisplatin, etoposid, fludrabin, ifosfamid, busulfan nöbetle ilişkisi bildirilmiş olan kemateröpatiklerdir ve özellikle yüksek doz busulfan alacak hastalarda nöbet profilaksisi başlanmalıdır. Rituximab ve bevacizumab gibi tedaviler posterior reversibl ensefalopati sendromu ilişkili nöbetlere sebep olabilir. Kranial radyoterapi sonrası akut veya kronik dönemde nöbet görülebileceği de akılda tutulmalıdır. Özellikle radyoterapiden yıllar sonra ortaya çıkabilen SMART sendromunda (stroke like migraine attacks after RT), fokal nörolojik defisit ile giden paroksizmal baş ağrısı ve nöbetler gözlemlenebilir.

Paraneoplastik sendromlar da fokal ve jeneralize nöbetler ile status epileptikus tablosuna sebep olabilir. Nöbete eşlik eden nörokognitif belirtiler, psikiyatrik belirtiler ve subakut seyir her zaman paraneoplazi şüphesini uyandırmalı ve nöbetin semptomatik tedavisi yanı sıra paraneoplastik tabloya yönelik gerekli tetkikler ve tedavi planlanmalıdır.

Deliryum

Deliryum kanserin kendisi veya tedavileri ile ilişkili olarak ortaya çıkan ve bu hasta grubunda sık gözlenen bir komplikasyondur. Tanımı, kısa süre içinde ortaya çıkan ve gün içi dalgalanma gösteren dikkat, farkındalık ve bilişsel alanlarda bozulma olarak yapılabilir (28). Kanser hastasında deliryum gelişimi için predispozan faktörler ileri evre malinite varlığı, terminal dönem hastalık, ileri yaş, zeminde demans varlığı, zeminde depresyon varlığı, görme/işitme kaybının eşlik etmesi ve SSS tutulumudur (29). Deliryumun gelişmemesi için alınabilecek önlemler dehidratasyon ve kabızlıktan kaçınılması, varsa ağrının kontrol altına alınması, enfeksiyon için yatkınlık oluşturan faktörlerin düzenlenmesi, beslenmenin optimum şekilde sağlanması, hastanın zaman kavramının korunması amacıyla saat, takvim gibi uyarılardan yoksun bırakılmaması ve uyku hijyeninin korunmasıdır; dolayısıyla hasta ve bakım verenin bu konularda bilgilendirilmesi önemlidir. Bir kanser hastasında deliryum tablosunun tanısı için anamnez ve fizik muayene yeterlidir. Böyle bir durumda mutlaka yakın tarihli bir ilaç

değişikliği, metabolik bozukluklar gibi deliryumu tetiklemiş olabilecek faktörler sorgulanmalıdır. Yine bu grup hastada nonkonvulsif status epileptikus ayırıcı tanısı açısından gereken durumlarda EEG çekilmesi önerilmektedir. Tedavide ise yukarıda belirtilen

faktörlerin düzeltilmesi, semptom yönetimi açısından ise haloperidol, atipik antipsikotikler ve melatonin önerilmektedir (30).

Vazojenik Beyin Ödemi

Peritümöral beyin ödemi SSS malinitelerine sık eşlik eden bir bulgudur. Vazojenik ödemin boyutu kötü prognoz ve nörolojik sekelin ağırlığı ile ilişkilidir. Tümöral doku nedeniyle kan beyin bariyerinin bozulmasından kaynaklanır ve genellikle beyaz cevheri etkiler. Vazojenik beyin ödeminin tedavisinde 1950'li yıllardan beri steroidler ve 1960'lardan beri özellikle deksametazon kullanılmaktadır. Steroidlerin ödem üzerindeki etki mekanizması tümör kapillerlerinde permeabiliteyi azaltması ve tümöral sitokin salınımını azaltarak kan beyin bariyeri hasarını azaltmasıdır. Deksametazon ise hem glukokortikoid etkisi çok potent olup mineralokortikoid etkisi olmaması hem de beyin penetrasyonu yüksek olması nedeniyle tercih edilmektedir. Deksametazon dozu hastanın nörolojik durumu ve radyolojik görüntünün şiddetine göre planlanmalı ve klinik yanıt elde edildikçe, steroid dozu azaltılarak, fizyolojik doza inmek hedeflenmelidir (31).

Serebrovasküler Hastalık

Kanser hastalarının yaklaşık %15'i serebrovasküler hadise (SVH) geçirmektedir ve bu risk tanıyı takiben ilk 6 ayda en yüksektir. İlerleyen zamanlarda risk azalmaktadır ancak en az 10 yıl süreyle topluma göre kanserli bireyde inme riski yüksektir (32,33). Özellikle akciğer, pankreas, meme ve kolorektal kanserlerde inme riski yüksektir.

Kanser hastalarına özgü SVH etiyolojileri; koagülopati, non-bakteriyel trombotik endokardit, tümör embolisi, fırsatçı serebral enfeksiyonlar ve radyoterapi vaskülopatisidir. Dolayısı ile bu grup hastada inme için tanımlanan yaygın etiyolojilerin yanı sıra bu sebepler de araştırılmalıdır. Ancak tüm tetkiklere rağmen kanser ilişkili SVH'ların %50'si kriptojen olarak kalmaktadır ve bu hastalarda altta yatan sebebin laboratuvar ile desteklenmesi dahi hiperkoagülabite olduğu düşünülmektedir (34).

Kanser hastalarında iskemik SVH tedavisi risk faktörlerinin yönetimi ve hiperkoagülopatiyeye bağlı ise antiagregan profilaksisi olarak önerilmektedir. Kanser hastalarında antikoagülan kullanımı ile ilgili bilgi venöz tromboemboli verilerine dayalı olup düşük molekül ağırlıklı heparin kraniyal metastaz hastalarında dahi güvenli bulunmuş, FXa inhibitörlerinin (edoxaban, rivoroksaban) de güvenli olabileceği bildirilmiştir (35,36). Kanser hastasında tromboliz tedavisi hakkında ise kesin bir kontraendikasyonu bulunmakla beraber tromboliz için temel kriterler karşılandıktan sonra hasta bazlı olarak karar verilmelidir.

Kanser hastalarında en sık intraparaknimal olmak üzere, subdural, epidural ve subaraknoid kanamalar gözlenebilir (37). Primer beyin tümörlerinden glioblastoma ile metastatik tümörlerden melanoma, renal hücreli karsinoma ve koryokarsinoma özellikle hemorajik inme için duyarlı tümörlerdir (38). Bunun yanı sıra trombosit düşüklüğü ile tedaviler arasında L-asparajinaz ve bir angiogenez inhibitörü olan bevacizumab kanama riski artışı ile ilişkilidir.

6. KANSER TERAPİLERİ İLİŞKİLİ NÖROTOKSİSİTE

Kanser terapileri gün geçtikçe çeşitlenmekte ve hastalar konvansiyonel kemoterapi, radyoterapi, antiangiogenik terapi ve immunoterapi gibi birçok modalitenin kombinasyonlarına maruz kalmaktadır. Bu modalitelerin her biri değişken sıklık ve şiddetlerde nörotoksitesite sebebi olup, bu nedenle bir hastada birden fazla nörotoksik komplikasyon gelişebilmektedir. Artan tedavi seçenekleri ve uzayan sürvi göz önüne alındığında bu komplikasyonlar gittikçe artan şekilde karşımıza çıkmaktadır.

Bu tedaviler hem periferik hem santral sinir sistemini etkileyebilmektedir. Ayrıca etkileri tedavinin başlandığı erken dönemde ortaya çıkabileceği gibi, tedavi sonlandıktan aylar ve hatta yıllar sonra gecikmiş olarak da ortaya çıkabilmektedir. Akut ve subakut olan komplikasyonlar daha ziyade ensefalopati ve periferik nöropati iken, gecikmiş komplikasyonlar kognitif hasar, nörovasküler sendromlar, lökoensefalopati, atrofi, sekonder beyin tümörleri olarak sıralanabilir.

Bu komplikasyonların hastaların hayat kalitesini ciddi anlamda etkilediği ve hastanın şikayeti ile hekimin bulgularının korelasyon gösteremeyebileceği göz önüne alındığında hekimin kanser tedavisi ilişkili komplikasyonlara aşına olmasının önemi ortaya çıkmaktadır. Bu başlık altında kanser tedavisi ilişkili nörotoksik komplikasyonlar ayrı ayrı ele alınacak olup, bir hastada eş zamanlı veya ardışık olarak birden fazla tedavi modalitesine maruziyet bulunduğu, bu nedenle bu komplikasyonların bir arada görülebileceği mutlaka akılda tutulmalıdır.

Kemoterapi İlişkili Periferik Sinir Hasarı

Kemoterapi ilişkili periferik sinir hasarı kanser tedavisi ilişkili en sık komplikasyondur ve sıklığı kemoteröpatik ajana göre değişmekle beraber %30 ila 70'tir (39). Periferik sinir hasarı ile ilişkili kemoteröpatikler: platinler (cisplatin, oxaliplatin, carboplatin), tak-sanlar (paklitaksel, doketaksel), vinka alkaloidleri (vincristin, vindesin, vinblastin), proteazom inhibitörleri (bortezomib), immünmodulator ve antianjiyogenik ajanlar (thalidomid, lenalidomide) ve yeni antimikrotübül ajanlardır (eribulin, iksabepilon, brentuximab vedotin, ado-trastuzumab emtansine).

Semptomlar, kullanılan ilacın kendisi, kümülatif dozu, maruziyet süresi, etkilenen sinir lifi tipi (dorsal kök gangliyonu, distal sinirler, otonom motor veya ince lifler gibi) ile ilişkilidir. En sık ağrılı, duysal ağırlıklı, simetrik periferik nöropati görülür. Hastalar el ve ayakta parestezi, allodini, hiperaljezi tariflerler. Vinka alkaloidleri ile motor ve otonom lif hasarı sık görülmektedir (40). Hastalar özellikle aktif tedavi döneminde daha fazla semptom tarifler ve doz azaltımı ya da kesilmesi sonrası aylar içinde klinik düzelme izlenir. Muayenede proprioseptif duyu, vibrasyonda azalma ve reflekslerde kayıp görülebilir. Sinir ileti çalışmalarında duysal sinir aksiyon potansiyeli amplitüdü azalmış, ileti hızları gecikmiş olabilir, motor sinir aksiyon potansiyelleri de etkilenebilir (mikst sensorimotor PNP). Platin türevleri özellikle oxaliplatin özgün olarak infüzyon ilişkili akut parestezi (orofasyal bölge ağırlıklı) yapması ile bilinir.

Kemoterapi ilişkili periferik sinir hasarından şüphelenilen bir hastada yaş, diyabet varlığı, alkol kullanımı, B12 düzeyi ve tiroid fonksiyonları gibi endokrin nedenli predispozan faktörler ele alınmalıdır. Elektromiyografi (EMG) sinir hasarının düzeyini göstermesi açısından önemlidir ve zeminde nöropati varlığında bazal EMG ve klinik seyir açısından uzun süreli takip gerekebilir. Tedavide ise mümkünse suçlanan tedavinin kesilmesi, doz azaltılması ya da geciktirilmesi; platin nörotoksitesinde amifostin, glutatyon ve vitamin E takviyesi, alfa lipoik asit önerilebilir, ancak bu öneriler kanıta dayalı değildir (41). Semptomatik tedavide ise gabapentin, trisiklikler ve duloksetin yer almaktadır (42, 43).

Kemoterapi İlişkili Santral Sinir Sistemi Hasarı

Akut ensefalopati: Birçok kemoterapi ajanı akut ensefalopatiye yol açabilmektedir. Genellikle infüzyondan saatler veya günler içinde ortaya çıkan konfüzyon, dezoryantasyon, halüsinasyon ve nöbet ile ortaya çıkar. Mekanizması tam olarak bilinme-

mekle beraber kan beyin bariyerinin sitotoksik ajan tarafından zarar görmesi, nöroglial hücrelere direkt toksik etki, toksik metabolitlerin yan etkisi ve metotreksat özelinde folat düşüklüğü suçlan-

maktadır. İlacın intratekal verilmesi, dozu ve öncesinde kraniyal radyasyon öyküsü kolaylaştırıcı faktörler olarak sıralanabilir. Kraniyal görüntülemelerde nonspesifik FLAIR hiperintensitelerine rastlanır ve birçok hasta ilacın kesilmesini takip eden saatler ve günler içinde düzelir.

Aseptik menenjit: Özellikle intratekal infüzyon sonrası ortaya çıkan ensefalopati tablosuna eşlik eden hafif ateş ve meningeal iritasyon bulguları varlığında aseptik menenjitten şüphelenilmelidir. Intratekal metotreksat infüzyonu sonrası %10 ila %60 sıklığında görülmektedir. BOS incelemesi yapıldığında hafif protein yüksekliği ve minimal pleositoz gözlemlenebilir. Tedavide steroid kullanımı önerilmektedir ve birçok hasta günler içinde toparlar.

Posterior reversibl ensefalopati sendromu: Kemoterapi ilişkili özgün bir ensefalopati tablosu olup, ensefalopatiye başağrısı, nöbet ve kortikal körlüğe varabilen görme bozukluğunun eşlik ettiği bu tabloda kraniyal MR görüntüleme yapıldığında bihemisferik özellikle parietooksipital ve serebellar lokalizasyonlu T2 hiperintensitelerinin görülmesi tipiktir. Patofizyolojik olarak endotelial disfonksiyonla ilişkilendirilmektedir ve ilacın kesilmesini takiben günler ila haftalar içinde geriler.

Serebellar toksisite: Akut veya subakut gelişen ataksi, dizartri, dengesizlik, dismetri ve nistagmus ile karakterize bir tablodur ve özellikle yüksek doz sitozin arabinozid alan hastalarda gözlenir. Ensefalopati eşlik edebilir. İlacın kesilmesini takiben çoğu hasta düzelse de %20 hastada sekel serebellar bulgular kalmaktadır ve kronik dönemde kraniyal MR görüntülemelerde sitozin arabinozide duyarlı olan purkinje hücrelerinin dejenerasyonuna bağlı sekonder serebellar atrofi izlenebilir.

Lökoensefalopati: Kemoterapötik ilişkili gecikmiş bir yan etki olarak ak maddede toksik hasara bağlı geri dönüşümsüz bir yan etkidir. Hafif kognitif etkilenme, kişilik ve davranış değişiklikleri, üriner inkontinans ve motor disfonksiyonla ortaya çıkar. Özellikle yüksek doz intratekal metotreksat alan santral sinir sistemi lenfomasi ve çocukluk çağı lösemi hastalarının %10 ila %40'ında gözlenir.

Radyasyon İlişkili Nörotoksisite

Radyasyon ilişkili nörotoksisite akut, erken-gecikmiş ve geç-gecikmiş olarak gruplanır. Akut komplikasyonlar özellikle radyoterapiyi takip eden günler ve haftalar içinde gelişir ve ensefalopati, patolojik yorgunluk ve var olan nörolojik disfonksiyonun şiddetlenmesi ile karakterizedir. Kan beyin bariyerinin bozulması, nörotoksisite ve beyin ödemi ile ilişkilendirilmektedir. Genellikle steroid verilmesi ile sekelsiz düzelmeye eğilimindedir (44).

Erken gecikmiş nörotoksisite radyoterapiyi takip eden haftalar ila 6 ay içinde ortaya çıkar. Patolojik yorgunluk, başağrısı, kognitif etkilenme ve bazen letarji ile karakterizedir. Bu tablonun sebebi net olarak bilinmemekle beraber radyasyon ilişkili geçici demiyelinizasyonun sorumlu olabileceği düşünülmektedir (45).

Radyasyon ilişkili nörotoksisite arasında en şiddetli olanı ise aylar ila yıllar sonra gelişebilen, geri dönüşümsüz ve progresif hasar bırakan geç-gecikmiş nörotoksisitedir (45). Kognitif bozukluk, lökoensefalopati, nekroz ve atrofi, endokrinopati, vaskülopati ve sekonder beyin tümörleri ile ilişkilidir (46). Özellikle erken yaş ve ileri yaşta kraniyal radyoterapi almış olmak, tüm beyin ışınlama, kümülatif radyasyon dozunun yüksek olması, fraksiyone dozunun 2 greyden fazla olması ve eş zamanlı olarak kemoteropatik ajan kullanımı geç-gecikmiş nörotoksisite için risk faktörleridir.

Antianjiojenik Tedavi İlişkili Nörotoksisite

Bevacizumab, sorafenib ve sunitinib antianjiojenik tedaviler olup, primer ve sekonder beyin tümörlerinde gittikçe artan sıklık-

la kullanılmaktadır. Özellikle bir vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) inhibitörü olan bevacizumab rekürren glioblastomada monoterapide endikedir. İnme gibi tromboembolik hadiseler, artmış kanama riski, PRES ile ilişkilidir ve aktif kanaması olan hastalarda kesilmesi gerekmektedir. Yine glial tümörü olup intratümöral kanaması olan hastada kesin kontraendikasyonu olmasa da kar zarar ilişkisi yapılarak kullanılmalıdır.

İmmunoterapi İlişkili Nörotoksisite

İmmün kontrol noktası inhibitörleri ve kimerik antijen reseptör (CAR) T hücre tedavileri olmak üzere immünmodulator tedavilerin kanser tedavisinde kullanımının yaygınlaşması ile nörologların immunoterapi ilişkili özgün nörotoksisite tablolarıyla karşılaşması ve yönetmesi gerekliliği öne çıkmaktadır. Ölümcül tablolara kadar ilerleyen bu nörotoksistenin erken tanınması oldukça önemlidir.

CAR T-hücre tedavileri ilişkili nörotoksisite immün efektör hücre aracılı nörotoksisite sendromu olarak adlandırılır ve %60 ila %80 sıklığında gözlenir. Klinik, hafif ensefalopati halinden, halüsinasyon, başağrısı, konuşma bozukluğu, tremor, nöbet ve yaygın beyin ödemeine bağlı ölüme kadar geniş bir yelpazede izlenebilir. Genellikle tedaviyi takip eden 3 ila 10 gün içinde ortaya çıkar, T hücre aracılı sitokin salınımı ile ilişkilidir ve uygun tedavi ile 7 ila 10 gün içinde düzelir. Tedavide semptomatik yaklaşım, gereklilik halinde yoğun bakım izlemi ve solunum desteği ile, sitokin fırtınasının önüne geçilmesi amacıyla steroid, anti-interlökin 6 (tocilizumab) tedavileri içerir.

İmmün kontrol noktası inhibitörleri (ICI) aracılı nörotoksisite ise hafif dereceli olaylar (%12) ve ağır olanlar (%1) olmak üzere gözlenir. Santral ve periferik sinir sistemini ilgilendiren her türlü tablo ile prezente olabilmektedir ve günümüzde bir dışlama tanısı olarak tanı almaktadır. Özellikle ICI ilaçların kombine kullanımı, kraniyal metastazektomi ve kraniyal radyoterapi öyküsü gelişimi açısından risk faktörleri arasındadır. Tedavi ise tablonun tanınmasını takiben ICI kesilmesi, steroidi IVIG ve rituximab gibi immun-supresif tedavilerin denemesi şeklindedir.

7. PARANEOPLASTİK SENDROMLAR

Paraneoplastik Sendromlar (PNPS) kanser hastalığının indirekt olarak, immün aracılı yolla ortaya çıkardığı nörolojik tablolardır. İnsidansı 100.000'de 0,89, prevalansı 100.000'de 4,37'dir ve her 300 kanser hastasında 1 PNPS tespit edilir (47). Kanser tipine göre ise sıklığı değişkendir, küçük hücreli akciğer kansinomunda %10'a varan sıklıkta gözlenir (48). Cinsiyet oranları PNPS arasında benzerdir ancak cinsiyete göre alta yatan kanser türleri farklı olması primer kanser taramasında yardımcı olur (örneğin limbik ensefalit tablosu genç erkekte testis kanseri ile ilişkilendirilebilirken kadında over teratomu ile ilişkilendirilir).

Paraneoplastik sendromların patofizyolojisine bakıldığında onkonöronal antijenlerin hem tümör hem de sinir sisteminde yer alan proteinler olduğu ve immün sistemin bu proteini yabancı olarak tanımlaması nedeniyle tümöre karşı geliştirdiği reaksiyonu sinir sistemi proteinine karşı da gösterdiği tespit edilmiştir. Bu reaksiyonun mekanizması antijenin hücre üzerindeki lokalizasyonuna göre değişkenlik gösterir. Buna göre bu proteinler hücre yüzeyi antijenlerine bağlanan antikorlar ve intraselüler antijenlere bağlanan antikorlar olmak üzere iki gruba ayrılır. Hücre yüzeyi antijenlerine bağlanan antikorlar aracılı tabloların kanser ilişkisi daha zayıf olup, idiyopatik olarak da ortaya çıkabilir. Hücre yüzeyi antikorlu aracılı paranepolastik sendromların patofizyolojisinde B hücrelerin rol alması nedeniyle tedavide B hücre üzerinden etkili tedaviler (plazmaferez, rituximab, IVIG) kullanılır. Sitotoksik immün hasar daha az görüldüğü için erken tanı halinde görece olarak daha iyi

prognozludurlar. Buna karşın intraselüler antijenlere bağlanan antikorlar aracılı tablolarda kanser ilişkisi kuvvetlidir ve sitotoksik T hücre aracılı immün reaksiyona sebep olduğu için doku hasarı fazladır ve immunoterapi yanıtı düşük, kötü prognozlu tablolardır.

Paraneoplastik Sendromların tanı kriterleri 2021 yılında güncellenmiş, buna göre hastaların nörolojik tablosu 'yüksek riskli fenotip' ve 'orta riskli fenotip' olmak üzere derecelendirilmiş, onkonoöronal antikor terminolojisi 'yüksek riskli antikorlar' (%70 ve daha fazla oranda kanser ilişkili) ve 'orta riskli antikorlar' (%70'den az oranda kanser ilişkili) olmak üzere derecelendirilmiş ve hastanın nörolojik durumu, antikor durumu, kanser tespit edilip edilememesi gibi kriterler aracılığı ile PNPS tanısı kesin, muhtemel, olası ve PNPS olmayan şekilde sınıflandırılmıştır (49).

Paraneoplastik tablo şüphesi olan bir bireyde tanısal işlemler nörogörüntüleme, antikor testleri ve kanser araştırmasını içerir. Tedavi ise hem immünyüpresyon hem de altta yatan primer malignitenin tedavisi şeklindedir.

KAYNAKLAR

- Klein JP, Dietrich J. Neuro-radiologic Pearls for Neuro-oncology. Continuum (Minneapolis). 2017;23(6, Neuro-oncology):1619-1634. doi:10.1212/CON.0000000000000543
- Omuro AM, Leite CC, Mokhtari K, Delattre JY. Pitfalls in the diagnosis of brain tumours. Lancet Neurol. 2006;5(11):937-948. doi:10.1016/S1474-4422(06)70597-X
- Partap S, Monje M. Pediatric Brain Tumors. Continuum (Minneapolis). 2020;26(6):1553-1583. doi:10.1212/CON.0000000000000955
- Ostrom QT, Patil N, Cioffi G, Waite K, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2013-2017 [published correction appears in Neuro Oncol. 2022 Jul 1;24(7):1214]. Neuro Oncol. 2020;22(12 Suppl 2):iv1-iv96. doi:10.1093/neuonc/noaa200
- Giannini C, Scheithauer BW, Weaver AL, et al. Oligodendrogliomas: reproducibility and prognostic value of histologic diagnosis and grading. J Neuropathol Exp Neurol. 2001;60(3):248-262. doi:10.1093/jnen/60.3.248
- Louis DN, Perry A, Wesseling P, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. Neuro Oncol. 2021;23(8):1231-1251. doi:10.1093/neuonc/noab106
- Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. Acta Neuropathol. 2016;131(6):803-820. doi:10.1007/s00401-016-1545-1
- Wu J, Armstrong TS, Gilbert MR. Biology and management of ependymomas. Neuro Oncol. 2016;18(7):902-913. doi:10.1093/neuonc/nov016
- Ostrom QT, Cioffi G, Waite K, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2014-2018. Neuro Oncol. 2021;23(12 Suppl 2):iii1-iii105. doi:10.1093/neuonc/noab200
- Ostrom QT, Coleman W, Huang W, et al. Sex-specific gene and pathway modeling of inherited glioma risk. Neuro Oncol. 2019;21(1):71-82. doi:10.1093/neuonc/noy135
- Braganza MZ, Kitahara CM, Berrington de González A, Inskip PD, Johnson KJ, Rajaraman P. Ionizing radiation and the risk of brain and central nervous system tumors: a systematic review. Neuro Oncol. 2012;14(11):1316-1324. doi:10.1093/neuonc/nos208
- Rogers L, Zhang P, Vogelbaum MA, et al. Intermediate-risk meningioma: initial outcomes from NRG Oncology RTOG 0539 [published correction appears in J Neurosurg. 2018 Dec 1;129(6):1650]. J Neurosurg. 2018;129(1):35-47. doi:10.3171/2016.11.JNS161170
- Grommes C, DeAngelis LM. Primary CNS Lymphoma. J Clin Oncol. 2017;35(21):2410-2418. doi:10.1200/JCO.2017.72.7602
- Han CH, Batchelor TT. Diagnosis and management of primary central nervous system lymphoma. Cancer. 2017;123(22):4314-4324. doi:10.1002/cncr.30965
- Mendez JS, Ostrom QT, Gittleman H, et al. The elderly left behind: changes in survival trends of primary central nervous system lymphoma over the past 4 decades. Neuro Oncol. 2018;20(5):687-694. doi:10.1093/neuonc/nox187
- Bataille B, Delwail V, Menet E, et al. Primary intracerebral malignant lymphoma: report of 248 cases. J Neurosurg. 2000;92(2):261-266. doi:10.3171/jns.2000.92.2.0261
- Grimm SA, Pulido JS, Jahnke K, et al. Primary intraocular lymphoma: an International Primary Central Nervous System Lymphoma Collaborative Group Report. Ann Oncol. 2007;18(11):1851-1855. doi:10.1093/annonc/mdm340
- Malani R, Bhatia A, Wolfe J, Grommes C. Staging identifies non-CNS malignancies in a large cohort with newly diagnosed lymphomatous brain lesions. Leuk Lymphoma. 2019;60(9):2278-2282. doi:10.1080/10428194.2018.1563294
- Abrey LE, Batchelor TT, Ferreri AJ, et al. Report of an international workshop to standardize baseline evaluation and response criteria for primary CNS lymphoma. J Clin Oncol. 2005;23(22):5034-5043. doi:10.1200/JCO.2005.13.524
- Lin J, Jandial R, Nesbit A, Badie B, Chen M. Current and emerging treatments for brain metastases. Oncology (Williston Park). 2015;29(4):250-257.
- Valiente M, Ahluwalia MS, Boire A, et al. The Evolving Landscape of Brain Metastasis. Trends Cancer. 2018;4(3):176-196. doi:10.1016/j.trecan.2018.01.003
- Stelzer KJ. Epidemiology and prognosis of brain metastases. Surg Neurol Int. 2013;4(Suppl 4):S192-S202. Published 2013 May 2. doi:10.4103/2152-7806.111296
- Morikawa A, Jordan L, Rozner R, et al. Characteristics and Outcomes of Patients With Breast Cancer With Leptomeningeal Metastasis. Clin Breast Cancer. 2017;17(1):23-28. doi:10.1016/j.clbc.2016.07.002
- Clouston PD, DeAngelis LM, Posner JB. The spectrum of neurological disease in patients with systemic cancer. Ann Neurol. 1992;31(3):268-273. doi:10.1002/ana.410310307
- Englot DJ, Chang EF, Vecht CJ. Epilepsy and brain tumors. Handb Clin Neurol. 2016;134:267-285. doi:10.1016/B978-0-12-802997-8.00016-5
- Glantz MJ, Cole BF, Forsyth PA, et al. Practice parameter: anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2000;54(10):1886-1893. doi:10.1212/wnl.54.10.1886
- Lv RJ, Wang Q, Cui T, Zhu F, Shao XQ. Status epilepticus-related etiology, incidence and mortality: A meta-analysis. Epilepsy Res. 2017;136:12-17. doi:10.1016/j.eplepsyres.2017.07.006
- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition. Washington DC. 2013
- Bush SH, Lawlor PG. Delirium. CMAJ. 2015;187(2):129. doi:10.1503/cmaj.141248
- Girard TD, Exline MC, Carson SS, et al. Haloperidol and Ziprasidone for Treatment of Delirium in Critical Illness. N Engl J Med. 2018;379(26):2506-2516. doi:10.1056/NEJMoa1808217
- Arvola ND, Armstrong TS, Warren KE, et al. Corticosteroid use endpoints in neuro-oncology: Response Assessment in Neuro-Oncology Working Group. Neuro Oncol. 2018;20(7):897-906. doi:10.1093/neuonc/noy056
- Dardiotis E, Aloizou AM, Markoula S, et al. Cancer-associated stroke: Pathophysiology, detection and management (Review). Int J Oncol. 2019;54(3):779-796. doi:10.3892/ijo.2019.4669
- Zöller B, Ji J, Sundquist J, Sundquist K. Risk of haemorrhagic and ischaemic stroke in patients with cancer: a nationwide follow-up study from Sweden. Eur J Cancer. 2012;48(12):1875-1883. doi:10.1016/j.ejca.2012.01.005
- Navi BB, Iadecola C. Ischemic stroke in cancer patients: A review of an underappreciated pathology. Ann Neurol. 2018;83(5):873-883. doi:10.1002/ana.25227
- Navi BB, Sherman CP, Genova R, et al. Mechanisms of Ischemic Stroke in Patients with Cancer: A Prospective Study. Ann Neurol. 2021;90(1):159-169. doi:10.1002/ana.26129
- Navi BB, Marshall RS, Bobrow D, et al. Enoxaparin vs Aspirin in Patients With Cancer and Ischemic Stroke: The TEACH Pilot Random-

- zed Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2018;75(3):379-381. doi:10.1001/jamaneurol.2017.4211
37. Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, et al. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2020;38(5):496-520. doi:10.1200/JCO.19.01461
38. Tawbi HA, Boutros C, Kok D, Robert C, McArthur G. New Era in the Management of Melanoma Brain Metastases. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2018;38:741-750. doi:10.1200/EDBK_200819
39. Staff NP, Grisold A, Grisold W, Windebank AJ. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A current review. *Ann Neurol.* 2017;81(6):772-781. doi:10.1002/ana.24951
40. Madsen ML, Due H, Ejkskjær N, Jensen P, Madsen J, Dybkær K. Aspects of vincristine-induced neuropathy in hematologic malignancies: a systematic review. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2019;84(3):471-485. doi:10.1007/s00280-019-03884-5
41. Albers JW, Chaudhry V, Cavaletti G, Donehower RC. Interventions for preventing neuropathy caused by cisplatin and related compounds. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(3):CD005228. Published 2014 Mar 31. doi:10.1002/14651858.CD005228.pub4
42. Kim PY, Johnson CE. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a review of recent findings. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2017;30(5):570-576. doi:10.1097/ACO.0000000000000500
43. Farshchian N, Alavi A, Heydarheydari S, Moradian N. Comparative study of the effects of venlafaxine and duloxetine on chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2018;82(5):787-793. doi:10.1007/s00280-018-3664-y
44. Béhin A, Delattre JY. Complications of radiation therapy on the brain and spinal cord. *Semin Neurol.* 2004;24(4):405-417. doi:10.1055/s-2004-861535
45. Wong CS, Van der Kogel AJ. Mechanisms of radiation injury to the central nervous system: implications for neuroprotection. *Mol Interv.* 2004;4(5):273-284. doi:10.1124/mi.4.5.7
46. Winter SF, Loebel F, Loeffler J, et al. Treatment-induced brain tissue necrosis: a clinical challenge in neuro-oncology. *Neuro Oncol.* 2019;21(9):1118-1130. doi:10.1093/neuonc/noz048
47. Dalmau J, Graus F. Antibody-Mediated Encephalitis. *N Engl J Med.* 2018;378(9):840-851. doi:10.1056/NEJMra1708712
48. Rosenfeld MR, Dalmau J. Paraneoplastic Neurologic Syndromes. *Neurol Clin.* 2018;36(3):675-685. doi:10.1016/j.ncl.2018.04.015
49. Graus F, Vogrig A, Muñoz-Castrillo S, et al. Updated Diagnostic Criteria for Paraneoplastic Neurologic Syndromes. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2021;8(4):e1014. Published 2021 May 18. doi:10.1212/NXI.0000000000001014



Afaziler ve Diğer Kortikal İşlev Bozuklukları

Prof. Dr. Esen Saka Topçuoğlu

Günlük hayatımızda başkaları ile iletişim kurarken ya da yalnız iken; çalışırken, eğlenirken ya da dinlenirken dıştan gelen uyarıları algılar, tepki verir; konuşma, amaçlı motor davranışları sergiler ya da bellek, planlama, yargılama gibi kognitif işlevleri yürütür. Bu işlevler beyinin frontal, parietal, temporal, oksipital ve insular loblarının fonksiyonlarıdır. Bu fonksiyonların yerine getirilmesinde farklı beyin bölgelerinin fonksiyonel özelleşmesi yanısıra beraber çalışmaları da önemlidir. Yine çoğu yüksek kortikal fonksiyonlar olarak adlandırılan bu işlevlerin yürütülmesinde serebral korteksin önemli rolü mevcuttur. Serebral korteks, ait olduğu loblara göre ayrı ayrı isimlendirilirken, fonksiyonel olarak primer kortikal alanlar, unimodal asosiasyon alanları ve heteromodal asosiasyon alanlarına ayrılmıştır. Yüksek kortikal fonksiyonlar heteromodal asosiasyon alanlarının fonksiyonudur. Bu bölümde afazi ve diğer kortikal işlev bozuklukları irdelenecek, yine serebral korteksin de yer aldığı yürütücü işlevler, dikkat ve bellek gibi kognitif fonksiyonlar ve bozuklukları yer almayacaktır.

1. DİL ve AFAZİ

Dil (lisan), sesli ya da yazılı olarak liguistik kodları, vokal, bendensel ve emosyonel sembolleri kullanarak oluşturulan iletişimdir. Afazi, konuşma, yazmayı, okumayı, dinlemeyi ve non-verbal iletişimi de etkileyebilen edinilmiş dil bozukluğudur. Farklı klinik formları, farklı şiddette sunumları ve altta yatan farklı etiyojiler bulunmaktadır. İskemik ya da hemorajik serebrovasküler olaylar, tümör, enfeksiyonlar (örneğin herpes ensefaliti), travma ya da dejeneratif hastalıklara bağlı görülebilir. Etiyolojiye bağlı olarak akut başlangıçlı ya da progresif bir klinik sunumu olabilir. Tipik olarak korteks tutulumuna bağlı görülmesine rağmen subkortikal tutulumlara bağlı da görülebilmektedir. Afaziye, dizartri, disfoni, konuşma apraksisi ve kekeleme gibi konuşmanın motor bozukluklarından ayırmak gereklidir. Bu bozukluklar konuşma sırasında görev alan, larinks, dil gibi vücut yapıları ya da kas, kas-sinir kavşağı bozuklukları, serebellum ya da bazal ganglionlar gibi santral sinir sisteminin diğer yapılarının etkilenmeleri ile ortaya çıkmaktadırlar.

Wernicke-Geschwind modeline göre lisan fonksiyonunu gerçekleştirmede kritik alanlar, Wernicke alanı (BA 22, 37,39 ve 40), Broca alanı (BA 44,45), arkuat fasikülüs'tür. Bu model ana hatları ile dil şebekesini tanımlasa da afazik sendromların hepsini tanımlamada yeterli bulunmamaktadır (1-4). Wernicke alanı, baskın hemisferde, süperior temporal kortekste, işitme alanına komşu lokalizasyonda bulunur ve duyuşal asosiasyon korteksinden bilgi alarak işitilen verbal bilginin anlaşılmasında görev alır. Broca alanı, baskın hemisferde, posterior inferior frontal girusta, motor kortekse yakın konumda bulunan motor konuşma alanıdır; bu bölge konuşmak için gerekli seslerin, kelimelerin oluşturup, konuşulması, konuşma sırasında görev alan vücut parçalarının (örneğin dil, yanak, dudaklar, farinks, larinks) hareketlerinin, nefes almanın koordinasyonunu sağlar. Arkuat fasikülüs bu iki alan arasındaki iletişimin kurulması ile görevlidir. Lisan fonksiyonun yürütülmesinde sağ ellilerin %95'inde, sol ellilerin ise % 60-70'inde sol hemisfer baskındır. Baskın olmayan hemisfer de korpus kallozum aracılığı ile lisan fonksiyonuna katkıda bulunur. Non dominant hemisfer konuşmanın afektif özelliklerini tanıma ve oluşturmada rol alır. Subkortikal yapılardan talamus, bazal ganglionlar ve beyaz cevher de lisan ağında görev alırlar.

Afazide görülen klinik özellikler kelime bulma zorluğu, isimlendirme bozukluğu (anomi), yazmada ya da konuşmada kelime akıcılığında azalma, parafazik kelime hatalarının oluşturulması (fonemik, semantik ya da neolojistik), gramer bozukluğu, tekrarlama bozukluğu, sözlü ya da yazılı materyali anlama bozukluğu, ve ek olarak sözlü olmayan iletişimde de bozukluk görülür. Bu bozuklukları saptamak için afazik hastanın muayenesinde spontan konuşması (konuşmanın hızı, içeriği, gramer yapısı), isimlendirmesi (örn. konfrontasyonla, jeneratif isimlendirme ve cümle tamamlama), tekrarlama, okuması, okuduğunu anlaması, işitsel uyarıyı anlaması, yazması (spontan yazma, dikte ile yazma ve boşluk doldurma, kopyalama gibi) tek tek değerlendirilir. Bu değerlendirme klinik değerlendirme yanısıra yapılandırılmış ve standardize edilmiş testleri de içerir. Aşağıda yaygın tanımlamayı yansıtan afazi alt tipleri ana hatları ile anlatılmış ve tabloda özetlenmiştir (5-9).

1.a. Broca afazisi (Tutuk afazi), Broca alanını da içeren frontal kortikal lezyonlarda görülür. Klinikte hakim özellik, konuşmanın anlaşılmasından çok ifadesinde bozukluklardır. Ancak karmaşık bilgi içeren verbal uyarının anlaşılmasında zorluk görülebilir. Tutulumdaki ağırlığa bağlı olarak hasta konuşamayabilir ya da zorlu, akıcılığın azaldığı bir konuşma olabilir. Kullanılan kelime sayısı azalmıştır, ekler, tanımlayıcı özellikler yok ya da azalmıştır daha çok özet ve yüklem konuşmaya hakimdir. Gramer bozulmuştur. Prosody (konuşmadaki ritim, tonlama) kaybolmuştur. Yazma, konuşmaya benzer bozuklukları içerir. Tekrarlama bozuktur. Hasta konuşma bozukluğunun farkındadır. Motor kortikal alanların yakın komşuluğu nedeniyle, afaziye sağ hemiparezi sıklıkla eşlik eder.

1.b. Wernicke afazisi (Akıcı afazi), Wernicke alanını da kapsayan arka temporal-temporo-parietal bölgenin etkilenmesine bağlı orta çıkar. Orta serebral arterin inferior divizyonunun beslediği alan enfarktlarına bağlı sık görülen bir tablodur. Genellikle hemiparezi eşlik etmez ancak görme alan bozuklukları eşlik edebilir. Konuşma çok, akıcıdır; konuşmanın ritminin, tonlamasının korunduğu ama anlamsız konuşma, konuşmanın içeriğinde doğru kelimeleri bulamama ve yanlış sözcük kullanımı ile karakterizedir. Hasta, konuşma bozukluğunun sıklıkla farkında değildir. Anlama bozukluğu (işitsel ve yazılı lisan) ve tekrarlama bozukluğu belirgindir. İsimlendirme, okuma ve yazma da etkilenmiştir.

1.c. Global afazi, baskın hemisferde perisilvian alanın tutulduğu, Broca ve Wernicke alanlarının beraber etkilenimine bağlı olarak konuşma, anlama ve tekrarlamanın hepsinin etkilendiği durumdur. Çoklukla baskın hemisferde geniş orta serebral arter enfarktlarına bağlı gelişir.

1.d. Kondüksiyon afazisi, arkuat fasikülüsü etkileyen bozukluklarda görülür. En önemli özelliği tekrarlama bozukluğudur. Konuşma akıcı, anlama normaldir. Konuşmada parafazik hatalar belirgindir. İsimlendirme bozuktur.

1.e. Transkortikal afaziler, transkortikal motor, transkortikal duyuşal ve transkortikal miks afazilerdir. Bu tabloları sırası ile Broca, Wernicke ve global afazilere benzerler ancak arkuat fasikül etkilenmediği için tekrarlama işlevi bozulmamıştır ya da diğer işlevlere göre nispeten korunmuştur.

1.f. Anomik afazi, spontan konuşmada duraklamalar ve isimlendirme bozukluğunun olduğu; anlama, tekrarlama ve oku-

ma ve yazmanın isimlendirme bozukluğu dışında normal olduğu afazik bozukluktur. Lezyon lokalizasyonu diğer afazik sendromlara göre daha az spesifiktir. İzole ya da angüler girüs sendromunun bir parçası olabilir. Temporal lobun (sol) izole lezyonlarında görü-

lebilir ya da Alzheimer hastalığı gibi dejeneratif hastalıklarda daha yaygın kognitif bozukluğun bir parçası olabilir.

Tablo. Farklı afazi tiplerinde klinik özellikler

	<i>Konuşma</i>	<i>Anlama</i>	<i>Tekrarlama</i>	<i>Yazma</i>	<i>Okuma</i>	<i>İsmlendirme</i>	<i>Sık Eşlik eden bulgu</i>
Broca	Tutuk	İyi	Bozuk	Bozuk	Bozuk	Bozuk	Hemiparezi
Wernicke	Akıcı	Bozuk	Bozuk	İyi ancak parafazik hatalar	Bozuk	Bozuk	Hemianopsi
Global	Tutuk	Bozuk	Bozuk	Bozuk	Bozuk	Bozuk	Hemiparezi Hemisensoryel kayıp Hemianopsi
İletim	Akıcı	İyi	Bozuk	Değişken ancak sık parafazik hatalar	Değişken	Bozuk	Yok ya da değişken
Transkortikal motor	Tutuk, ekolalik	İyi	Korunmuş	Sıklıkla korunmuş	Sıklıkla korunmuş	Bozuk	Yok ya da değişken
Transkortikal duyusal	Akıcı	Bozuk	Korunmuş	Bozuk	Bozuk	Bozuk	Yok ya da değişken
Transkortikal global	Tutuk	Bozuk	Korunmuş	Bozuk	Bozuk	Bozuk	Yok ya da değişken
Anomik	Akıcı	İyi	İyi	İyi	İyi	Bozuk	Yok ya da değişken

1.g. Subkortikal afaziler, talamus, bazal ganglionlar ve subkortikal beyaz cevherin etkilenmesine bağlı görülen lisan bozukluklarıdır. Klinik tablo etkilenen subkortikal yapıya göre Wernicke, Broca ya da global afaziye benzer ancak değişken özellik gösterir, atipiktir. Dil bozukluğundan daha belirgin disartri ve sağ hemiparezi kliniğe eşlik eder.

1.h. Aleksi ve agrafi afazi ile ilişkili bozukluklardır ve sırası ile yazı kelimeleri okuyamama ve yazamamayı tanımlarlar. **Saf aleksi** sol oksipital lobun ve korpus kallozum splenium bölgesinin beraber etkilenimi sonucu ortaya çıkar. **Agrafili aleksi** baskın hemisferde (çoklukla sol) angüler girüs tutulumuna bağlı görülür. **Aleksitimi** ise konuşmanın içindeki duygusal özelliği, tonu anlayamamadır.

1.i. Angüler girüs sendromu (Gerstmann sendromu ya da sol parietal lob sendromu), verbal işleme ile ilgili multimodal etkileşim bozukluğudur. Ana bulgular anomi, aleksi, akalkuli, agrafi, parmak tanıma bozukluğu ve sağ-sol isimlendirme bozukluğudur. Sol parietal lob, angüler girüs tutulumuna bağlı görülür.

2. APRAKSİ

Apraksi, daha önce öğrenilmiş, başarılı bir şekilde gerçekleştirilen, amaçlı motor hareketlerin, kuvvet ya da duyu kaybı gibi fiziksel bir sorun olmamasına karşın, istemli olarak gerçekleştirilememesi durumudur; bir başka deyişle bu becerinin ("praksi") kaybıdır. Bu amaçlı motor hareketlerin çoğu birden fazla basamak içeren hareketlerdir ve bir kısmı alet kullanmayı gerektirir iken (çivi çakmak, kilit açmak, kesmek v.b.) bir kısmında alet kullanılmaz (el sallamak gibi). En sık apraksiye neden olan durumlar, se-rebrovasküler hastalıklar, demans ve kortikobazal dejenerasyon başta olmak üzere atipik parkinsonien sendromlardır.

Farklı alt tipleri vardır: ideomotor apraksi, ideasyonel apraksi ve limb-kinetik apraksi. Apraksi, ilişkili olduğu göreve göre de sınıflandırılır: giyinme apraksisi, göz açma apraksisi, oturma apraksi-

si, yürüme apraksisi gibi. **İdeomotor apraksi,** nasıl yapılacağına dair bilginin korunmuş olduğu, günlük yaşamı içinde kişinin otomatik olarak gerçekleştirdiği amaçlı motor hareketlerin sözlü komut ile becerikli olarak gerçekleştirilememesi durumudur. **İdeasyonel apraksi** motor hareketin nasıl gerçekleştirileceğine dair kavramsal bilgi kaybolmuştur, kişi hareketi gerçekleştirmediği gibi, nasıl yapıldığını da anlatamaz. **Limb-kinetik apraksi,** el ve parmakların düğmeleme, düğüm yapma gibi ince motor hareketlerde beceri bozukluğunu tanımlar, bu bozukluk kuvvet ya da duysal kayıba bağlı değildir (10-12).

Apraksi muayenesinde, hem alet kullanma hem de jest üretme örnekleri verbal komutla, muayene edenin jestlerinin taklidi ile, gerçek obje kullanarak nasıl kullanıldığını göstermesini isteyerek, kullanılacak alet gösterilerek bunu nasıl kullanırsın diye sorarak yapılır. Muayene iki taraflı olarak yapılır, yalnız ekstremitede değil, oral-bukal ve gövde kullanımı da değerlendirilir. Vücut parçasını alet gibi kullanmak, yanlış uzaysal yönelim (örneğin makası dik kullanacağına yatay kullanım), pandomim yaparken yanlış eklem hareketlerini yapma (örn tornavida kullanırken el bileği değil de omuzdan çevirme hareketi) apraksi olarak değerlendirilir.

Praksiden sorumlu kortikal alanlar ve bağlantıları Norman Geschwind, Liepmann ve Buxbaum tarafından oluşturulan modellerle tanımlanmıştır. Anatomik çalışmalar, elektroensefalografi, fonksiyonel görüntüleme çalışmaları istemli beceri gerektiren hareketin planlanması ve yürütülmesi ile ilgili kortikal alanların tanımlanmasına yardımcı olmuştur. Tüm modelleme ve çalışmalar prakside parieto-premotor- frontal şebekenin kritik işlevi olduğunu ve apraksinin bir çeşit sensorimotor integrasyon bozukluğu olduğunu göstermektedir (10). Hareketin oluşturulması için gerekli kavramsal bilgi, sol premotor, prefrontal, orta temporal girüs ve yine sol parietal bölgelerle ilişkilidir. Sol temporal bölge praksi ile ilgili semantik bilginin geri çağırılmasında, sol premotor bölge kullanılan alet ve otomatik motor hareketle ilgili bilginin çağırılmasında, parietal korteks algısal spasyotemporal bilginin entegras-

yonunda, hangi kavrama hareketinin seçilmesi gerekliliğini tahminde görev almaktadır. Basit motor hareketlerin aksine, praksiye parietal ve sensorimotor aktivite önce oluşup, premotor ve motor kortikal aktivite daha sonra ortaya çıkmaktadır (13).

İdeomotor apraksi, çocuklukta strok hastalarında, sol premotor alan, suplementar motor alan, inferior parietal lob ve korpus kalozumu tutan lezyonlar sonucu görülmektedir. İdeasyonel apraksi, sol premotor, prefrontal korteks, middle temporal ve parietal alanları etkileyen patolojilere ikincil gelişmektedir (12). Limb-kinetik apraksi ise apraktik elin ters tarafındaki suplementar motor korteks lezyonunda görülmektedir (14).

3. AGNOZİLER

Agnoziler, primer duyuşsal bozukluk olmadığı durumlarda, o duyuşsal modalite (görsel, işitsel, taktil) ile sunulan uyarıyı tanıyamama durumudur. Bu durum, kişinin genel bilgi eksikliği ya da kaybı, demans gibi altta yatan kognitif bozukluk ile açıklanamaz.

3.a. İşitsel Agnoziler

Kortikal sağırılık, saf kelime sağırılığı, işitsel noverbal agnozi, fonagnozi ve amüzi olarak farklı sunumları vardır (5). **Kortikal sağırılık**, en ağır formudur ve nadir bir tablodur; bilateral işitsel korteks (Heschl girus, Broamann 41 ve 42. alanları) ya da işitsel radyasyon lezyonlarına bağlı ortaya çıkar. Anlamlı seslerin ayrımı, tanımı (ne sesi, ne anlatıyor vb.), sesin lokalizasyonu bozulur ve çoklukla saf ton işitmesi sağlam kalır.

Saf kelime sağırılığı, işitilen dili anlayamama durumudur. Baskın hemisferde (sol) primer işitsel korteks ile Wernicke alanının bağlantı bozukluğuna bağlı olarak ortaya çıkar. **İşitsel nonverbal agnozi**, saf ton işitme, işitilen dili anlama normal olmasına rağmen, anlamlı konuşma dışı işitsel sesleri ayırtma bozukluğudur. **Fonagnozi**, bilinen kişi seslerinin kaynağını tanıma bozukluğudur. Genellikle sağ hemisfer lezyonlarında görülür. **Amüzi**, müziksel yeteneğin kaybıdır. Bilinen melodi ve tonların tanınma bozukluğu, sağ hemisfer fonksiyon bozukluğudur. Perde, ritm, ve tempo analiz bozukluğu ise sol hemisfer lezyonu ile ilişkilendirilir (15).

3.b. Taktil agnoziler

Primer somatosensoryel bozukluk olmaksızın (ağrı, ısı, vibrasyon ve propriosepsiyon duyu muayeneleri normaldir) dokunma ve elle yordama ile objelerin tanınmaması ve isimlendirilememesi **asosiyatif taktil agnozi** olarak tanımlanır. Tipik olarak tek taraflı görülür. Algılama normaldir, elle yordanan objenin şekli, yapısı gibi özellikleri kişi tarafından tanımlanır, tanıyamadıkları objenin resmini çizilebilirler. Posterior parietal korteks lezyonuna bağlı ortaya çıkarlar (5).

Aperseptif taktil agnozide yine primer somatosensoryel bozukluk olmamasına rağmen palpe edilen objeleri tanıyamama ve farklı obje ve uyarılar arasından ayırma yapmama vardır. Asosiyatif taktil agnoziden farklı olarak objenin resmini çizemezler. Kortikal duyu olarak da tanımlanan **asterognozi** taktil uyarı ile objeyi algılayamama, **agrafestezi** ise ele çizilen rakam ve harfleri tanıyamama durumudur.

3.c. Vizüel agnoziler ve kortikal körlük

Kortikal körlük ve Anton sendromu, bilateral oksipital korteks lezyonuna bağlı gelişen körlük ve hastanın görmediğinin farkında olmama (**anosognozi**) durumudur. Hastalar, görsel uyarının şekil, renk ve derinlik gibi özelliklerini algılayamazlar, ancak hareket, parlaklık ya da büyüklük gibi özellikleri fark edebilirler. Anosognoziye eşlik eden konfabulasyon da vardır; yani görmediklerini kabul etmedikleri gibi, gördüklerini anlatamazlar ve istendiğinde uydurma özellikler tanımlayabilirler. Hastanın muayenesinde görsel olarak sunulan objeleri tanıyamadıkları ancak baş-

ka modalite (örn. Dokunma) ile sunulduğunda tanıyabildikleri görülür. Hemianopik görme alanı bozuklukları ile beraber görülebilir. Kortikal körlüğe ya da kortikal körlüğün düzelme döneminde görsel halüsinasyonlar eşlik edebilir. **İnvers Anton sendromu** ise kortikal körlüğü olan hastanın görsel uyarıyı görmemesine rağmen reaksiyon gösterme yeteneğidir (16). Kortikal körlük, travmatik beyin hasarı, serebrovasküler olaylar, hipoksik iskemik ensefalopati, posterior kortikal atrofi kliniği ile gidebilen Alzheimer hastalığı, Creutzfeldt-Jakob hastalığı gibi demans durumlarında görülebilir ya da geçici olarak migren, epileptik nöbetlere bağlı oluşabilir.

Görsel agnoziler görme bozukluğu olmamasına rağmen görsel olarak sunulan uyarıyı tanıyamama durumudur. Görsel obje agnozisi (apersertif vizüel agnozi ve asosistif vizüel agnozi), prosopagnozi, simultanagnozi farklı formlarını oluşturur.

Aperseptif vizüel obje agnozisinde obje bütün olarak değerlendirilemez ancak, obje çizgileri, açılar, renk ve hareket özellikleri seçilebilir. Bu nedenle obje tanınmadığı gibi, görülen objenin çizilmesi istendiğinde doğru çizilemezler. Sıklıkla bilateral oksipital lob hasarı olan hastalarda ya da demans sendromlarında görülür. **Asosiyatif vizüel obje agnozisinde** obje tüm özellikleri ile algılanır ancak tanınmaz. Objenin tüm özellikleri sözlü olarak aktarılabilir, resmi çizilebilir, çizili obje ile eşleştirilebilir. Semantik bellek ya da dil bozukluğuna bağlı değildir, semantik bellek ile görsel asosiyasyon alanlarının bağlantı bozukluğuna bağlı geliştiği düşünülmektedir. Objeler ses, elle yordama gibi farklı duyuşsal modaliteler kullanılarak tanınabilirler. Sıklıkla sol temporo-okspital alan lezyonlarında görülür. **Prosopanozi**, yüz tanıma bozukluğudur. Tanıdık yüzlerin tanınması, tanınmayan yüzler arasında ayırma yapılmasında bozukluk vardır. Tanıdık kişiler ses vb diğer özellikleri ile tanınabilirler. Tipik olarak sağ ya da iki taraflı fuziform girusu etkileyen patolojilerde görülebileceği gibi, fuziform korteksle temporal heteromodal korteks bağlantısının etkilendiği durumlarda da görülebilir. Kongenital ya da genetik hastalıklara bağlı olabilir (örn. otizm ve Asperger sendromu), kafa travması, serebrovasküler hastalıklar ya da posterior kortikal atrofi gibi demans sendromlarında görülebilirler (17-18).

Balint sendromu ve simultanagnozi. Balint sendromu, tipik görsel-motor entegrasyon bozukluğudur. Bilateral posterior parietal korteks, parietookspital bileşke lezyonlarında görülür. Üç ana bulgusu vardır, oküler (bakış) apraksisi, simultanagnozi, optik ataksi. Bu bulgular görüleni (obje, manzara vb) tarama bozukluğuna, objeyi mekanda lokalize edememe, ya da bir objenin parçalarını görüp bütünü görmemeye neden olur. Oküler apraksi görsel uyarıya karşı istemli sakkadların gerçekleştirilememesidir. Optik ataksi görsel uyarıya erişme eyleminde hedefi bulamamadır. Serebellar ataksi ya da proprioseptif bozukluğa bağlı olmadan görsel uyarıya erişmesi istendiğinde hasta hedef ile vücut parçası arasındaki mesafeyi ayarlayamaz. Simultanagnozi, görsel dikkatte daralma, dikkatin tek bir objeye odaklanması ve görsel taramanın yapılamaması ile birden fazla görsel uyarının aynı zamanda algılanamamasıdır. Muayenede iç içe geçmiş çoklu obje içeren şekiller ya da kurabiye hırsız resmi gibi içinde çoklu obje olan şekiller kullanılır. Hasta kendisine sunulan resmin tümünü değil ancak bir parçasını algılar, aynı resim farklı zamanda gösterildiğinde bu sefer başka bir parçaya odaklanılıp bu sefer yalnız o obje görülebilir. Balint sendromu posterior kortikal atrofi ve ilişkili nörodejeneratif hastalıklarda, prion hastalıklarında sık görülen bir tablodur (17).

4. İhmal Sendromu

İhmal ("neglekt") ya da bir başka deyişle hemispasyal ihmal, dikkatin bir uzay yarısına yönlendirme bozukluğudur. Hemen her zaman sol uzay yarısına karşı ihmal görülür. Klasik olarak sağ inferior parietal lob ve temporo-parietal bileşkeyi etkileyen kortikal

lezyonlar ihmal sendromuna neden olmaktadır. Benzer durum inferior frontal lobu etkileyen patolojilere ikincil de görülebilmektedir (19). En sık neden her iki bölgeyi de etkileyen orta serebral arterin kök tıkanıklıklarıdır. Subkortikal yapılardan sağ bazal ganglionlar ve talamus lezyonları da ihmale neden olabilmektedir. Muhtemelen bu durum, tutulan subkortikal yapılarla ilişkili parietal ve frontal kortikal bölgelerin fonksiyonel olarak etkilenmesine bağlıdır.

İhmal sendromunda hastalar lezyonun kontrateralindeki uyarıların, objelerin farkında değildir; yalnızca lezyonla aynı taraftaki uyarılara dikkatlerini verirler. Bu olay kendi vücut yaraları için de geçerlidir. Görsel, taktil ya da işitsel tüm modalitelerde sunulan uyarılara karşı görülür. Yine lezyonun ters tarafındaki vücudunu motor defisit olmasa dahi kullanmayabilir ya da sendromun daha hafif formlarında daha az kullanabilir. Anosognozi sıklıkla eşlik eder.

İhmal sendromu olan hastanın muayenesi gözlemlerle başlar. Ağır bozukluklarda hastanın başının ve gözlerinin lezyon tarafına dönük olduğu, sol tarafına yönelmediği görülür. Sol hemispanyal ihmali olan hastanın sol yarı tarafa sunulan uyarıları farketmediği görülür. Örneğin yemek yerken tabağın sol tarafındakileri yememesi, saçını tararken sol tarafı taramaması gibi. Objeye kopyalama, ya da saat çizmesi istendiğinde yalnızca sağ taraftaki özelliklerin kopyalandığı, saatin yalnızca sağındaki rakamların yerleştirildiği görülür. İhmal değerlendirilmesinde kullanılan çok sayıda kağıt-kalem testleri vardır. Bunlardan bazıları çan iptal testi, yıldız iptal testi, şekil iptal testi ve çizgi iptal testidir. Bu testlerde hastanın taramura sağdan başladığı ve sağdaki öğleri işaretleyip soldaki öğleri iptal edemediği görülür.

Söndürme fenomeni, görsel, işitsel ya da taktil uyarının kişinin sağ ya da sol uzay yarısına tek tek sunulması ile farkedilmesinin ve tanınmasına rağmen, iki taraflı sunulduğunda yalnız bir taraftaki uyarının (lezyonun aynı tarafındaki) algılanmasıdır (20). Tüm modalitelerde beraber görülmesi durumunda ihmal sendromunun iyileşme dönemleri ya da daha hafif formlarını tanımladığı düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Geschwind N. Disconnexion syndromes in animals and man. II. Brain 1965;88:585-644.

2. Geschwind N. Disconnexion syndromes in animals and man. I. Brain 1965;88:237-294.
3. Geschwind N, Levitsky W. Human brain. Left-right asymmetries in temporal speech region. Science 1968; 161 (3837):186-7.
4. Poeppel D, Hickok G. Towards a new functional anatomy of language. Cognition.2004; 92 (1-2):1-12.
5. Blumenfeld, H. Neuroanatomy through Clinical Cases, 2nd ed.; Sinauer Associations/Oxford University Press, 2010.
6. Nadeau SE ve Crosson B. Subcortical aphasia. Brain lang 1997;58:355-402.
7. Tanrıdağ, O. Davranış Nörolojisi, 1. Ed., içinde Dil ve Afazi, Tanrıdağ O., Nobel Tıp Kitabevleri, 2016, sayfa 53-61.
8. Alexander MP. Ve Benson DF. The aphasias and related disturbances, in Clinical Neurology, vol 1, edited by TJ Joynt, Lippincott, Philadelphia, pp 1-58.
9. Saka Topçuoğlu E. Afaziler, in Nöroloji Ders Notları, Hacettepe Üniversitesi Ders Notları, 2021, sayfa 179-184.
10. Park JE. Apraxia: Review and Update. J Clin Neurol. 2017 Oct;13(4):317-324
11. Buxbaum LJ, Kyle K, Grossman M, Coslett HB. Left inferior parietal representations for skilled hand-object interactions: evidence from stroke and corticobasal degeneration. Cortex 2007;43:411-423.
12. Tranel D, Kemmerer D, Adolphs R, Damasio H, Damasio AR. Neural correlates of conceptual knowledge for actions. Cogn Neuropsychol 2003;20:409-432
13. Wheaton LA, Shibusaki H, Hallett M. Temporal activation pattern of parietal and premotor areas related to praxis movements. Clin Neurophysiol 2005;116:1201-1212.
14. Freund HJ, Hummelsheim H. Lesions of premotor cortex in man. Brain 1985;108:697-733.
15. Buchtel HA, Stewart JD. Auditory agnosia: apperceptive or associative disorder? Brain Lang. 1989 Jul;37(1):12-25.
16. Ro T ve Rafal R. Visual restoration in cortical blindness: insights from natural and TMS-induced blindsight. Neuropsychol Rehabil, vol 16, pp 377-396.
17. McMonagle P, Deering F, Berliner Y, Kertesz A. The cognitive profile of posterior cortical atrophy. Neurology 2006; 66:1819-1840.
18. Barton J. Disorders of face perception and recognition. Neurol Clin, 2003; vol.21, pp.521-548.
19. Parton A, Malhotra P, Husain M. Hemispatial neglect. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2004 Jan;75(1):13-21
20. Mattingley JB. Spatial extinction and its relation to mechanisms of normal attention. In: Karnath HO, Milner AD, Vallar G, eds. The cognitive and neural bases of spatial neglect. Oxford: Oxford University Press, 2002:289-309.



Alzheimer Hastalığı

Prof. Dr. Demet Özbabalık

GİRİŞ

Nöron fonksiyonlarında ilerleyici kayıp ve yapısal bozulma ile karakterize bir grup hastalık, Nörodejeneratif hastalık (NDH) olarak tanımlanır. Bu dejenerasyon, rastlantısal olarak, genetik yatkınlık, çevresel etkiler ya da tüm bunların kombinasyonu şeklinde gelişebilir. Genel olarak, ortalama yaşam süresinin artması nedeniyle NDH'ye sahip hastaların sayısı da gün geçtikçe artmakta ve bu hastalıklar toplumsal bir sorun haline de gelmektedir (1).

Demans, bellek, dil ve diğer bilişsel işlevlerde bozukluk (dikkat, yön bulma, tanıma, karar verme gibi), davranış değişiklikleri ve günlük yaşam aktivitelerinde bozulma ile kendini gösteren bir dizi semptom ve bulgu ile karakterize klinik bir sendrom olarak tanımlanabilir (2). Adını bu bozukluğu bir asırdan fazla bir süre önce tanımlayan Alman psikiyatrist Alois Alzheimer'den alan Alzheimer hastalığı (AH) ise tüm demans vakalarının %75'ini oluşturan demansın en yaygın nedenidir. AH, 65 yaş üstü kişilerin ilerleyici bir NDH tır. Hastaların, özellikle son dönemlerindeki davranış bozulmaları ve günlük yaşam aktivitelerindeki değişimler gerek etkilenen hastaların, gerekse onlardan sorumlu kişilerin ev, iş ve tüm sosyal ortamlarını yakından etkiler.

Son 30 yılda AH'nın moleküler nedenini göstermek için yapılan çalışmalar ve geliştirilen hastalığa özgün biyoişaretleyiciler (Bi) ile gelinen nokta şudur ki, AH, bulguların ortaya çıktığı dönemden önceki 10 yılı aşkın bir süreçte, yavaş ve sessiz ilerleyen kronik bir hastalıktır. Bulguların ortaya çıkması hastalığın yeni çıktığı anlamına gelmez (3). Bu nedenle, günümüzde hastalığın ilerlediği ve ortaya çıktığı zamana göre isimlendirmesinde de bir farklılık oluşmuştur. Tanı ile ilgili geliştirilen yeni yöntemler hem hastalığın sessiz ve belirti vermeden önceki dönemlerinde tanınabilmesini hem de gelecek tedavilerin erken dönemde uygulanması ile hastalığın önlenmesini sağlayacaktır.

EPİDEMİYOLOJİ VE ETYOLOJİYE YÖNELİK RİSK FAKTÖRLERİ

Nüfusun yaşlanması dünya çapında evrensel bir fenomen haline gelmiştir. Birleşmiş Milletler Yaşlanma Programı ve Amerika Birleşik Devletleri (ABD) Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezlerinden alınan raporlarda, dünyadaki yaşlı insan sayısının (65+ yaş) 2030 yılında yaklaşık 1 milyar olarak beklendiğini ve oransal olarak %12'ye çıkacağından bahsedilmektedir. Bu artıştan en çok da gelişmekte olan ülkeler etkilenecektir. Böylece, gelişmekte olan ülkelerin dünya çapında yaşlanan nüfus içindeki payı %71'e yükselecektir (4). AH'nin ortaya çıkması, artan yaşla güçlü bir şekilde ilişkili olduğundan, bu hastalığın dünyadaki tüm ülkelerde halk sağlığı,

yaşlı bakım sistemleri ve hasta maliyetleri açısından büyük zorluklar yaratacağı tahmin edilmektedir.

Prevalans ve insidans değerleri: AH, günümüzde ABD ve dünyadaki diğer gelişmiş ülkelerde görülen NDH nedenlerinin ilk sıralarındadır. Prevalans değerleri ülkeler ve kıtalar arasında farklılık göstermektedir. Avrupa'da demans için %6,4 ve AH için %4,4, ABD'de AH için %9,7 gibi yüksek bir değer bildirilmektedir. ABD'deki hastalık görülme yaş oranları daha çok 70 yaş üstüdür (5).

Dünyada her yıl yaklaşık 5 milyon yeni olgu ile karşılaşılmaktadır. Dünya çapında, demansın küresel prevalansın 60 yaş üstü kişilerde %3,9 olduğu ve bölgesel prevalansın Afrika'da %1,6, Çin ve Batı Pasifik bölgelerinde %4,0, Latin Amerika'da %4,6, Batı'da ise %5,4 olduğu tahmin edilmektedir (7).

Yaşayan yaşlı nüfus sayısındaki artış göz önüne alındığında önümüzdeki 30 yıl içinde AH ve benzeri demans olgularının sayılarında 2 kat civarında bir artış beklenmektedir. Ancak ilginç olarak, ABD ve gelişmiş batı ülkelerinde, son yirmi yıla ait insidans ve prevalans oranlarında bir azalma göze çarpmakta olup, bunun nedeninin, hastalıkta bir risk faktörü olarak bilinen kardiyovasküler ve serebrovasküler risklere karşı geliştirilen önlemlerin işe yaraması ve eğitimin artması olarak gösterilebilir (8).

Diğer taraftan, Demans ve AH tanılı hasta sayısındaki hızlı artış, toplumlar ve ekonomileri açısından sıkıntılı sonuçlara yol açacaktır. Örneğin ABD için söylemek gerekirse, 2000 yılında 4,5 milyon AH olduğu bilinirken, 2050 yılında kadar bu sayının neredeyse üç kat artarak 13,2 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir. Dünya ölçeğinde konuşulduğunda, 2050 yılında tüm dünyada 100 milyona yakın hasta beklenmekte ve bu hastaların yaklaşık %43'ünün bakımevi gibi kurumlarda yüksek düzeyde bakıma ihtiyaç duyacağı tahmin edilmektedir. Bu ise ülkeler açısından yüksek bir maliyet anlamına gelir. O halde sadece bu nedenle bile bir ek maliyet oluşacak ve kaynağa gereksinim duyulacaktır. Tersten okumak gerekirse, klinik AH'nin başlangıcında ve ilerlemesinde sağlanacak her türlü tedavi edici ve önleyici yöntemler, hastalığın küresel yükünü önemli ölçüde azaltabilir (9).

Etyolojiye yönelik risk faktörleri: AH risk faktörleri açısından çok faktörlü bir hastalıktır ve yaşlanma sürecinde zarar gören pek çok biyolojik nedenin hastalığın patogeneğinde rol oynayabileceği düşünülmektedir. AH'nin artan yaş, genetik yatkınlık, psikososyal faktörler, biyolojik faktörler ve çevresel nedenler açısından çok farklı bir etkilenim alanı vardır. Bu alanlar aynı zamanda korunulacak alanları da gösterir (10). Tablo 1 bunu özetlemektedir.

Tablo 1. Çeşitli etyolojik hipotezlerle Alzheimer hastalığı için risk ve koruyucu faktörleri

Nedene yönelik hipotez	Risk ve Korunma yöntemleri	Epidemiyolojik kanıt
Genetik yakınlık	Risk: APOE ε4 allel ve aile yakınlığı	Güçlü
Vasküler yolak hipotezi	Risk: Orta yaş yüksek kan basıncı, yüksek vücut kitle indeksi, diyabet, serebrovasküler hastalık, sigara Koruyucu: Hafif alkol ve antihipertansif tedavi	Orta veya yeterli
Psikososyal hipotez	Koruyucu: Yüksek eğitim, mental aktiviteler, sosyal aktiviteler, artmış sosyal ağ, fiziksel aktivite	Orta veya yeterli
Beslenme ve diyet hipotezi	Risk: Folat ve B12, A, E ve C vitamin eksikliği Koruyucu: Balık (omega-3 yağ asidi), sebze	Yetersiz veya sınırlı
Diğerleri (toksik, inflamatuvar..)	Risk: Travmatik kafa hasarı, mesleki toksinlerin alımı, elektromanyetik alan, depresyon, hormon replasman tedavileri Koruyucu: Non-steroidal anti-inflamatuvar ilaçlar	Yetersiz veya sınırlı

Tablo 1; Epidemiology of Alzheimer's disease: occurrence, determinants, and strategies toward intervention, Dialogues in Clinical Neuroscience, Qiu ve ark, 01 Apr 2022

AH için risk faktörleri, değiştirilemeyen ve değiştirilebilen risk faktörleri olarak ikiye ayrılır

1. Değiştirilemeyen risk faktörleri:

- Yaş: En güçlü risk faktörüdür. Bununla beraber ilerleyen yaşta komorbid demans nedenleri de AH ile birlikte olabilir. Hatta çok daha ileriki yaşlarda Bİ arasında amiloid değerlerindeki bozulmanın diğer demans hastalıklarında veya normal bireylerde bile olabileceğinden bahsedilmektedir (11).
- Cinsiyet: Kadınlar, erkekler ile kıyaslandığında, hayatları boyunca hastalığa yakalanma açısından iki kat daha fazla riske sahiptir. Bunun nedeni olarak kadınların daha uzun süreli bir ortalama yaşam süresine sahip oldukları gösterilse de nedeni hala çok belli değildir. Östrojen beyin nörotrofik bir faktörü olup menopoz sonrası eksilmekte ve beyin nörotrofik faktörden yoksun kalmaktadır. Nedenlerden biri olsa da henüz çok iyi kanıtlanmamıştır (12).
- Hastalığın ırk ve etnisite farklılıkları: Bu durum pek çok çalışmada gösterilmek istenmiştir. Bazı sonuçlarda farklılıklar mevcuttur. Örneğin Siyah ırk ve İspanyol Amerika halkında insidans ve prevalans yüksekliğinden bahsedilirken, benzer ırklar ApoE4 allel varlığı ve vücut kitle indeksi ile yapılan farklı çalışmalarda hastalık geliştirme açısından düşük bir oran göstermiştir. Diğer taraftan, Beyin-Omurilik-Sıvısı (BOS) Bİ çalışmalarında, hastalığa neden olduğu bilinen suda eriyen amiloid, tau ve fosforile edilmiş tau (p-tau) oranları, siyah ve beyaz ırk arasında farklılık göstermiştir. Bu durum hastalığın tanı aşamasında biyolojik ve genetik olarak da farklılık gösterdiğinin akıld tutulmasını gerektirebilir (13-15).
- Genetik: Yaş dışında, AH riski açısından en önemli diğer risk faktörü genetik yakınlıktır. APOE ε4 aleli ise güçlü genetik risk faktörü olarak bilinir. APOE ε4 heterozigotlar, ε4 olmayan taşıyıcılara göre 2-3 kat daha fazla, ε4 homozigotlar, APOE ε3/ε3 homozigotlara göre (en yaygın APOE aleli şekli) 10 kat daha riske sahiptir. APOE ε2 taşıyıcıları ise daha düşük oranda AH riskine sahiptir. APOE alelinin AH riskindeki rolü göz önüne alın-

dığında, özellikle bu yolu hedefleyen tedaviye ilişkin gelişmeler devam etmektedir. Erken yaş başlangıçlı AH, tüm olguların %1 den daha azı olup, bu olgularda, baskın kalıtsal amiloid beta öncü protein (APP) geni, presenilin 1 (PSEN1) geni veya presenilin 2 (PSEN2) geni saptanabilir. Geç yaş başlangıçlı AH olgularında ise 30 üstü sayıda tanımlanmış gen saptanmış olup, bu genler kolesterol metabolizması, lizozomal yollar, endositoz ve immün sistemle ilgilidir. Anjiyotensin-I dönüştürücü enzim, kolesterol 24-hidroksilaz ve insülini parçalayan enzim genleri gibi çoğu damarla ilgili olan birkaç aday gen üzerinde çalışılmıştır, ancak tutarsız bulgular ile karşılaşmıştır. Bununla beraber GRB2 birlikte bağlayıcı protein 2 (GAB2), transferrin (TF), sortilin ilişkili reseptör (SORL1), clusterin (CLU) ve fosfatidylinositol bağlayan clathrin bağlı proteini (PICALM) genlerindeki polimorfizmler öne çıkmaktadır. Büyük bir ihtimalle, gelecekte, bu genler AH risk taramasında veya tedaviye gereklilik açısından, poligenik veya tehlike risk değerlendirmesi başlığı altında kullanılacaktır (16-20).

2. Değiştirilebilen risk faktörleri

- Vasküler (damarsal) yolak: Çoklu disiplinli araştırmalardan (epidemiyolojik, nörogörüntüleme ve nöropatolojik çalışmalar) orta ile güçlü kanıtlar, vasküler risk faktörlerinin (sigara, obezite ve yüksek toplam kolesterol) ve vasküler bozuklukların yaptığı hastalıkların (yüksek tansiyon, diyabet ve sessiz beyin enfarktleri ve beyaz cevher lezyonları), AH bağlı demans riskinin arttırdığı bulunmuştur (21). Vasküler riski arttıran nedenler arasında şunlar bulunmaktadır:
 - Sigara;
 - Alkol tüketimi
 - Obezite
 - Orta yaş hipertansiyon
 - Orta yaş hiperkolesterolemi
 - Diyabet
 - Beslenme özellikleri
 - Serebral ve kardiyovasküler hastalıklar
- Psikososyal hipotez: Yapılan çalışmalar dikkate alındığında AH için en koruyucu faktör, çocukluk

dönemi ile başlayan eğitimin yaşam boyu devam etmesi, depresyonun engellenmesi, her yaşta kognitif aktivitelerin bir parçası olmak, sürekli egzersiz olarak sıralanabilir (22).

3. Beslenme ve diyet: " Akdeniz diyeti" (yani, antioksidanlar açısından zengin, balık, meyve ve sebze alımının daha yüksek olduğu bir diyet modeli) vasküler yollardan bağımsız AH riskini azaltabilir (23). Birkaç takip çalışması, antioksidanların (örn., E ve C vitaminleri) diyet veya ek alımı ile AH riskinde azalma olduğunu bildirmiştir. Bununla beraber serum vitamin B12, folat ve homosisteinin düzeyi ve AH riski hakkında karışık sonuçlar bildirilmiştir (24). Yağ asitleri ayrıca sinir hücresi zarlarının sentezinde ve akışkanlığında, sinaptik plastisite ve nöronal dejenerasyonda rol oynayabilir. Doymuş yağlar ve kolesterolden zengin bir diyetin AD riskini artırdığı, çoklu doymamış yağ asitleri ve balığın ise koruyucu olabileceği bildirilmiştir (25). Ayrıca doymamış yağ asitleri, anti-inflamatuar özellikler yoluyla da koruma sağlayabilir.
4. Diğerleri: Kafa travması, alüminyum ve cıva gibi ağır metaller, depresyon, elektromanyetik alan, sirkadyen ritim değişiklikler bu nedenler içinde sayılabilir (26). AH geliştirenlerde geçmişlerinde uyku ritminde bozulma ve obstrüktif uyku apnesi bildirilmiştir (27). Bazı çalışmalarda, uyku apnesinin düzelmesi ile AH ile ilgili Bİ'de düzelme görüldüğünden bahsedilir (28). Son 20 yıl içinde AH nedenleri arasında enfeksiyon ajanlarının bulunup bulunmadığı da araştırılmış olup, daha çok da HSV tip 1 ve 2, Varicella Zoster virüsleri üzerinde çalışılmıştır. Geç başlangıçlı demans hastalarında bu virüslere daha çok rastlanılmış olup, antiviral tedavi ile risk önleme arasındaki ilişki vurgulanmıştır (29).

Orta yaşta sürekli yüksek seyreden serum C-reaktif protein (CRP) seviyelerinin hem Alzheimer hem de vasküler demans riskleri ile bağlantılı olduğundan bahsedilir. Yaşlı yetişkinler üzerinde yapılan takip çalışmaları, serum inflammatuar belirteçleri (CRP ve interlökin-6) ve AH ilişkisini göstermiştir. Buna karşı kullanılan steroid olmayan anti-inflamatuar ilaçlarda (NSAID'ler) koruyucu olabilir (30).

NÖROPATOLOJİ

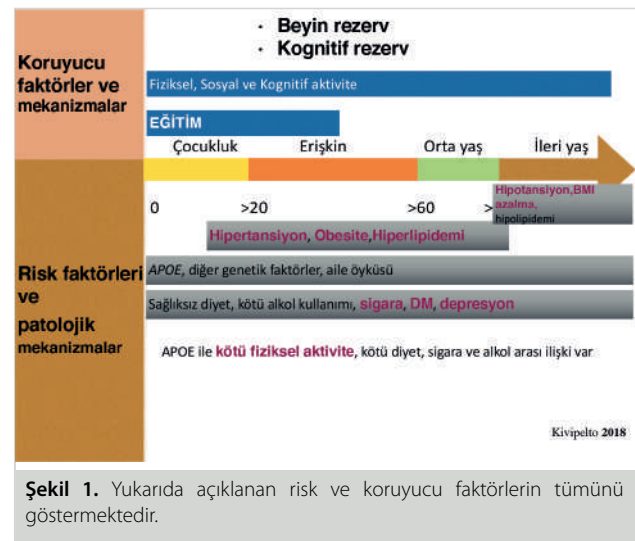
AH ile ilgili nöropatolojik bilgilerde hastalığa özgün 3 bulgu öne çıkmaktadır (31).

1. Amiloid- β ve Amiloid plak kaskad patoloji ve hipotezi
2. Tau, Nörofibriller yumaklar (NFY) patoloji ve hipotezi
3. Nöroinflamasyon, gliozis, nöronal ölüm, sinaps kaybı, aksonal ve dendritik morfolojik değişiklik, kortikal kolinerjik, adrenerjik, serotonerjik, dopaminerjik kayıp ve atrofi patoloji ve hipotezi

1. Amiloid- β ve Amiloid Plak kaskad patoloji ve hipotezi

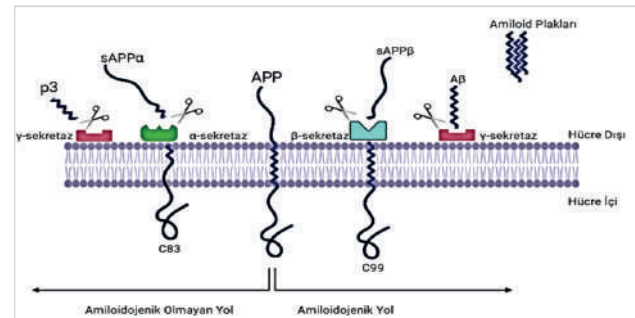
Günümüzde amiloid kaskad hipotezi, hastalıkla ilgili bir öncelik taşıyor gibi görünmekle beraber konu halen tartışmalıdır. Bu hipoteze göre, beyin parankiminde biriken amiloid- β (A β) proteini hastalığın başlamasına neden olan kimyasal süreci tetikler. A β , daha büyük bir transmembran glikoprotein olan ve 21. Kromozomdan kodlanan Amiloid prokürsör protein (APP)'in çeşitli enzimlerle parçalanmasıyla oluşan bir metabolizma ürünüdür. Ami-

loid prokürsör protein (APP) 770 aminoasidik (aa) bir transmembran (TM) proteindir. APP kısa ömürlüdür ve translasyon sonrası amiloidojenik olan ve olmayan olmak üzere iki şekilde işlenir. Amiloidojenik olmayan yolda α -sekretaz β amiloid bölgesi içinden peptiti keser. Bu durumda A β fragmentleri oluşmaz ve sonrasında γ -sekretaz enzimi bir P3 fragmenti oluşturmak üzere kalan peptiti keser. Amiloidojenik yolda ise, β -sekretaz Amiloid β bölgesinin N terminalinden keserek amiloid prokürsör protein fragmentleri sAPP β peptiti oluşturur. γ sekretaz ise kalan peptiti amiloid β oluşturmak üzere keser. A β karboksi ucuna (CT) yakın 40-42 aa'lık bir fragmandır. Oluşan amiloid β peptitleri fibriller yapıda kıvrılarak plak yapılarını oluşturur. (Şekil 1) Amiloid plaklar, A β adı verilen 4-kD'lik bir proteinin, β -tabakalı konfigürasyonunda merkezi bir çekirdek oluşturacak şekilde birikimiyle meydana gelen kompleks yapılardır. Bu plaklar, APP proteolitik yıkımı sonucu oluşan amiloid- β peptidlerinden oluşur. (Şekil 2).



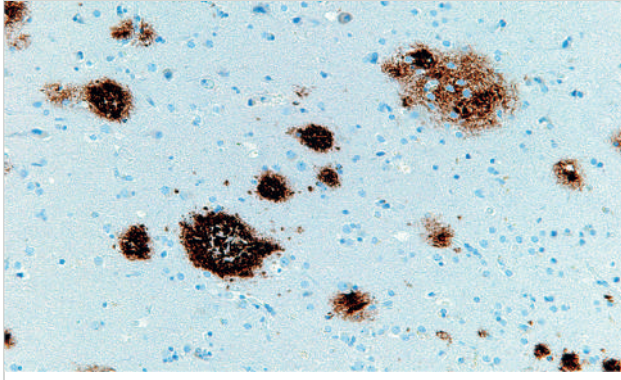
Şekil 1. Yukarıda açıklanan risk ve koruyucu faktörlerin tümünü göstermektedir.

Ortama salınan A β monomerleri mikroglial fagositozla temizlenebilecekleri gibi şaperon moleküller tarafından vasküler endotelde de atılabilir veya yine şaperon moleküller tarafından lizozomal veya proteozomal yolla parçalanabilir. Bu yöntemlerin herhangi biriyle ortamdan uzaklaştırılmayan, toksik form olan A β_{42} gevşek plaklarda birikir. A β monomeri oligomerler halinde birikmeye başlar ve A β fibrillerini oluşturur. A β fibrilleri de distrofik nöritlerle birlikte nöritik plaklara dönüşür. Nöritik plaklar aktive mikroglial aracılığıyla enflamasyona yol açarlar (31-34).



Şekil 2. APP normal ve normal olmayan yollarını

Amiloid Proteininin Tayini için duyarlı immünoassay yöntemlerinin geliştirilmesi, Büşra Yılmaz, Yüksek Lisans tezi, 2020



Şekil 3. Amiloid Plak (Kaynak: <https://hms.harvard.edu/news/double-edged>)

Normal yaşlanmada α -sekretaz aktivitesi baskın iken, AH'de denge β -sekretaz hakim olmaya başlar (35). APOE gen yatkınlığı olanlarda, otozomal dominant-AHda, $A\beta_{42}$ üretimini artar ve $A\beta$ yıkımını etkiler, bu durum ise hastalığa ilişkin riski belirler. Bunun yanısıra, APOE mutasyonunun, $A\beta$ geninin hangi ucunda yerleştiği, modellerdeki plak oluşumu ile doğrudan ilişkilidir. N terminal uçtaki mutasyonlar $A\beta_{40}$ ve $A\beta_{42}$ üretimini artırırken, C ucundaki mutasyonlar ise $A\beta_{1-42}$ üretimini artırmaktadır (36). Diğer taraftan transmembran proteinin proteolizinde de görevli olan, disintegrin ve metalloproteinaz enzimleride, α -sekretaz aktivitesini etkiler. β -sekretaz 11. kromozom ile genetik olarak kodlanır ve BACE (beta-site APP cleaving enzyme) adı verilir. BACE plak oluşum nedenlerinden biri görüldüğü için, gelecek tedavile açısından β -sekretaz inhibisyonunu çalışmaları devam etmektedir (37). γ -sekretazın ise yıkım bölgesinde presenilini (PS1 veya PS2), nikastrin, APH-1 ve PEN-2 isimli proteinlerden oluşan bir proteaz kompleksi olduğu bilinmektedir. Kötü yıkımın sonucu olan $A\beta$ monomerleri tek başına bir zararlı etki yapmazlar. Tam tersine, mikroglia hücreleri tarafından fagositoza edilir. APOE alelik taşıyıcılarda, insülin degrade edici enzim (IDE), α 2-makroglobulin (α 2-MG), neprilizin ve matris metalloproteinaz (MMP) gibi proteinleri içeren moleküller ile otofaji temizlenmeye çalışılır (38-39). Bunun yeteri kadar mümkün olmadığı durumlarda, monomer, dimer ve tetramerler ve sonuçta eğer ortamdan temizlenemiyor ise çözilemeyen $A\beta$ toksik fibrillerini oluştururlar. Amiloid β seviyelerini artıran sebep i21.kromozomda yer alan APP ve 1. kromozomda yer alan Presenilin 2 (PS2) genlerinin mutasyonudur. Mutasyon sonucunda amiloid β peptit seviyeleri artmaktadır. İlk birikim yeri neokortekste olur, basal ön beyinde kolinerjik yıkıma neden olur. $A\beta_{42}$ birikime en yatkın formdur.

Şekil 3; AH da klasik bir Amiloid Plak görünümünü temsil etmektedir.

2. Tau, Nörofibriller yumaklar (NFY) patoloji ve hipotez

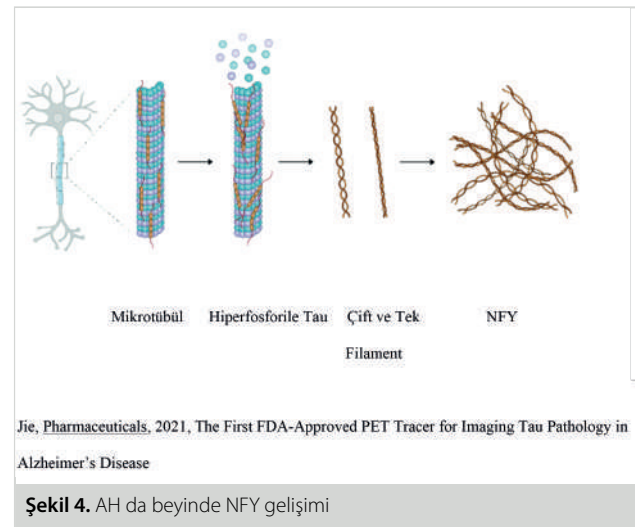
Tau patolojisine gelince, tau düzeyinde azalma ile giden farklı NDH vardır ve bunlara taupatiler adı verilir. Kısaca sadece AH için özgün bir patoloji değildir. Bununla beraber, mikro düzey yapısal özelliklerinin, AH olmayan diğer taupatiler ile karşılaştırıldığında, AH için ilerleme hızını etkileyebileceği düşüncesi oluşmaya başlamıştır. Burada hızı belirleyici tau için fosforilasyonun hasta kişiler arasındaki farklılığıdır. Yeni kullanılmaya başlanan kriyojenik elektron mikroskopu ile farklı taupatilerde ki mikro düzey yapısal değişiklikler saptanabilmektedir.

Tau proteini hücre iskeletini oluşturan mikrotübüllerin düzenlenmesinde rol oynayan bir proteindir. Proteinin bu görevi, yapısına fosfor eklenmesi ile kontrol edilir. Tau proteini beyin hü-

relerinde, vücut hücrelerine oranla daha fazla bulunmaktadır. Bu yüzden beyin için önemli bir protein olduğu tahmin edilmektedir. Tau proteini karboksi ucunda mikrotübüllere bağlanma bölgesi sayısına göre üçü üç tekrar (3R), üçü ise dört tekrar (4R) taşıyan toplam altı izoforma sahiptir. 4R tau mikrotübül stabilizasyonunda daha etkindir. İkincil mesajcıların uyarımı post-sinaptik nörondaki tüm intraselüler proteinleri olduğu gibi tauyu da protein kinazların aktivitesiyle fosforile eder. Fosforile tau mikrotübülden ayrılır. Yine bütün fosforile intraselüler proteinler gibi tau da işlev bittikten sonra fosfatazlar aracılığıyla defosforile edilmelidir ki yeniden mikrotübüle bağlanabilsin. Fosforile taunun defosforilasyonundan başlıca sorumlu fosfataz protein fosfataz 2A'dır (PP2A). AH patogeneğinde hiperaktif kinazlar ve/veya hipoaktif fosfatazlar tau proteininin hiperfosforilasyonuna yol açarak mikrotübüllere bağlanma yeteneğini bozarlar. Bu kinazlar arasında özellikle glikojen sentetaz kinaz 3 β 'nin (GSK-3 β) yalnız AH'de değil, diğer taupatilerde de patolojik hiperfosforilasyondan sorumlu olan enzim olduğu üzerinde durulmaktadır. Bağlanmamış hiperfosforile tau monomerleri fiziksel konformasyonlarını değiştirerek kendi üzerlerine katlanırlar (β -katlanma) ve toksik oligomerlere dönüşürler. Tau oligomerleri bir sonraki aşamada yine toksik çözilemeyen çift sarmallı filamanlara (PHF) polimerize olurlar. PHF'ler de intranöronal NFY'ler şeklinde birleşirler. İmmün cevabı tetikleyerek mikroglia ve astrosit aktivasyonu ile TNF- α ve IL- β gibi sitokinlerin salınımı, kompleman aktivasyonu ve serbest radikal oluşumuna neden olurlar. Bu immün aktivasyon nörotoksitenin başlıca etmenlerindendir. NFY ile hücre iskeleti bütünlüğü ve aksonal iletim bozularak hücre ölümü meydana gelir. NFY'lerin temel bileşeni hiperfosforile tau (τ) proteindir. τ 17. kromozom tarafından kodlanan mikrotübül asosiyasyon proteinleri (MAP) ailesinden bir proteindir (MAP- τ). AH için diğer önemli bir histopatolojik bulgudur (40-42).

NFY'ler beyinde rasgele değil fakat belli bir bölgesel yatkınlığı yansıtabilecek şekilde yerleşirler. "Normal yaşlılık" sürecinde limbik (entorhinal ve hipokampal) NFY sayısı kronolojik yaş arasında korelasyon gösterilmiştir. En erken değişiklikler entorhinal kortekste başlar. AH'de nörodejenerasyonun ağırlığı ve süresiyle paralel biçimde NFY'nin önceden görüldüğü bir bölgedeki yoğunluğu artarken o bölgeyle bağlantılı olan komşu bölgeye transsinaptik olarak yayılır. Bazı çalışmalar tau agregasyon inhibisyonunun, fosforilasyon, agregasyon ve dendritik kaybı engellediğini ve hastalığı geriye çevirdiğini göstermektedir (43-44).

Şekil 4 AH da patolojinin önemli bir kısmını oluşturan tau ve NFY gelişimini göstermektedir.



Şekil 4. AH da beyinde NFY gelişimi

Nöron ve sinaps kaybı

AH'de nöron kaybı Enterhinal korteksten başlar, limbik sistem ve süperior temporal alana yayılır. Sinaps kaybı klinik demans şiddeti kuvvetli korelasyon gösterir (45).

Gliozis ve Enflamasyon

Gliozis, AH nöropatolojisinin diğer özelliğidir. Aβ'nin nöritik plaklarda birikiminin mikrogial ve astroglial hücreleri aktive ettiği, sitokinlerin salgılanmasını sağladığı, akut faz reaktanları ve komplemanı aktive ederek enflamasyonu başlattığı bilinmektedir (46).

Kolinerjik kayıp

AH'de limbik alanlardaki yaygın NFY formasyonu ve nöron kaybı kolinerjik aksonların kaybı ile seyredir. Hem nikotinik, hem de muskarinik kayıp gerek α-sekretaz etkinliğinin azalmasıyla Aβ oluşumunun başlaması ve gerekse de artan GSK-3β ile taunun patolojik fosforilasyonunun artması nedeniyle gelişebilir. Kolinerjik kayıpla beraber, patofizyolojinin yaygınlaşması, noradrenerjik, serotoninergik ve dopaminerjik kaybı beraberinde getirir (47-48).

KLİNİK VE TANI

AH tanısı halen klinik değerlendirme ve tanıyı destekleyen bazı yöntemler ile yapılmaktadır. Kesin tanı için hastanın bulguları ve zaman içinde nasıl ilerlediği ile risk faktörleri bilgilerinin iyi saptanması önemlidir. Hastalığın kliniğinde farklı bulgusal başlangıçlar olabilir. Hastalığın başlangıcındaki baskın bulgunun bellek bozukluğu olan formuna, amnestik başlangıçlı form adı verilir. Tanı sıralaması açısından bazı rehberler kullanmak klinisyen için kolaylaştırıcı olabilir. En sıklıkla kullanılan rehber "The American Academy of Neurology" (AAN) rehberidir (49). Burada hastayı kognitif olarak taramak, yapısal beyin görüntüleme (MRI veya BBT), depresyon araştırması yapmak, serum tiroid hormon (TSH) ve vitamin B12 düzeyini ölçmek önerilir. Beraberinde hastanın kullandığı ilaçları gözden geçirmek, potansiyel olarak toksik olabilecek maddelerin varlığını (alkol, ağır metaller) sorgulamak gereklidir. Değiştirilebilir ve değiştirilemez risk faktörleri bilgisi tanıda çok yardımcıdır. Bunun için önceliği birinci derece yakınlarla vermek üzere aile hikayesi tüm nörodejeneratif hastalıklar açısından yapılmalıdır. Hastaların ilk kayıtlamasına daha sonraki süreçte kullanılma olasılığı nedeniyle yasal durumu ve güvenlikle ilgili bilgileri de eklenmelidir.

Klinik yaklaşım

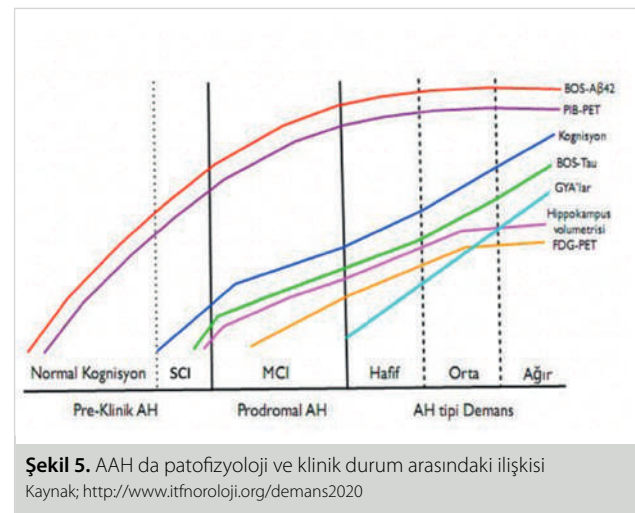
AH oluşumu sırasında bir dizi nörodejeneratif olay meydana gelir. Bu olaylar hastalığa dair ilk bulguların gelişmesinden 10-20 yıl içinde başlar. Yıllar içinde nöronal ve sinaptik kayıp görülür. İlk bulguların başlamasından sonra ölüme kadar geçen zaman çok sıklıkla 7-10 yıl arasındadır. Bulguların çok hafif olduğu dönem, ciddi nöron kaybı öncesi hafif-orta sinaptik kaybın olduğu dönemdir. Bununla birlikte bu durum kişiden kişiye değişebilir. Burada hastalığın başlangıç kognitif gerilemeyi yaratan durum, bu kayıpların hangi bölgelerde daha yaygın olduğu ile ilgilidir. AH için başlangıç bulgusu görsel ve sözel olarak ikiye ayrılabilir. Hastalığın ilerleyen dönemlerinde duygu durum bozuklukları, motor değişiklikler ve sirkadiyen ritm değişiklikleri de tabloya eklenir. Şekil 5 AH'nin klinik ve laboratuvar değerlerinin pre-klinik evreden başlayarak ağır demans evresine kadar gösterdiği durumdur.

AH evreleri

Prodromal/Erken Alzheimer hastalığı (eAH)

AH klinik bulguları çıkmadan önce başlayan, hastalığın patolojik özelliklerinin başlayıp bulgu vermeden geçen bir pre-klinik evre ile başlar. Bu evrenin son dönemlerinde kişiye ait sübjektif bellek yakınmaları başlayabilir. Bazı sınıflamalarda bu sürece sübjektif kognitif bozukluk adı da verilir. Daha sonraları bunu takip eden dönem Prodromal ve erken AH dönemidir (50).

Prodromal veya eAH dönemi, hastalığa yakalanan kişilerin günlük yaşam aktivitelerinin devam ettiği ve hastanın bağımsızlığının bozulmadığı, hastanın kendi kognitif değişikliklerini ifade ettiği ya da bazı yöntemler ile saptandığı sürece verilen isimdir. Prodromal dönem eğer bellek baskın bulgular taşıyor ise izole ilerleyici bellek bozukluğu ya da amnestik-Hafif Kognitif Yetmezlik olarak adlandırılır. Buradaki ana nokta, demans geliştirmeden önceki kognitif bozulma dönemini tarif etmektir. Bu dönemde altta yatan patoloji saptamak, ilerlemesi ile ilgili durumu tahmin etmek ve diğer demans nedenlerinden ayırmak açısından büyük önem taşımaktadır. Öncelikle bozulan kognitif durumun bir önceki ve sonraki zamanlara göre karşılaştırılması, günlük yaşam aktivitesine olan etkisi ve bu bozulmaya delil teşkil edebilecek bir değerlendirilmenin varlığı tanı için kesinleştirici bir yöntemdir.



Şekil 5. AAH da patofizyoloji ve klinik durum arasındaki ilişki
Kaynak; <http://www.itfnoroloji.org/demans2020>

En erken kognitif bozulma dönemine **HAFİF KOGNİTİF YETMEZLİK (HKY)** dönemi adı verilir. Bu dönem yaşlı ve normal kişilerin demans hastalığına, geçiş dönemidir. Bu dönem için tek bilinmez nokta altta yatan nedenin ya da bu durumun demansa dönüp dönmeyeceğinin hala belirsiz olmasıdır. Eğer HKY demansa dönecek bir olgu ise, kişiden kişiye farklılık gösterebilecek bir zaman diliminde günlük yaşam fonksiyonlarını etkilemeye başlayacaktır. MCI için çekirdek tanı özellikleri beş kognitif alanda olabilir. Bunlar, bellek, yürütücü işlevler, dikkat, dil ve görsel-mekansal yeteneklerdir. HKB ve demans arasındaki tanısız geçişte ise, demans için çekirdek kriterlerden ise dördü kognitif, biri davranışsal toplam beş alanın en az ikisinde işlevsel bozulmuş olmasına da yol açmış bozulma bulgularının varlığının saptanmasıdır.

2018 de AAN rehberinden yapılan bir meta analizde, HKB dan demansa dönüşüm oranları şöyle sıralandı;

%14.9 hasta (%95 güvenlik aralığı ile %11.6-%19.1 arası) 2 yıl içinde demansa dönerken, %14-%39 arası normal olarak seyretmeye devam etti.

Bİ tanı yöntemleri ile amyloid-β (Aβ) pozitif olan kişilerin %22-50 si 2 yıl içinde demansa dönmektedir (51). Eğer BOS veya PET temelli Bİler çalışmıyor ise MRI ile hipokampal ya da global atrofının varlığı hastaların nörodejeneratif bir hastalığa dönüşebileceği ihtimalini arttırır. Bununla beraber MRI ile ilgili son görüşler, tek başına MRI'nin HKB ve sonrası nörodejeneratif hastalık olasılığını tahmin etmede kullanılamayacağı şeklindedir (52).

Daha sonra AH geliştirecek HKB olgularında sıklıkla en sık bildirilen bulgular, sözel veya sözel olmayan epizodik bellek deği-

şiklikleridir. Hastalar, obje kayıpları, randevu unutmaları, tekrarlayan sorular, kaybolma gibi şikayetler ile bu değişiklikleri hekime ifade eder.

Temel kognitif tarama testleri (Kısa Durum Değerlendirme Ölçeği -MMSE-, Montreal Kognitif Değerlendirme -MoCA-) normal olarak bulunabilir. Bazı erken olgularda testler sırasında bellekte zorlanmalar saptanabilir. Bu amnestik bozulmanın ardından, tabloya eklenen bozulma alanı sıklıkla diseksekütif problemler olup, araç kullanma sırasında verilen kötü kararlar, kompleks bir evrak ya da finansal işlerini yapamamak gibi örnekler ile seyredilir. Bu aşamada hastanın nöropsikiyatrik değerlendirilmesinde güçlü bir test olmadığı bilirse de MoCA erken dönemlerde özgün kognitif değerlendirme açısından MMSE göre daha duyarlı bulunmuştur. Bu dönemde depresyon, anksiyete, apati gibi duyu durum değerlendirmesi tanısız destek açısından önemlidir. Eğer hastalarda bu dönemde hafif davranışsal bozulma görülürse, bu durum, ileride gelişecek bir nörodejenetaif demans için risk durumunu yansıtır.

Hastalığın bu döneminde hasta ve onun yanındaki kişilere yasal durum ve finans yönetme ile ilgili bilgilendirme yapılmalıdır.

Klinik AH

AH kliniğine göre tipik ve atipik olarak, başlangıç yaşına göre ise erken ve geç başlangıç olarak ayrılabilir. Tipik olgular aile öyküsü negatif yani hastalık sporadik olarak ortaya çıkar. Tipik AH tüm AH olgularının yaklaşık %90'ından sorumludur. Atipik AH, başlangıç yaş ve bulgularındaki farklılık, seyir hızı ve aile öyküsünün varlığı açısından farklılık taşır.

Başlangıç yaşına göre sınıflandırılırsa, erken olgular, sıklıkla genetik nedenlidir ve 65 yaş altı kişilerin hakim olduğu gruptur. Hızlı seyir gösterebilir, ailede benzer öyküye sahip kişiler vardır. 65 yaş altı genç kişilerde tanı koyarken bazı önemli noktaları kaçırmamak gerekir. Bu kişiler erken başlangıçlı bir AH olgusu olabilir ve amnestik olmayan-fokal varyant-bir görünüm olabilir. Bazı durumlarda, anksiyete bozukluğu, dikkat eksikliği gibi, yanıltıcı tanımlar ile izlenebilmektedir. AH için 3 tipik fokal varyant vardır. Görsel-mekansal, lisan ve frontal-yürütücü/davranışsal varyantlar. Erken başlangıçlı hastalığın ilerlemesi, daha sıklıkla ileri yaşta görülen tipik amnestik forma göre daha hızlı olabilir. Bununla beraber, post-mortem çalışmalarda, özellikle gençlerde, hastalığın hızını belirleyen faktörün başlangıç yaşından çok, bölgesel nörofibriller tau patolojisindeki artış olduğu ileri sürülmüştür. Burada hipokampusun korunduğu, temporal bölge dışındaki alanda daha fazla biriken nörofibriller tau patolojilerindeki fazlalık oranı ilerleme hızını etkiler. Bu durum, nöropsikiyatrik testlerde bellek dışı alanların daha fazla bozulması ve MRI da kortikal hipokampal atrofide ki farklılıkla açıklanabilir (53-55).

Özellikle 55 yaş altı genç hastalarda, baskın kalıtsal bir mutasyon ihtimali yüksektir. Bu olgularda aile öyküsü çok önemlidir. 2019 yılında yapılan bir çalışmada, aile hikayesi olmayan ve 51 yaş öncesi bulgu başlangıçlı kişilerde, baskın AH mutasyonları bulundu (56). Çok nadir olarak, bazı erken başlangıçlı, B1 ve genetik destekli olgularda, spastisite, ataksi gibi atipik motor bulgulara da rastlanılabileceği gösterilmiştir.

Genç AH kesin tanısı için B1 ler son derece önemlidir. Çünkü artan yaşla beraber, klinik bulgu olmazsa bile AH da görülebilecek nöropatolojik değişikliklere ait (özellikle Aβ plaklar) kanıtlara rastlanabilir. Bu nedenle erken yaşta, BOS ya da PET de bu kanıtları göstermenin değeri çok daha önemlidir.

Geç başlangıçlı AH ise sporadik olarak başlayan, ilerleme hızı hastadan hastaya değişebilen bir durumdur. Eğer hızlı ilerliyor ise, hızlı progresif AH (hpAH) olarak adlandırılır.

AH demans olarak adlandırıldığı dönemden itibaren kendi içinde, hafif, orta ve ağır olmak üzere dönemselleştirilir.

Hafif-Orta Bulgular dönemi

Bu dönem, Daha öncelilere kıyasla bilişsel işlevlerde belirgin bir düşüş ve beraberinde günlük yaşam aktivitelerinde bozulmanın da görüldüğü, geriye dönüşümü olmayan evreyi tanımlar. AH ları için bu dönem, primer bir kognitif kaybın baskın görüldüğü dönem olarak bilinir. Bellekte kötüleşmesi, dil sorunları, görsel-mekansal işlev kayıpları vardır.

Erken ve ilerleyici bir epizodik bellek bozulma modeli, tipik AH için en yaygın çekirdek bulgudur. Bu evrede eğer hareket bozuklukları, davranış değişiklikleri, belirgin halüsinasyonlar veya şiddetli hipersomnia var ise, başka bir tanı veya en azından belirgin bir patolojiyi düşünülmemelidir. Bununla beraber hafif motor belirtiler, duyu durum bozuklukları ve sirkadiyen ritim değişiklikleri AH demansın orta evrelerinde ortaya çıkar. Araç sürmek, finansal kararları vermek, yemek yapmak, alışveriş, televizyon, bilgisayar ve mobil telefon kullanma zorlaşır. Temel günlük yaşam aktiviteleri (giyinme, kişisel hijyen) bozulur. Hastaya bakanlar için tükenme duygusunda artışların başladığı dönemdir. Bu dönemde MMSE 18 altına inmiştir. Sadece hekimin kontrolünde olacak bir süreç olmaktan çok, sosyal çalışmacılar, geriyatristler ile iş birliği yapılmalı, günlük bellek programları, alet kullanma becerilerini artırıcı uygulamalar ve bakım veren stresini azaltıcı yöntemler kullanılmaya başlanmalıdır.

Davranışsal ve kognitif olmayan bulgular

Çoğu olguda, orta dönem AH ilerleyen nörodejenetatif süreçte, kognitif olmayan bulguların sıklığı artar. İdrar kaçırma (incontinans) başlayabilir ve daha ileriki dönemlerde kalıcı hale gelir. Bu durum hastanın evden çıkmasını sınırlar.

Psikiyatrik Bulgular

İritabilite, duyu değişiklikleri, AH ilk dönemlerinde sıklıkla, bununla beraber, orta dönemlerde sıklığı ve şiddetinde artış görülür. Kognitif durumun kötüleşmesi, özellikle MMSE 20 altına inmesi, psikiyatrik bulguların çeşitliliğini artırır. Delüsyon (şüphelilik, paranoya, aile üyelerine karşı olumsuz düşünceler), görsel halüsinasyonlar hastaların %50 sinde görülür.

Kognitif olmayan bulgular

Bu bulguları motor ve motor olmayan bulgular olarak ayırabiliriz. Hafif titreme, ekstrapiramidal bulgular, myoklonus hastaların %30-50'nde gelişir. %2-15 hastada klinik olarak tanımlanacak nöbetler görülebilir.

AH Tanı Kriterleri

AH tanı kriterleri zaman içinde değişkenlik göstermiştir. 2011 yılına kadar NINCDS-ADRDA (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association) tanı kriterleri kullanılmakta iken 2011 yılında NIA-AA çalışma grubu (National Institute on Aging-NIA ve Alzheimer's Association-AA) AH klinik dönemini 3 farklı döneme ayırarak, pre-klinik AH, HKB ve demans olarak farklı dönemlere ayırdılar (57). 2014 yılında uluslararası çalışma grubu yeni bir tanı tanımlama gerçekleştirdi. Bu IWG-2 kriterleri adını aldı. Buna göre AH, Tipik AH, Atipik AH ve kombine AH olarak ayrıldı (58).

1. Tipik AH: Hipokampal etkilenim gösteren ilerleyici bellek bozukluğu veya beraberinde ek bir kognitif veya davranışsal bozulma
2. Atipik AH: Üç farklı atipik klinik klinik bozukluk (posterior varyant AH, logopenik varyant AH, frontal varyant AH)

3. Kombine AH: Tipik AH olarak benzer bellek bozukluğu ve beraberinde serebrovasküler hastalık veya Lewy cisimcikli demansa ait özellikler

Bu tanıların kesinleştirilmesi için AH özgü Bİ yöntemleri kullanılmalıdır. Bu zorunluluk tanı kriterini pratik olarak kullanım açısından zorlaştırmaktadır.

TANI

1. LABORATUVAR;

NIA-AA AH 2011 tanı kriterlerine göre hastalığı pre-klinik evrede tanımlamak amacı ile bazı laboratuvar yöntemleri geliştirilmiş olup bunlara biyoışaretleyici (Bİ) yöntemler adı verilmiştir (59). Bİ yöntemler, kan ve BOS gibi sıvı Bİ ve MRI ve PET görüntüleme Bİ'leri olarak ayrılabilir.

Bİ ler iki gruba ayrılabilir.

1. Amiloid-beta (A β) birikimi işaretleyicileri

Anormal amiloid PET tutulumu

BOS düşük A β 42 düzeyleri

2. Nöronal hasar işaretleyicileri.

Artmış BOS total ve fosforile tau düzeyleri

FDG-PET'te azalmış florodeoksiglikoz tutulumu (hipometabolizma)

Yapısal MR görüntülemeye spesifik atrofi (lateral ve mediyal parietal, posterior singulat, ve lateral temporal korteksleri volümetri ile hipokampal atrofi)

Sıvı temelli Bİ

Bu belirteçler içinde en iyi bilineni, BOS Bİ'leridir. A β 42 ve A β 40 peptitler, total tau ve p-tau olarak değerlendirilir. AH tipik değerleri, düşük A β 42, yüksek p-tau ve total tau şeklindedir. Alzheimer hastalarında kontrol grubuna göre BOS A β 42 düzeyinin yaklaşık %50 oranında azaldığı, t-T ve p-T düzeylerinin ise %300 oranında arttığı gösterilmiştir. Semptomatik AH hastalarında BOS'ta A β 42 düzeyinde azalmayla beraber t-tau ve p-tau düzeylerinde artış hastalık tanısında %80 düzeylerinde bir sensitivite ve spesifiteye sahiptir. Bununla birlikte yine son yıllarda kan sıvısı temelli Bİler de geliştirilmiş ve valide edilmeye çalışılmıştır. Buradaki amaç BOS ile benzer olup A β ve AH özgün tau protein değişikliklerini göstermektir. En bilinenler, p-T epitopu threonine 181 (p-

tau181)'dir. Ancak p-tau231 ve p-tau199 da p-tau181 ile yüksek derecede korelidir. Her üçü de benzer tanısallı doğruluğa sahiptir (60-62).

Görüntüleme temelli Bİ

MRI görüntüleme; Alzheimer hastalığında yapısal manyetik rezonans görüntüleme atrofi ile ilişkilendirilir. Tipik amnestik AH'de yapısal MRG'de mediyal, bazal ve lateral temporal loblarda ve mediyal parietal kortekste atrofi görülmektedir. Hippokampus hacmi değişimi koronal, T1-ağırlıklı görüntülerle değerlendirilir. AH'de saptanan hipokampal atrofi kognitif bozulmayla orantılıdır (63).

Positron Emission Tomografi (PET) temelli Bİ

FDA tarafından çok yakın zamanda kabul edilen dört izsürücü ile A β plak ve nörofibriller tau patolojilerinin bölgesel dağılımını ve bu dağılım ile bulguları karşılaştırmayı mümkün kılmıştır. Ek olarak az sayıdaki çalışma, bölgesel tau PET izsürücü ile farklı klinik gösteren AH ilişkisini de göstermiştir. Ancak AH dışı diğer taupatilerde bu izsürücülerin tanısallı bir yetkinliğinin olduğunu söylemek doğru değildir (64).

[18F]FDG-PET, dokunun glikoz metabolizmasını gösterir. FDG tutulumu sinaptik ve nöronal hasarı yansıtmaktadır. Hastalıkta atrofi öncesi mediyal temporal korteksler ve temporo-parietal simetrik hipometabolizma görülebilir.

Amiloid- β PET

Karbon (C-11) işaretli Pittsburgh bileşeni B (PiB), ilk kullanılan amiloid ligandıdır ve yüksek afiniteye sahiptir. Sonrası daha uzun ömürlü olan [18F]flutemetamol, [18F]florbetapir ve [18F]florbetaben gibi bileşenler kullanılmaya başlanmıştır. AH tanısı almış kişilerde yapılan amiloid-PET çalışmalarında amiloid birikimi gösterilmiştir. Yeni tedavilerde gelecekte işe yarayacağı düşünülmektedir (65).

Tau PET

Tau-PET ligandları tau'nun PHF formuna yapışmaktadır (66).

Son yıllarda, görüntüleme ve sıvı Bİ lerin geliştirilmesi ile, amiloid ve tau ilişkili patolojik değişiklikler kolaylıkla gösterilebilmekte ve tanı kesinliği sağlanabilmektedir. Bu ise AH için Bİ temelli yeni bir sınıflamanın geliştirilmesine neden oldu. İlk olarak 2018 yılında NIA-AA çalışma grubu AH için kliniği geri planda tutan ve biyolojik değişiklikler ile tanımlanan yeni bir sınıflama yapıları (67).

Tablo 2. Bİ kombine kognitif evreleme (Jack ve ark., 2018)

Bİ	AT(N)	Kognitif evre Kognitif Etkilenmemiş HKY Demans		
Normal	A-T-(N)-	Normal AH Bİ kognitif olarak etkilenmemiş	Normal AH Bİ birlikte HKY	Normal AH Bİ birlikte Demans
Alzheimer	A+T-(N)-	Pre-K AH, patoloji yok	AH patolojisi ve HKY	AH patolojisi ve Demans
	A-T+(N)-	Pre-K AH	AH HKY	AH ve demans
	A+T+(N)+			
	A+T-(N)+	Şüpheli AH	AH/AH olmayan HKY	AH/AH olmayan Demans
Alzheimer olmayan	A-T+(N)-	AH değil Kognitif normal	AH değil HKY	AH değil Demans
	A-T-(N)+			
	A-T+(N)+			

Bu sınıflama A/T/N (Amiloid/Tau/Nörodejenerasyon) kriterleri olarak bilinir ve patolojik tanıda kullanılır. AH için özgün ve özgün olmayan Bİ, normal ve normal olmayan olarak ayrılır ve böylece toplamda 8 muhtemel kombinasyon oluşturur.

AT(N) sınıflamasında kullanılan Bİ'ler klasik amiloid-tau değişimleri ve nörodejenerasyonu gösterir. Gelecekte başka Bİ'lerle hastalığın patogenezinde bulunan nöroenflamasyon, mitokondrial oksidatif hasar, sinaptik disfonksiyon, nöronal ölüm, nörokimyasal bozukluklar, mikrovasküler hasar da gösterilmeyi beklemektedir. Bu potansiyel Bİ'lerin de sınıflamaya dahil edilmesi ve diğer nörodejeneratif hastalıklar için de bir şablon oluşturabilecek dinamik bir sınıflama yaratabilmek amacıyla 2021 yılında A TX(N) sınıflaması önerildi. Böylelikle X olası bütün Bİ'leri temsil etmektedir (68).

ALZHEİMER HASTALIĞI TEDAVİSİ

AH tedavisi günümüzde bir geçiş aşamasındadır. Klasik tanımladığımız güncel tedavi, yeni kabul görmeye başlayan ve geleceği de şekillendiren gelecek tedavileri olarak 2 ye ayırabiliriz.

1. AH tedavisinde güncel yaklaşım

Güncel yaklaşımı şu şekilde ayırmak daha uygundur.

1. Farmakolojik
2. Farmakolojik-olmayan,
3. Hasta bakım planı
4. Tıbbi komorbiditelerin takibi başlıkları altında sınıflandırılabilir.

Farmakolojik ve farmakolojik olmayan tedavi yaklaşımlarının hedefindeki alanlar, çoğunlukla, hastalığın ilerlemesi ile kötüleşen kognitif ve kognitif olmayan semptomlardır.

Bakım planı ile ilgili yaklaşım ise hastalık süresince hastanın bakımı ile ilgili bilgilendirmeyi hem hastaya hem de bunu üstlenecek kişi ve/veya kurumlara zamanında yapmak ile ilgili kısımdır ve tedavinin bir parçası olarak düşünülmelidir. Bunun en büyük nedeni ise, hastalığın bir görünümü olduğu bilinen, günlük yaşam aktivitesi ve sirkadiyen ritimdeki değişimin, nöropsikiyatrik semptomlar ile birlikte ciddi bir bakım yükü oluşturmasıdır. Bu döngünün göz ardı edildiği durumlarda hastaya bakım verenler, hazırlıksız yakalanarak bir çöküş ve tükenme yaşayabilir.

Alta yatan nörodejeneratif süreç AH'nın ilerleyici semptomlarının nedeni olmasına rağmen diğer tıbbi komorbiditeler hastalığın hızını değiştirebilir ve muhtemelen bazı semptomları şiddetlendirebilir. Hasta ve hastalık açısından yanlış değerlendirmelere sebep vermemek adına olası komorbiditeler her daim izlenmeli ve tedavinin bir parçası olduğu unutulmamalıdır.

Hastanın tedavisini zorlaştırabilecek herhangi bir stabil olmayan tıbbi durum için hastaneye yatış düşünülmelidir. Hasta kendisi veya başkaları için bir tehlike haline gelirse, enfeksiyöz ve metabolik süreçlerin ekarte edilmesini ve psikotrop ilaçların ayarlanmasını kolaylaştırmak için kısa süreli hastaneye yatış endike olabilir. Uzun süreli bakım kurumuna kabulün en yaygın nedeni, evde verilemeyen 24 saat gözetim ihtiyacı ve/veya bakıcı stresi/tükenmişliğidir.

Farmakolojik tedavi

1. Kognitif Semptomatik Tedavi

Asetil Kolinesteraz inhibitörleri (ChEİ'ler) ve NMDA antagonisti memantin farmakolojik güncel tedavinin yapı taşıdır. Pre-demans evrelerde onaylanmış tedavi henüz yoktur. Maalesef bu ilaçlar, hastalığın durdurulması ya da iyileştirilmesinde etkin değildir. 2003 yılında memantin onaylanmasından, son yıllara ka-

dar etkinliği kanıtlanmış bir molekül onay alamamıştır. Ancak biri 2020 yılında Cin'den, diğeri ise 2021 yılında FDA'den onay alan iki molekül tedavi listesine eklenen yeni ilaçlar oldular. AH'da ilaç çalışmalarında başarısız olunmasının altında yatan nedenler;

1. Hastalığın kompleks bir nöropatolojiye sahip olması
2. İlaç çalışmalarının yıllar önce başlayan nörodejeneratif sürecin kliniğe yansımından sonraki dönemde yapılmış olmasıdır.
3. Hastalığın patogenezinin iyi anlaşılabilmesi,
4. Geliştirilen moleküllerin beklenmeyen yan etkilerinin oluşu ve moleküllerin yararlılık verilerinin yetersiz olması yer almaktadır.

Bütün bu etkenler nedeniyle tedavi çalışmalarında moleküllerin etkinliğinin henüz klinik bulgu çıkmadan, hastalığın erken dönemlerinde değerlendirilmesi gerekliliği doğmuştur. Bu gereklilik ise tanının nörodejeneratif sürecin başında konulabilmesi için ihtiyaç duyulan Bİ standardizasyonunun sağlanması ve yeni yöntemlerin bulunmasına yönelik yapılan çalışmaların hız kazanmasına neden olmuştur (69-70). Tablo 3 ile klasik farmakolojik tedavide kullanılan ilaçlar gösterilmektedir.

KOLİNESTERAZ İNHİBİTÖRLERİ

Alzheimer hastalığı yönetiminde güncel olan terapötik stratejilerden biri asetilkolini parçalayan enzimlerin blokasyonunu sağlayan bileşiklerin kullanımı yoluyla, kolinerjik fonksiyonların restorasyonuna dayanır (71). Kolinesteraz inhibitörleri, sinapslarda bulunan asetilkolinin yıkımını engellemek ve kolinerjik aktiviteyi sürdürmek için tasarlanmıştır. Şu anda Alzheimer hastalığının tedavisi için mevcut FDA onaylı kolinesteraz inhibitörleri donepezil, rivastigmin ve galantamindir. Geniş ölçekli yapılan çalışmalar AchE lerinin AH'da görülen kognisyon, günlük yaşam aktiviteleri, global ölçekler ve davranışsal problemlerin azaltılması üzerine etkilerinin plaseboya oranla anlamlı olduğunu göstermiştir (72). Her üç ilaç, yapılan çalışmaların değerlendirildiği bir meta-analizde asetilkolinesteraz inhibitörlerinin kognisyon, davranışsal bulgular, günlük yaşam aktiviteleri ve global klinik değişkenler üzerine istatistiksel olarak orta düzeyde bir etkinlik gösterdikleri bildirilmiştir (73).

Kolinesteraz inhibitörlerinin doz karşılaştırmalı çalışmaları, optimal dozu alan hastaların bakımevine yatış oranlarının düşük dozlar alanlara göre daha az olduğunu göstermiştir (74). Yakın zamanda yapılan bir çalışmanın sonuçları donepezilin uzun süreli kullanımından sonra trombositlerde beta sekretaz (BACE1) enzim ekspresyonunda azalmaya neden olduğunu göstermiş ve kolinesteraz inhibitörlerinin olası hastalık modifiye edici etkileri üzerinde durulmuştur (75)

NMDA ANTAGONİSTİ MEMANTİN

Orta ve orta-ileri evre AH için başka bir terapötik seçenek memantindir. FDA tarafından 2003 yılında orta ve ağır AH'da kullanılmak üzere onay almıştır. Memantin demansa karşı etkili non-kompetitif NMDA reseptör antagonisti ve nöroprotektif bir ilaçtır. Reseptöre hızla bağlanıp ayrılma özelliğine sahiptir. Bu özelliği nedeniyle AH'daki fonksiyon kaybına uğramış NMDA reseptörlerinin kontrolünde etkindir. Düşük afinite ve hızlı kinetiği nedeniyle yüksek konsantrasyondaki glutamat salınımında presinaptik nöronun depolarizasyonuna izin verir. Hayvan çalışmalarında AH'daki glutamata bağlı hipereksitabiliteyi ve dolayısıyla nöronal hasarı azalttığı gösterilmiştir. AH'da modifiye edici özellik taşıdığı düşünülmektedir.

Çift kör, paralel-grup bir çalışmada orta ve ileri evre AH'da memantin 6 ay kullanımdan sonra günlük yaşam aktiviteleri

(GYA) skorlarında ve davranış ölçeklerinde anlamlı iyileşme sağladığı gösterilmiştir (76). Altı ay süreli randomize çok merkezli paralel grup çift kör çalışmalarının incelendiği bir meta-analizde ise orta ve ileri evre AH 'larında (MMSE: 3-14) plasebo ile karşılaştırmalı etkinlik verileri değerlendirilmiştir. Kognitif değerlendirme, davranışsal semptomlar, global klinik durum değerlerinde plaseboya oranla memantin etkin olduğu ancak memantin ve donepezil kombinasyonunun tek başına kullanılan memantine göre istatis-

tiksel olarak anlamlı derecede daha fazla düzelmeye sağladığı bildirilmiştir. Memantin kognitif ve non-kognitif semptomlara etkisinin kanıtlanmasından sonra ikili tedavilerin özellikle ajitasyon, delüzyon, agresyon, iritabilite, labilite başta olmak üzere davranışsal semptomlarda etkin olduğu kabul edilmiş ve EFNS tedavi kılavuzlarında yer almıştır (77-78).

Tablo 3. AH tedavisinde, kognitif güçlendiriciler olarak bilinen, ABD Gıda ve İlaç Dairesi Onaylı (FDA) tedavi ajanları şunlardır

Tedavi	Etki mekanizması	Başlandığı hastalık dönemi	Titirasyon ve hedef doz	En sık görülen yan etkisi
Donepezil	Asetilkolinesteraz inhibitörü	Tüm	Günde bir kez 5 mg/gün ile başlanır. 4-6 hafta sonra (standart doz) 10 mg/gün yükselir. Maksimum doz 23 mg/gün olarak bilinir.	Bulantı, kusma, ishal, baş dönmesi, kas krampları, canlı rüyalar, bradikardi
Galantamine	Asetilkolinesteraz inhibitörü	Hafif-orta	Anında salınım için ikiye bölünmüş dozlarda veya uzun süreli salınım için tek günlük tek dozda 8 mg/gün ile başlanır. Anında salım için ikiye bölünmüş dozlarda veya uzun süreli salınım için günlük tek dozda verilen maksimum doz 16-24 mg/gün olarak bilinir.	Bulantı, kusma, ishal, baş dönmesi, baş ağrısı
Rivastigmine	Asetilkolinesteraz inhibitörü	Hafif-orta	İki farklı uygulaması vardır. Ağızdan: İkiye bölünmüş dozlar olarak 3 mg/gün olarak başlanır. Maksimum doz, ikiye bölünmüş doz olarak maksimum 12 mg/gün olarak bilinir. Transdermal: Günde 4,6 mg/24 s olarak başlanır. Hafif-orta dereceli AH için 9,5 mg/24 s, orta-şiddetli AH için maksimum 13,3 mg/24 s olarak bilinir.	Bulantı, kusma, ishal, baş dönmesi, uyuşukluk, baş ağrısı
Memantine	N-methyl-D-aspartate (NMDA) reseptör antagonisti	Orta-geç	Günde bir kez 5 mg/d ile başlanır. Maksimum 20 mg/gün (iki doza bölünmüş olarak verilir. Uzatılmış salınım, günde bir kez 7 mg/g olarak başlanır, 14 mg/g için titre edilir. 1-2 hafta içinde maksimum 28 mg/g olarak tek doza çıkarılır.	Kabızlık, baş dönmesi, baş ağrısı, spesifik olmayan ağrı, grip benzeri semptomlar

a Asetilkolinesteraz inhibitörlerinin kafa kafaya karşılaştırmaları henüz yayınlanmamıştır, bu nedenle herhangi bir üstünlük kanıtı mevcut değildir.

b Spesifik kolinerjik reseptörlerdeki farklılıklar, bireysel düzeyde yarattıkları yararada farklılıklara neden olabilir, bu nedenle aynı hastaya ilaç değişimi yapılabilir.

c Asetilkolinesteraz inhibitörlerinin onaylanmasının ardından tanımlanan ek yan etki kategorileri arasında senkop/bilinç kaybı, nöbetler ve rabdomiyoliz (donepezil) yer almaktadır.

d Donepezil için 23 mg/gün klinik yararına ilişkin kanıtlar hala tartışılmaktadır. Yan etki açısından 10 mg/g dozuna kıyasla 23 mg/g dozunda daha fazla yan etki ile karşılaşılmaktadır.

2. Non-Kognitif Semptomatik Tedavi (davranış-psikiyatrik)

ChE'lerin özellikle halüsinasyon ve hezeyanlar şeklindeki psikotik belirtilere, ajitasyon ve apatiye iyi gelebildiği gösterilmiştir. Benzer şekilde, memantin de psikotik belirtileri ve özellikle de ajitasyonu iyileştirebilmektedir. Depresyon, mani ve anksiyete gibi duygudurum bozuklukları AH'de sıktır. Depresyon tedavisinde SSRI grubundan ilaçlar, venlafaksin, mirtazapin, duloksetin gibi yeni kuşak hem serotonin, hem de noradrenalin gerilim blokleri olan (SNRI) anti-depresanlar güvenle kullanılabilir. Anksiyete tedavisinde çok gerekmedikçe kognitif depresan etkileri nedeniyle benzodiazepinlerden kaçınılmalıdır.

Hezeyan, halüsinasyon, ajitasyon ve saldırganlığın gibi psikotik belirtilerin tedavisinde atipik nöroleptikler öncelikle tercih edi-

lenlerdir. Risperidonun aktif metaboliti olan paliperidol kilo almaması ve belirgin sedasyon yapmaması nedeniyle tercih edilebilir. Ketiapin geniş bir güvenlik aralığında rahatlıkla kullanılabilir. Klozapin çok etkili bir atipik olsa da kemik iliği baskılama potansiyeli vardır. Haloperidolün tipik bir nöroleptik olup, da hala bir seçenektir. Demansta psikoz tedavisinde çok düşük dozlarda başlayıp optimal doza ulaşılabilir.

Uykusuzluk tedavisinde trazodon 50-200 mg dozları arasında yatmadan 1 saat önce verildiğinde oldukça etkin bir sedatif etki gösterir. Mirtazapin yatmadan önce ½ tablet (15mg) dozunda benzer etkiye sahiptir. Sirkadiyen ritmin düzenlenmesi amacıyla Melatonin 3 mg dozunda başlanıp 12 mg'a kadar yükseltilebilir. Ayrıca bir melatonin reseptör agonisti Ramelteon 8 mg melatoninle benzer etkiye sahiptir (79-81).

Farmakolojik olmayan tedavi

AH tedavisinde ilaçların yanı sıra, zihinsel yeteneklerin kaybını geciktirmeyi, insanların mümkün olduğunca günlük yaşamda bağımsız kalmalarına yardımcı olmayı ve yaşam kalitelerini artırmayı amaçlayan ilaç dışı müdahaleler uygun hastalara önerilebilmektedir.

Bilişsel tedavi; Araştırmalar, bilişsel müdahalelerin hafif ve orta dereceli Alzheimer hastalığında zihinsel performansı iyileştirebileceğini düşündürmektedir. Alzheimer hastaları için geliştirilmiş çeşitli bilişsel müdahale türleri mevcuttur. Sayı dizilerinin tanımlanacağı aritmetik problemler, görüntülerin hatırlanması/tanınması gereken alıştırmalar bunlara örnek olarak verilebilir (82).

Diyet

Bazı uzmanlar, sağlıklı bir diyet alışkanlığının Alzheimer'ı önlemeye veya yavaşlatmaya yardımcı olduğuna inanıyor. Özellikle sebze, meyve, baklagiller, kuruyemiş, zeytinyağı, tam tahıl ürünleri, balık ve kümes hayvanlarının tüketilmesini içeren Akdeniz tipi beslenmenin hafıza ve bilişsel yetenekler üzerinde olumlu bir etkisi olduğu varsayılmaktadır (83).

Diğer tedavi örnekleri şöyle sıralanabilir.

- Hatırlama tedavisi
- Validasyon (doğrulama tedavisi)
- Gerçeklik yönelimi
- Kognitif stimülasyon tedavisi
- Egzersiz

3. AH yeni Tedavi Yaklaşımları

AH ile ilgili amiloid ve tau hipotezi, kolinerjik nöron hasarı, oksidatif stres gibi ileri sürülen hipotezlere yönelik tedaviler son zamanlarda umut vadetmektedir. AH'deki mevcut farmakolojik araştırmalar, temel olarak, AH'nin ilerlemesini yavaşlatabilen veya tersine çevirebilen hastalık modifiye edici ilaçların geliştirilmesine odaklanmaktadır. Bu araştırmaların hedefleri arasında beta-amiloid üretimi, birikimi ve temizlenmesinin yanı sıra tau fosforilasyonu ve yapılması da yer almaktadır. Bugüne kadar, bu ilaçların hiçbiri faz III denemelerinde etkinlik göstermedi. 2021 yılının Haziran ayında FDA onayı alan Aducanumab ise, A β agregatlarını hedefleyen anti-A β antikör olup, AH için onaylanan ilk antikör tedavisidir.

Yeni Onay almış ilaçlar

GV-971 (Oligomannat), 2003 yılında memantin onaylanmasından sonra AH'nin tedavisinde kabul edilen ilk ilaç oldu. GV-971 (Oligomannat) faz III deneylerde ADAS-Cog, CIBIG-plus değerlerinde anlamlı düzelmeye göstermesi nedeniyle Çin Sağlık Bakanlığı tarafından hafif-orta dereceli AH tedavisinde onay aldı. Preklinik çalışmalar GV-971'in bağırsak disbiyozisi üzerinde etkili olduğunu göstermiştir. Daha önce yapılan bazı çalışmalar barsak mikrobiyotasındaki değişikliklerin AH'nin erken dönemlerinde kognitif gerileme ile korele olabileceğini göstermiştir. GV-971, bağırsaklardan salınan ve nöroinflamatuvar Th hücre proliferasyonuna neden olan fenilalanin ve izolösin gibi amino asitlerin artısını engelleyerek etkili olmaktadır (84).

Aducanumab, Alzheimer hastalığında kullanım için ilk kez onaylanmış, amiloid β 'ya karşı etkili bir insan monoklonal antikördür. Şimdiye kadar çeşitli mekanizmalar yoluyla amiloid yükünü azaltmayı amaçlayan 42 klinik çalışma yapılmıştır. Bunlardan, yaklaşık dörtte üçü amiloid yükünü kesin olarak azaltmış, ancak klinik etkinlik sağlayamamışlardır. Aducanumab 7 haziran 2021 tarihinde tartışmalı görüşmeler ardından FDA tarafından kabul alan ilk hastalık modifiye edici molekül oldu. İlk iki faz 3 çalışmada yararlılık sonuçları negatif bulunan aducanumab için mart 2019 tarihinde sponsor firma tarafından çalışmanın durdurulduğu ilan edildi. EMERGE çalışmasındaki post-hoc analizde, yüksek doz aducanumabın plaseboyla karşılaştırıldığında CDR-SB'de -0.39 puan, MMSE'de 0.6 puan, ADAS-Cog'da -1.4 puan ve ADCS-ADL'de 1.7 puan daha iyi olduğu gösterilmiştir (85).

Bu çalışmanın post hoc analizlerinde yararlılık sonuçlarının istatistiksel olarak anlamlı olması nedeniyle FDA başvurusu yapılan aducanumab için anlamlı tedavi edici etkinliği olabilecek ilaçlar için uygulanan hızlandırılmış onay yoluna gidilmiştir. Aducanumab, görüntüleme yöntemlerinde doza bağlı amiloid ile ilişkili serebral ödem (ARIA-E) ve intraserebral kanama (ARIA-H) riski taşımaktadır (86-87).

Geliştirilmekte olan tedaviler

Devam eden çalışmalarda AH için 136 çalışmada yer alan 121 ajan vardır. Halen çalışılmakta olan ajanlar hastalık modifiye edici ajanlar, hastalık modifiye edici küçük moleküller ve bulgulara yönelik küçük moleküller olarak sınıflandırılmıştır (88).

Hastalığı modifiye edici tedaviler de bazı alt gruplara sahiptir.

1. Amiloid beta agregasyonunu modüle etmek,
2. Amiloid SS-42 üretimini azaltmak
3. Amiloid plak yükünü azaltmak
4. Amiloid beta temizlemesini sağlayan, aktif veya pasif immunizasyon sağlayıcılar

Pasif immunoterapi çalışmalarının diğer bir aşamasını oluşturur.

Tau agregasyon modülatörleri yeni çalışılma başlanan gruptur. Birkaç alt deneyden oluşur. Tau temizlenmesini sağlayan ajanlar (immunoterapi) en umut bağlanan gruptur (89).

ALZHEIMER HASTALIĞININ ATİPİK VARYANTLARI

Erken ve geç yaş başlangıçlı AH arasında pek çok fark vardır. En önemli farklardan birisi, geç yaş başlangıçlı vakalarda görülen alışılmış agnostik formdan farklı olarak vakaların üçte birinden fazlası dil, vizyospasyal ya da diğer fenotiplerle belirti verirler. Genetik geçiş oranı geç yaş başlangıçlı vakalara göre daha yüksektir. Vakaların 1/10'unda otozomal dominant geçiş mevcuttur ve kalan vakalarda poligenik geçiş ihtimali çok yüksektir (90).

Atipik Alzheimer hastalığı varyantları şunlardır (91);

1. Erken başlangıçlı amnestik Alzheimer hastalığı

En sık formudur. Klinik olarak geç başlangıçlı forma benzer. Ancak hızlı ilerler. Dikkat, dil, görsel-mekansal ve yürütücü fonksiyonlarda hızlı bir bozulma gösterir. öğrenme güçlüğü, hızlı unutma ile hastalar başvurur. Nöropsikolojik muayenede, Boston isimlendirme testi ile kelime üretme alanında, Wechler Adult Intelligence Scale veya Rey-Osterrieth Complex Figure test ile görsel yapılandırma alanında, Trail Making Test ile yürütücü fonksiyon alanlarında bozulmalar bulunabilir. Bununla beraber nöropsikolojik profil geç başlangıçlı olgular ile benzerdir ancak kötüleşme hızlıdır.

Tanı kriterleri de benzer. Ancak sıvı ve görüntüleme BI ler bu grup hastada da daha büyük bir önem taşır.

Bu grup hastada yapısal görüntüleme, benzer yaş grubundaki diğer patolojileri dışlamada kullanılır. Diğer taraftan medial ve lateral temporal ve parietal atrofi var ise erken AH düşünülür. Frontal erken tutulum erken başlangıçlı olgularda daha tipiktir. Erken başlangıçlı olgularda kimi zaman uzun süre hipokampal alanın korunduğunu ve medial temporal lobun daha az tutulduğunu unutmamak gerekir. Patolojik olarak, bu hastalarda NFL birikimi ve sinaptik kayıp daha daha yoğundur. Daha yaygın kortikal atrofi ve hipometabolizma saptanır. bu yaygın tutulum, tau veya son yıllarda geliştirilen sinaptik vezikül protein 2A(SV2A)PET ile saptanabilir. yine plazmadan ölçülen Biler tanı için önemlidir.

2. Görsel mekânsal varyant-Posteriyör Kortikal Atrofi (PCA)

Hastalığın temel problemi obje tanıma güçlüğüdür. Yön bulma, merdiven inme-çıkma, giyinme, objeleri birlikte kullanma ve araç sürmede zorluk çekerler. Bazen psikiyatrik bir durumla yada göz problemleri ile karıştırılır. PCA adı altında farklı bulgu ile gelen durumlar vardır. Dorsal, ventral ve caudal olarak sınıflandırılabilir. Ventral varyant, yüz tanıma algı bozukluğa, aleksi ile karakterizedir. Dorsal varyant, ekstremiteler, yapılandırma, giyinme apraksisinin

çeşitli derecelerde etkilenmesidir. Seyrek kaudal vakalarda görme alanı bozuklukları ve görme keskinliğinde azalma saptanır.

Balint sendromu dorsal varyant olup, ek olarak simultanagnosia, optik ataksi ve okulomotor apraksi ile gider. Gersman sendromu, sağ sol oryantasyon bozukluğu, parmak agnozisi, diskalküli, disgrafi ile karakterizedir. Bu hastalarda erken dönemlerde diğer kognitif alanların korunduğu görülmüştür. Hastalık ilerledikçe, miyoklonus, distoni, ekstrapiramidal bulgulara ortaya çıkabilir.

Nöropsikolojik testlerde görsel mekânsal algıda ve yapılandırılmada bozulma saptanır. Yazma zordur.

Tablo 4 PCA varyantları ve klinikleri

PCA dorsal varyant

1. Balint sendromu

Simultanagnosia

Optik ataksi

Oculomotor apraksi

2. Gerstmann sendromu

Sağ/sol oryantasyon bozukluğu

Parmak tanıma bozukluğu

Diskalküli

Disgrafi

1. Ekstremitte apraksi
2. Konstruksiyonel apraksi
3. Giyinme apraksisi

PCA ventral varyant

Yüz tanıma algı bozukluğu

Prosopagnosia

Aleksia

PCA caudal varyant

Görme alanı defekti

Görsel keskinlikte azalma

Tanıma MRI da atrofi görülür. Balint sendromu sol hemisfer angüler girus atrofsi ile gider. Giyinme ve yapılandırma atrofsi sağ lateral parietal lob atrofsi ile karakterizedir. FDG_PET posterior dominant hipometabolizma gösterir.

3. Lisan varyant AH prime progresif afazi logopenik varyant

PPA, logopenik (LV), semantik (SV), ve akıcı olmayan agramatik varyantları içeren bir gruptur. LVolularının %86-90 AH ile ilgilidir. Oysa semantik varyant %11-16, akıcı olmayan agramatik olguların %15-20 si ah ile ilgilidir.

Bulgular, kelime bulma güçlüğü, dolambaçlı sözcük, yanlış telaffuz (fonomik parafazi) dir. Hastaların bir bölümü bellek bozukluğundan bahsedebilir. Bulgular, nöropsikolojik testler ile desteklenir. Boston isimlendirme ile obje isimlendirme, hayvan sayarak verbal akıcılık, cümle tekrarı ve digit span ile çalışan bellek değerlendirilir. Bir resim tanıma sırasındaki konuşma (kurabiye hırsız) kısmen akıcıdır. Fonomik hatalar siktir. Konuşma çıkışı azalmıştır. Tek kelime, semantik bilgi, gramer, motor konuşma yeteneği korunmuştur.

Amiloid dağılımı diffuzdür., MRI-PET sol atrofi ağırlıklıdır.

4. Davranışsal varyant/diseksektif varyant

Seyrek olmakla beraber, AH nın % 2 de görülür. Çoğu FTD olarak tanı konur. Hastaların %7-20 si AH patolojisine sahiptir. Belirlenmiş bir tanı kriteri yoktur. Erken dönemde, çoklu beceri, planlama, organizasyon, proje yürütme gibi konularda sıkıntılıdır. Davranışsal varyantın aksine, kişilik değişikliği yoktur ancak apati vardır. Davranış varyantı tipik olarak FTD davranış varyantına benzer. Hastalar kişilik değişikliği, empati kaybı, sosyal normlarda bozulma, apati, obsesif kompulsif davranış, hiperoralite ile gelir. Delusyon halüsinasyon görülebilir.

NP testlerde erken dönemde diğer kognitif alanlarda da bozulma saptanır.

5. Motor varyant-ah bağlı kortikobazal sendrom; En yeni form olarak bilinir. Henüz Kortikobazal hastalık ile ayırımı çok iyi yapılamamıştır.

KAYNAKLAR

1. Erkinen MG, Kim MO, Geshwind MD. Clinical Neurology and Epidemiology of the Major Neurodegenerative Diseases. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2018; 2;10(4)
2. Clive Ballard Serge Gauthier, Anne Corbett ve ark. Alzheimer's disease, Lancet 2011 Mar 19;377
3. Jack CR Jr, Wiste HJ, Botha H, ve ark. The bivariate distribution of amyloid- β and tau: relationship with established neurocognitive clinical syndromes. Brain 2019;142(10).
4. Alzheimer's Association, 2022 Alzheimer's disease facts and figures. Alzheimers Dement 2022 Apr;18(4):700-789
5. Satizabal CL, Beiser AS, Chouraki V, ve ark. Incidence of dementia over three decades in the Framingham Heart Study. N Engl J Med 2016; 374(6)
6. Power MC, Bennett EE, Turner RW ve ark. Trends in relative incidence and prevalence of dementia across non-Hispanic Black and White individuals in the United States, 2000-2016. JAMA Neurol 2021; 78(3):275-284.
7. Dubois B, Villain N, Frisoni GB, Rabinovici GD, ve ark. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: recommendations of the International Working Group. Lancet Neurol. 2021 Jun;20(6):484-496
8. Kalaria RN, Maestre GE, Arizaga R, ve ark. Alzheimer's disease and vascular dementia in developing countries: prevalence, management, and risk factors. World Federation of Neurology Dementia Research Group. Lancet Neurol. 2008 Sep;7(9):812-26.
9. Wong W. Economic burden of Alzheimer disease and managed care considerations. Am J Manag Care. 2020 Aug;26
10. Qiu C, Kivipelto M, von Strauss E.. Epidemiology of Alzheimer's disease: occurrence, determinants, and strategies toward intervention, Dialogues in Clinical Neuroscience, Dialogues Clin Neurosci
11. Silva MVF, Loures CMG, Alves LCV ve ark. Alzheimer's disease: risk factors and potentially protective measures. Biomed Sci. 2019 May 9;26(1):33.
12. Scheyer O, Rahman A, Hristov H, Female Sex and Alzheimer's Risk: The Menopause Connection. J Prev Alzheimers Dis. 2018;5(4):225-230.
13. Babulal GM, Quiroz YT, Albeni BC ve ark. Perspectives on ethnic and racial disparities in Alzheimer's disease and related dementias: Update and areas of immediate need. Alzheimers Dement, 2019 Feb;15(2):292-312.
14. Gleason CE, Zuelsdorff M, Gooding DC ve ark, Alzheimer's disease biomarkers in Black and non-Hispanic White cohorts: A contextualized review of the evidence. Alzheimers Dement. 2022 Aug;18(8):1545-1564.
15. Gleason CE ve ark. Alzheimer's disease biomarkers in Black and non-Hispanic White cohorts: A contextualized review of the evidence. Alzheimers Dement. 2022. Aug;18(8):1545-1564.
16. Karch CM, Goate AM. Alzheimer's disease risk genes and mechanisms of disease pathogenesis. Biol Psychiatry 2015;77(1):43-51.
17. Li Z, Shue F, Zhao N, et al. APOE2: protective mechanism and therapeutic implications for Alzheimer's disease. Mol Neurodegener 2020; 4;15(1):63.

18. Xiong M, Jiang H, Serrano JR, et al. APOE immunotherapy reduces cerebral amyloid angiopathy and amyloid plaques while improving cerebrovascular function. *Sci Transl Med* 2021; 13(581).
19. Rentería ME, Mitchell BL, de Lara AM. Genetic testing for Alzheimer's disease: trends, challenges and ethical considerations, *Curr Opin Psychiatry* 2020 Mar;33(2):136-140.
20. Desikan RS, Fan CC, Wang Y, et al. Genetic assessment of age-associated Alzheimer disease risk: development and validation of a polygenic hazard score. *PLoS Med* 2017;14(3)
21. Zlokovic BV. Neurovascular pathways to neurodegeneration in Alzheimer's disease and other disorders. *Nat Rev Neurosci.* 2011 Nov 3;12(12):723-38
22. Carvalho J, Borges-Machado F, Barros D ve ark. "Body & Brain": effects of a multicomponent exercise intervention on physical and cognitive function of adults with dementia - study protocol for a quasi-experimental controlled trial. *BMC Geriatr.* 2021 Mar 4;21(1):156.
23. Miranda A, Gómez-Gaete C, Mennicken S. [Role of Mediterranean diet on the prevention of Alzheimer disease]. *Rev Med Chil.* 2017 Apr;145(4):501-507.
24. Martins LB, Malheiros Silveira AL, Teixeira AL., The link between nutrition and Alzheimer's disease: from prevention to treatment. *Neurodegener Dis Manag.* 2021 Apr;11(2):155-166.
25. Ooi KM, Vacy K, Boon WC. Fatty acids and beyond: Age and Alzheimer's disease related changes in lipids reveal the neuro-nutritional potential of lipids in cognition. *Neurochem Int.* 2021 Oct;149:105143.
26. A Armstrong R. Risk factors for Alzheimer's disease. *Folia Neuropathol.* 2019;57(2):87-105.
27. Irwin MR, Vitiello MV. Implications of sleep disturbance and inflammation for Alzheimer's disease dementia. *Lancet Neurol.* 2019 Mar;18(3):296-306
28. Wang C, Holtzman DM. Bidirectional relationship between sleep and Alzheimer's disease: role of amyloid, tau, and other factors. *Neuropsychopharmacology.* 2020 Jan;45(1):104-120.
29. Sochocka M, Zwolińska K, Leszek J. The Infectious Etiology of Alzheimer's Disease. *Curr Neuropharmacol.* 2017;15(7):996-1009
30. Holmes C. Review: systemic inflammation and Alzheimer's disease. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2013 Feb;39(1):51-68.
31. Barage SH, Sonawane KD. Amyloid cascade hypothesis: Pathogenesis and therapeutic strategies in Alzheimer's disease. *Neuropeptides.* 2015 Aug;52:1-18. *Alzheimers Dement.* 2020 Nov;16(11):1553-1560.
32. Tolar M, Abushakra S, Sabbagh M. The path forward in Alzheimer's disease therapeutics: Reevaluating the amyloid cascade hypothesis. *Alzheimers Dement.* 2020 Nov;16(11):1553-1560.
33. Sadigh-Eteghad S, Sabermarouf B, Majidi A, et al. Amyloid-beta: crucial factor in Alzheimer's Disease. *Med Princ Pract* 2015;24:1-10.
34. Offringa-Hup A. Alzheimer's disease: The derailed repair hypothesis., *Med Hypotheses.* 2020 Mar;136
35. Lao, K., Ni, X. Zhang, W. Qiao, Z. Tang, and X. Gou: Drug development for Alzheimer's disease: review. *Periodical Drug development for Alzheimer's disease: review* 2019, 27, 164- 173.
36. Wang H, Kulas JA, Wang C, Regulation of beta-amyloid production in neurons by astrocyte-derived cholesterol. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2021 Aug 17;118(33)
37. Vassar R, Kovacs DM, Yan R, The beta-secretase enzyme BACE in health and Alzheimer's disease: regulation, cell biology, function, and therapeutic potential. *J Neurosci.* 2009 Oct 14;29(41):12787-94.
38. Wilkins HM, Swerdlow RH. Amyloid precursor protein processing and bioenergetics. *Brain Res Bull.* 2017 Jul;133:71-79.
39. Escamilla-Ayala A, Wouters R, Sannerud R, Contribution of the Presenilins in the cell biology, structure and function of γ -secretase. *Semin Cell Dev Biol.* 2020 Sep;105:12-26.
40. Gao Y, Tan L, Yu JT, Tan L. Tau in Alzheimer's Disease: Mechanisms and Therapeutic Strategies. *Neurosci Lett.* 2019 Jul 13;705:183-194.
41. Lowe VJ, Wiste HJ, Senjem ML. Widespread brain tau and its association with ageing, Braak stage and Alzheimer's dementia. *Brain.* 2018 Jan 1;141(1):271-287.
42. Schneider, A. and E. Mandelkow: Tau-Based Treatment Strategies in Neurodegenerative Diseases. *Periodical Tau-Based Treatment Strategies in Neurodegenerative Diseases* 2008, 5, 443-457.
43. Medina, M.: An Overview on the Clinical Development of Tau-Based Therapeutics. *Periodical An Overview on the Clinical Development of Tau-Based Therapeutics* 2018, 19.
44. Caitlin V M L Jie ¹, Valerie Treyer ², Roger Schibli: Tauvid™: The First FDA-Approved PET Tracer for Imaging Tau Pathology in Alzheimer's Disease, *Pharmaceuticals (Basel).* 2021 Jan 30;14(2)
45. Mangalmurti A, Lukens JR. How neurons die in Alzheimer's disease: Implications for neuroinflammation. *Curr Opin Neurobiol.* 2022 Aug;75:102575.
46. Zhang J, Wu N, Wang S ve ark. Neuronal loss and microgliosis are restricted to the core of A β deposits in mouse models of Alzheimer's disease. *Aging Cell.* 2021 Jun;20(6):e13380.
47. Hampel H, Mesulam MM, Cuello AC, The cholinergic system in the pathophysiology and treatment of Alzheimer's disease. *Brain.* 2018 Jul 1;141(7):1917-1933.
48. Francis PT. The interplay of neurotransmitters in Alzheimer's disease. *CNS Spectr.* 2005 Nov;10(11 Suppl 18):6-9.
49. Petersen RC, Lopez O, Armstrong MJ. Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2018 Jan 16;90(3):126-135.
50. Liss JL, Seleri Assunção S, Cummings J. Practical recommendations for timely, accurate diagnosis of symptomatic Alzheimer's disease (MCI and dementia) in primary care: a review and synthesis. *J Intern Med.* 2021 Aug;290(2):310-334.
51. Giau VV, Bagyinszky E, An SSA. Potential Fluid Biomarkers for the Diagnosis of Mild Cognitive Impairment. *Int J Mol Sci.* 2019 Aug 25;20(17):4149.
52. Mofrad SA, Lundervold AJ, Vik A, Lundervold AS. Cognitive and MRI trajectories for prediction of Alzheimer's disease. *Sci Rep.* 2021 Jan 22;11(1):2122.
53. Lane CA, Hardy J, Schott JM. Alzheimer's disease. *Eur J Neurol.* 2018 Jan;25(1):59-70.
54. Zvěřová M. Clinical aspects of Alzheimer's disease. *Clin Biochem.* 2019 Oct;72:3-6.
55. Cohen S, Cummings J, Knox S, Clinical Trial Endpoints and Their Clinical Meaningfulness in Early Stages of Alzheimer's Disease. *J Prev Alzheimers Dis.* 2022;9(3):507-522.
56. Lacour M, Quenez O, Rovelet-Lecrux A ve ark. Causative Mutations and Genetic Risk Factors in Sporadic Early Onset Alzheimer's Disease Before 51 Years. *J Alzheimers Dis.* 2019;71(1):227-243.
57. McKhann, ve ark. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011; 7: 263-269.
58. Dubois, ve ark. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol.* 2014; 13, 614-629.
59. Yacoubou Abdoul Razak Mahaman ¹, Kidane Siele Embaye ², Fang Huang ve ark. Biomarkers used in Alzheimer's disease diagnosis, treatment, and prevention. *Ageing Res Rev* 2022 Feb;74:101544.
60. Blennow K, Zetterberg H. Biomarkers for Alzheimer's disease: current status and prospects for the future. *J Intern Med* 2018; 284(6):643-663.
61. Ashton NJ, Leuzy A, Karikari TK, et al. The validation status of blood biomarkers of amyloid and phospho-tau assessed with the 5-phase development framework for AD biomarkers. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2021;48(7):2140-2156.
62. Ashton NJ, Pascoal TA, Karikari TK ve ark. Plasma p-tau231: a new biomarker for incipient Alzheimer's disease pathology. *Acta Neuropathol.* 2021 May;141(5):709
63. Chandra A, Dervenoulas G, Politis M; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Magnetic resonance imaging in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment.. *J Neurol.* 2019 Jun;266(6):1293-1302.
64. Rowley PA, Samsonov AA, Betthausen TJ, Amyloid and Tau PET Imaging of Alzheimer Disease and Other Neurodegenerative Conditions. *Semin Ultrasound CT MR.* 2020 Dec;41(6):572-583.
65. van Oostveen WM, de Lange ECM. Imaging Techniques in Alzheimer's Disease: A Review of Applications in Early Diagnosis and

- Longitudinal Monitoring. *Int J Mol Sci.* 2021 Feb 20;22(4)
66. Saint-Aubert L, Lemoine L, Chiotis K, Tau PET imaging: present and future directions. *Mol Neurodegener.* 2017 Feb 20;12(1):19.
 67. Jack, C. R. ve ark. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2018; 14, 535-562.
 68. Hampel H, Cummings J, Blennow K, Gao P, Jack CR Jr, Vergallo A. Developing the ATX(N) classification for use across the Alzheimer disease continuum. *Nat Rev Neurol.* 2021;17(9): 580-9.
 69. Gauthier s, Albert M, Fox N, Goedert M, Kivipelto M, Mestre-Ferrandiz j ve ark. Why has therapy development for dementia failed in the last two decades? *Alzheimers Dement.* 2016;12:60-4.
 70. Godyn´ j, jon´czyk j, Panek D, Malawska B. Therapeutic strategies for Alzheimer's disease in clinical trials. *Pharmacol Rep.* 2016; 68(1):127-38.
 71. Lovestone s, Howard R. Alzheimer's disease: a treatment in sight? *J Neurol Neurosurg Psy- chiatry* 1995;59:566-7.
 72. Massoud F, Gauthier s. update on the phar- macological treatment of Alzheimer's disease. *curr Neuropharmacol.* 2010;8:69-80.
 73. Hansen RA, Gartlehner G, Webb AP, Morgan Lc, Moore cG, jonas DE. Efficacy and safety of donepezil, galantamine, and rivastigmine- for the treatment of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *clin In terv Aging.* 2008;3:211-25.
 74. Wattmo c, Wallin AK, Londos E, Minthon L. Risk factors for nursing home placement in Alzheimer's disease: a longitudinal study of cognition, ADL, service utilization, and cholinesterase inhibitor treatment. *Gerontolo- gist.* 2011;51:17-27.
 75. Sarno TA, Talib LL, joaquim HP ve ark.. Protein expression of BAce1 is downregulated by donepezil in Alzheimer's disease platelets. *j Alzheimers Dis.* 2017;55:1445-51.
 76. Mcshane R, Areosa sastre A, Minakaran N. Memantine for dementia. *cochrane Database syst Rev.* 2006;(2):cD 003154.
 77. Atri A, Hendrix sB, Pejovi´c v, ve ark. cumulative, additive benefits of memantine-donepezil combination over component monotherapies in moderate to severe Alzheimer's dementia: a pooled area under the curve analysis *Alzheimer Research and threpy.* 2015;7:28.
 78. Schmidt R, Hofer E, Bouwman FH, ve ark. EFNs- ENS/EAN Guideline on concomitant use of cholinesterase inhibitors and memantine in moderate to severe Alzheimer's disease *Eur j.* 2015;22(6):889-98.
 79. Bessey Lj, Walaszek A. Management of be- havioral and psychologi- cal symptoms of de- mentia. *Curr Psychiatry Rep.* 2019;21(8):66.
 80. Chen A, Copeli F, Metzger E, ve ark. The psychopharmacology algo- rithm proj- ect at the harvard south shore program: an up- date on management of behavioral and psychological symptoms in de- mentia. *Psychiatry Res.* 2021;295:113641.
 81. Bessey Lj, Walaszek A. Management of be- havioral and psychologi- cal symptoms of de- mentia. *Curr Psychiatry Rep.* 2019;21(8):66.
 82. Huntley JD, Gould RL, Liu K ve ark. Do cognitive interventions im- prove general cognition in dementia. A meta-analysis and meta-reg- ression. *BMJ Open.* 20155(4).
 83. Petersson SD, Philippou E. Mediterranean Diet, Cognitive Function, and Dementia: A Systematic Review of the Evidence. *Adv Nutr.* 2016;7(5): 889-904.
 84. Wang X, sun G, Feng T, l ve ark. Sodium oligomannate therapeuti- cally remodels gut microbiota and suppresses gut bacterial amino acidshaped neuroinflammation to inhibit Alzheimer's dis- ease progression. *cell Res.* 2019;29:787-80
 85. Liu KY, schneider Ls, Howard R. The need to show minimum clini- cally important differences in Alzheimer's disease trials. *Lancet Psychia- try.* 2021; 8(11):1013-6.
 86. Walsh s, Merrick R, Milne R, Brayne c. Adu- canumab for Alzheimer's disease? *BMj.* 2021; 374:n1682.
 87. Food and Drug Administration. Peripheral and central Nervous sys- tem (PcNs) Drugs Advi- sory committee Meeting; November 6, 2020; [Accessed June 20, 2021].
 88. Cummings j, Lee G, Ritter A, sabbagh M ve ark.. Alzheimer's disease drug develop- ment pipeline: *Alzheimers Dement (NY).* 2020; 6(1):e12050.
 89. u.s. Food and Drug Administration, u.s. De- partment of Health and Human services. Adaptive Designs for clinical Trials of Drugs and Biologics. Washington, Dc: Draft Guid- ance for Industry; 2018.
 90. Seltzer B, Sherwin l. A comparison of clinical features in early- and late-onset primary degenerative dementia. One entity or two? *Arch Neurol* 1983;40(3):143-146.
 91. By Angelina J. Polsinelli, phd; Liana G. Atypical Alzheimer Disease Variants, *CONTINUUM (MINNEAP MINN)* 2022;28(3, Dementia:676–701.



Alzheimer Dışı Demanslar

Prof. Dr. Hatice Mavioğlu

Demanslar içinde en büyük grubu Alzheimer hastalığı (AH) oluştursa da demans ile giden birçok hastalık grubu ve hastalık vardır. Kliniğe, etyolojiye, patolojiye göre yapılmış farklı demans sınıflamaları bulunmaktadır. Bunlardan etyolojiye göre yapılan bir sınıflama Tablo 1'de gösterilmiştir. Bu yazıda AH dışında en sık rastlanılan dejeneratif ve geri dönüşlü demanslardan bahsedilecektir.

VASKÜLER DEMANSLAR

Beyin damar hastalıklarının neden olduğu bilişsel bozukluklar için, farklı gruplar tarafından, Vasküler Demans (VD), Vasküler Kognitif Bozukluk (VKB), Vasküler Kognitif Hastalıklar (VKH), Vasküler Nörokognitif Hastalıklar (VNKH) terminolojileri kullanılmıştır (1-3). Bugün için en yaygın kullanılan VKB, hafif bilişsel bozukluktan demansa kadar olan tüm vasküler bilişsel bozuklukları içermektedir ve VD bu yelpazenin en ucunda bulunmaktadır (4). Multiinfarkt demans, stratejik infarkt demansı, Binswanger hastalığı (Subkortikal Arteriosklerotik Ensefalopati), hemorajiye bağlı demanslar, hipoksik ensefalopati, CADASIL (Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy) ve resesif formu CARASIL gibi herediter vasküler hastalıklar

ve vaskülitlere bağlı kognitif bozuklukların hepsi VKB kapsamına girmektedir.

VD'lar, AH demansından sonra 2.sıklıkta saptanan demans grubudur. Yakın zamanda yayınlanan bir metaanalizde 50 yaş ve üstündeki popülasyonda prevalansı % 1.16 olarak hesaplanmıştır (5). Bu oran AH prevalansının yaklaşık 1/3'üne karşılık gelmektedir. Bazı yaş dilimlerinde değişse de genel olarak erkeklerde daha fazla görülmektedir.

Sınıflama

Vascular Impairment of Cognition Classification Consensus Study (VICCCS) grubu, temel olarak American Heart Association/American Stroke Association(AHA/ASA) ve National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Canadian Stroke Network (NIND-SCN) kriterlerini referans alarak 2018'de VKB'ların sınıflaması ve tanısına yönelik bir güncelleme yapmışlardır (Şekil 1) (6). VKB'u hafif VKB ve majör VKB olmak üzere 2 ana alt gruba ayırmışlardır.

Tablo 1. Etiyolojiye göre demansların sınıflaması

Dejeneratif Demanslar	Alzheimer Hastalığı, Frontotemporal Demanslar, Lewy Cisimcikli Demans, Huntington Hastalığı, Parkinson hastalığı Demansı, Prion hastalıkları vb.
Vasküler Demanslar	Poststrok demans, multiinfarkt demans, subkortikal iskemik vasküler demans, mikst demans
Metabolik Hastalıklara Bağlı	B1, B12, Niasin, folik asid gibi vitamin yetmezlikleri, hipo-hipertiroidi, hipo-hiperparatiroidi gibi endokrin hastalıklar, üremik-hepatik ensefalopati, tekrarlayan hipoglisemi, demir eksikliği
İnfeksiyona bağlı	Sifiliz, HIV, Brusella, PML,Tbc. Nörosistiserkozis, HSV, Whipple gibi SSS enfeksiyonları
Travmaya bağlı	Kronik subdural hematoma, posttravmatik ensefalopati, kronik travmatik ensefalopati
Kafa içi Kitleler	Primer, metastatik tümörler
Normal Basınçlı Hidrosefali	İdiopatik, sekonder
İnflamatuvar Hastalıklar	Paraneoplastik-nonparaneoplastik otoimmün ensefalitler, otoimmün romatolojik hastalıklar, demiyelinizan hastalıklar
İlaçlar ve Toksinler	Alkol, madde, ağır metaller ve antikolinerjik, benzodiazepin, opiyatlar gibi bazı ilaçlar
Diğerleri	Nonkonvulsif status, depresyon vb.

Hafif VKB: En az bir kognitif alanda, motor ve duysal sekel-lerden bağımsız olarak Enstrümental Günlük Yaşam Aktivitelerini (eGYA) hafif bozan, GYA'ni etkilemeyen bozulma olarak tanımlanmıştır. Hafif VKB yeterince veri olmadığı gerekçesi ile alt gruplara ayrılmamıştır.

Majör VKB: En az bir kognitif alanda, motor ve duysal sekel-lerden bağımsız olarak eGYA ve GYA'ni ileri derecede bozan, klinik olarak anlamlı bozukluk olarak tanımlanmıştır. Majör VKB yani VD da altta yatan patolojiye göre 4'e ayrılmıştır.

Poststrok Demans (PSD): Bu tanı için en temel kriter vasküler olayla bilişsel bozukluğun başlaması arasında en fazla 6 ayın ol-

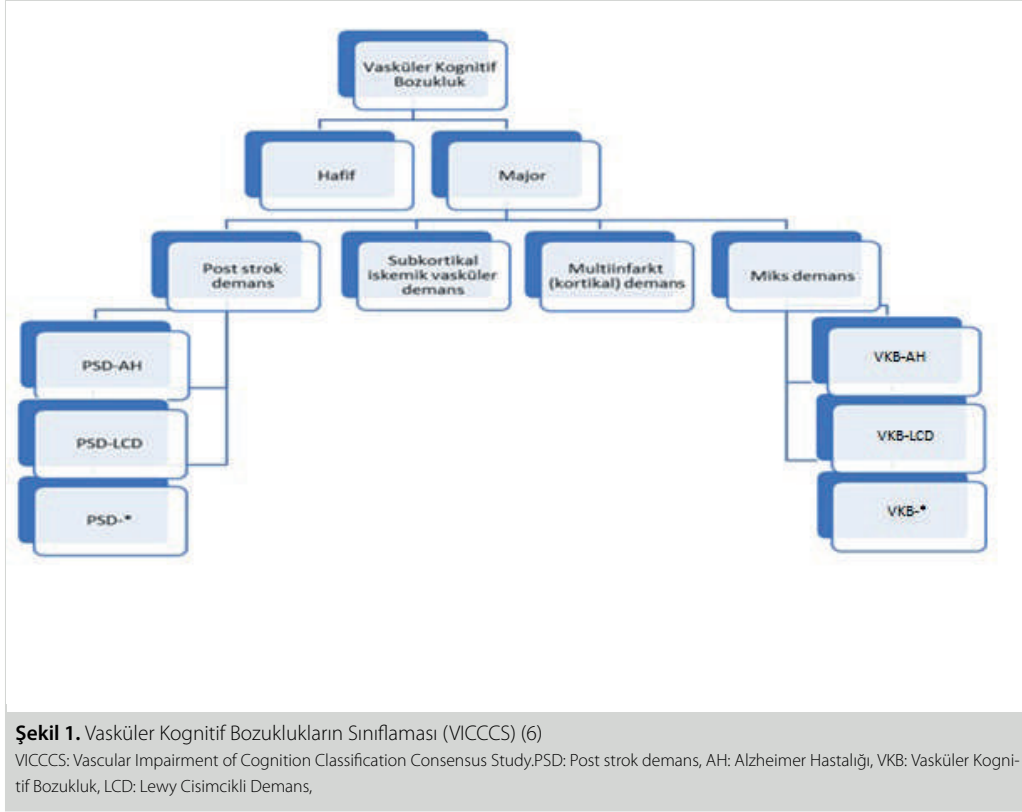
masıdır. Bilişsel bozukluk geriye dönüşlü olmamalıdır. İnmeden önce hafif kognitif bozukluk (HKB) olması ya da olmaması tanıyı etkilemez. PSD, bilişsel bozukluk stroktan sonraki 6 ay içinde başlamışsa kortikal-subkortikal multiinfarkt, stratejik infarkt, subkortikal iskemik vasküler demans ve birlikte nörodejeneratif patolojilerin olduğu demansları da kapsar. Diğer majör VD'lardan, strok ile bilişsel bozulma arasındaki belirgin zaman ilişkisi ile ayırılmıştır.

Subkortikal İskemik Vasküler Demans (SİVD): Küçük damarların hastalığı sonucu, ağırlıklı subkortikal yerleşimli laküner infarktlar ve iskemik beyaz cevher lezyonlarına bağlı ortaya çıkan demansdır. Binswanger hastalığı ve laküner durumları içermektedir.

Multiinfarkt demans (MİD): Multipl büyük kortikal infarktın varlığı ve bunların demansa olası katkısını tanımlar.

Mikst Demans (MD): Vasküler ve nörodegeneratif hastalıklara bağlı demansların birlikteliğini ifade eder. Fenotipi ön planda olan

demans türüne göre isimlendirilmesi, örneğin VKB-AH veya AH-VKB, VKB-Lewy Cisimcikli Hastalık (LCH) veya LCH-VKB, vb. önerilmektedir.



Klinik Profil

VKB'un klinik ve bilişsel bozukluk profili etyolojiye, lezyonların yerleşim yerine ve yaygınlığına göre değişmektedir. Özellikle multiinfarkt, stratejik infarkt ve kanamaya bağlı poststrok demanslarda bilişsel bozukluklarda akut bozulma, zaman içinde kısmen düzelme ve stabilizasyon öne çıkan klinik özelliklerdir. Bu özellik nedeni ile MİD'da daha çok basamaklı bir progresyon ve klinik dalgalanma vardır. Stratejik infarkt ve kanamalarda ise eklenen yeni vasküler patolojiler olmadıkça progresyon beklenmez. VKB sekel bulgudur. Subkortikal iskemik VD'da ise klinik seyir, sürekli progresyon veya kronik progresyonla birlikte ara ara akut bozulmalarla gidebilir. VKB'da bilişsel bozuklukla yakın zaman ilişkili motor, duysal, lisan, görsel-uzaysal bozukluklar gibi nörolojik belirti ve bulguların ortaya çıkması tanıyı destekleyen önemli bir özelliktir. Talamus, bazal ganglionlar, sol angüler girus gibi stratejik alanların infarktlarında da diğer nörolojik bulgular eşlik edebilirse de bazen bilişsel bozukluk çok ön planda olabilir.

VKB'da lezyon lokalizasyonu ve büyüklüğüne göre farklı bilişsel alanlar etkilenmekle birlikte, yürütücü fonksiyonlar, dikkat, bilgi işleme, lisan, görsel-uzaysal becerilerde bozulma en sık görülenlerdir. Nitekim VICCCS rehberinde VKB tanısı için test edilmesi gereken ana kognitif alanların yürütücü fonksiyonlar, dikkat, bellek, dil ve görsel-uzaysal alanlar olduğu bildirilmiştir (6). Bunun için NINDS-SCN'nin 30 veya 60 dakikalık nörokognitif değerlendirme protokolü önerilmiştir. Bu protokole ek olarak MMSE yapılması da tavsiye edilmiştir. MMSE ve MOCA genelde eşdeğer kabul edilse de MOCA'nın daha üstün olduğunu bildirenler de vardır. Eşlik eden lisan bozuklukları, ihmal, inkar gibi klinik özellikler

ve akut dönemde bilinç bozuklukları nöropsikolojik değerlendirmenin doğru ve güvenilir olarak tespitini zorlaştırmaktadır. Bilişsel bozukluğu değerlendirmeyi zorlaştıran afazi varsa, vasküler olaydan önceki bilişsel fonksiyonların normal olduğunu gösteren kanıtlar, bilişsel fonksiyonlarda bozulmaya bağlı GYA'de bozulma ve görüntüleme patolojiler VKB tanısını destekler. VKB olan hastalarda en sık apati ve iritabilite olmak üzere, depresyon, anksiyete, ajitasyon, dizinhibisyon gibi nöropsikiyatrik bozukluklar bildirilmektedir (7).

Nörogörüntüleme

Kranial MRG veya BT'de kortikal-subkortikal büyük infarkt, laküner infarktlar, subkortikal yaygın iskemik lezyonlar (lökoarai-ozis), mikro veya makro kanamalara ait kan ürünleri, genişlemiş perivasküler alanlar gibi vasküler patolojiler ve atrofi görülür.

Tanı

VICCCS, VKB tanısında MRG'ı altın standart olarak kabul etmiştir. Eğer sadece BBT görüntüleri varsa "probabl-olası" hafif/majör VKB, hiç görüntüleme yoksa "possible-muhtemel" hafif/majör VKB tanısı konulması önerilmektedir (6). Eğer hastada afazi ve afazi öncesi dökümanite edilmiş normal kognitif durum varsa görüntüleme varlığında olası, görüntüleme yoksa muhtemel hafif/majör VKB diye sınıflandırılması ve GYA değerlendirilmesi tavsiye edilmektedir. Ayrıca bilişsel bozulmanın veya deliryumun başlamasından önceki 3 ay içinde alkol, madde kötüye kullanım yükü veya depresyon, D vitamini eksikliği gibi olası nedenler dışlanmalıdır.

Yukarıda bahsedilen özelliklere ek olarak bilişsel bozukluğun inmeden sonraki 3-6 ay içinde ortaya çıkması, nörogörüntüleme de makro, mikro ve laküner infarktların saptanması, bilişsel bozukluğun özelliklerinin vasküler etyolojiyi desteklemesi, muayenede inme ilişkili bulguların saptanması, inme için risk faktörlerinin varlığı, maksimal defisit inme atağı sırasında olup sonrasında azalması ve stabilleşmesi, inme için ailesel risk faktörlerinin olması VD tanısını destekleyen kriterler olarak sayılmaktadır (8).

Tedavi ve Korunma

VKB'dan primer ve sekonder korunmaya yönelik çalışmalar azdır ve gruplar heterojendir. Başta, özellikle orta yaş grubunda olmak üzere hipertansiyon, diyabet gibi vasküler risk faktörlerinin etkin kontrolü olmak üzere, fiziksel ve zihinsel egzersiz, akdeniz diyeti, önerilmektedir. Serebrovasküler hastalığın profilaksisi için kullanılan antiagregan/antikoagülanların VKB üzerine koruyucu etkileri ile ilgili pek çalışma olmamasına rağmen etyolojide vasküler patolojiler olduğuna göre inmeden koruyucu bu ajanların VKB'da da kullanılması akılcı görünmektedir. Asetilkolin -esteraz inhibitörlerinin yararı tartışmalı olsa da yakınarda yayınlanan bir metaanalizde inme sonrası VKB ve VD'da kognitif düzelme yaptığı bildirilmiştir (9). Daha çok AH/VD tip mikst demansda etkili olması beklenir. Memantin ile ilgili veriler daha az olmakla birlikte VKB'da yararlı olduğunu bildiren çalışmalar vardır (10,11).

FRONTOTEMPORAL DEMANSLAR

Frontotemporal Lobar Dejenerasyon (FTLD), Frontotemporal Dejenerasyon ve Frontotemporal Demans (FTD) terminolojileri ile tanımlanan bu demans grubu ağırlıklı ve öncelikli frontal ve temporal lobların dejenerasyonu ile giden bir klinik spektrumdur. Bu terminolojiler sinonim gibi kullanılsalar da aslında FTLD daha çok patolojik, FTD klinik spektrumu tanımlamaktadır.

FTD, Sıklıkla 40-65 yaşları arasında başlar. 65 yaş altında ikinci sıklıkta görülen demans tipidir. 2016'da yapılan bir sistematik gözden geçirmede prevalansın 0.01-4.61/1000 olduğu, tüm demansların %2.7, 65 yaşın altındaki demansların %10.2'sini oluşturduğu, erkek/kadın oranının yakın olduğu (% 52.5/47.5) ve en sık davranışsal varyant FTD (dvFTD)'nin görüldüğü bildirilmiştir (12). Genetik geçiş AH'na göre daha fazladır. Alt tiplere ve kullanılan yöntemlere göre değişimle birlikte güçlü aile öyküsü %26-31 oranında rapor edilmiştir (13,14).

FTLD'a neden olan temel patoloji proteinopatidir. En sık Tau ve TDP-43, daha nadir olarak FUS proteinopatisi vardır (15). Genetik ya da başka nedenlerle bu proteinlerde yanlış katlanma, bunun sonucu beyinde birikme ve hücrelerin fonksiyonlarını bozma sonucu progresif dejenerasyon ortaya çıkmaktadır. Aile öyküsü daha sık olmakla birlikte hastaların ancak %10-25'inde gen patolojisi saptanmaktadır. En sık patoloji saptanan genler microtubule-associated protein tau (MAPT), progranulin (GRN) ve chromosome 9 open reading frame 72 (C9ORF72) genleridir (16). Daha nadir olarak başka genlerde de mutasyon saptanmıştır.

Sınıflama ve Klinik

FTLD klinik olarak ilk ortaya çıkan ve baskın olan özelliklere göre 3 ana gruba ayrılmaktadır. Her grupta hastalık ilerledikçe diğer klinik özellikler de tabloya eklenir. Bunlar;

1. Progresif davranış ve kişilik bozukluklarının baskın olduğu dvFTD

2. Progresif lisan bozukluklarının baskın olduğu Primer Progresif Afaziler (PPA)
 - a. Non-fluent agramatik afazi (nfPPA)
 - b. Semantik varyant (semantik demans) (svPPA)
 - c. Logopenik afazi (lvPPA)
3. Progresif motor problemlerin baskın olduğu grup
 - a. Progresif Supranukleer Palsi (PSP)
 - b. Kortikobazal Dejenerasyon (KBD)
 - c. FTD- Motor Nöron Hastalığı (FTD-MNH)

Şekil 2'de ayrıca klinik sendrom, nöropatoloji ve genetik özelliklere göre FTLD sınıflaması özetlenmiştir (15).

Davranışsal varyant FTD

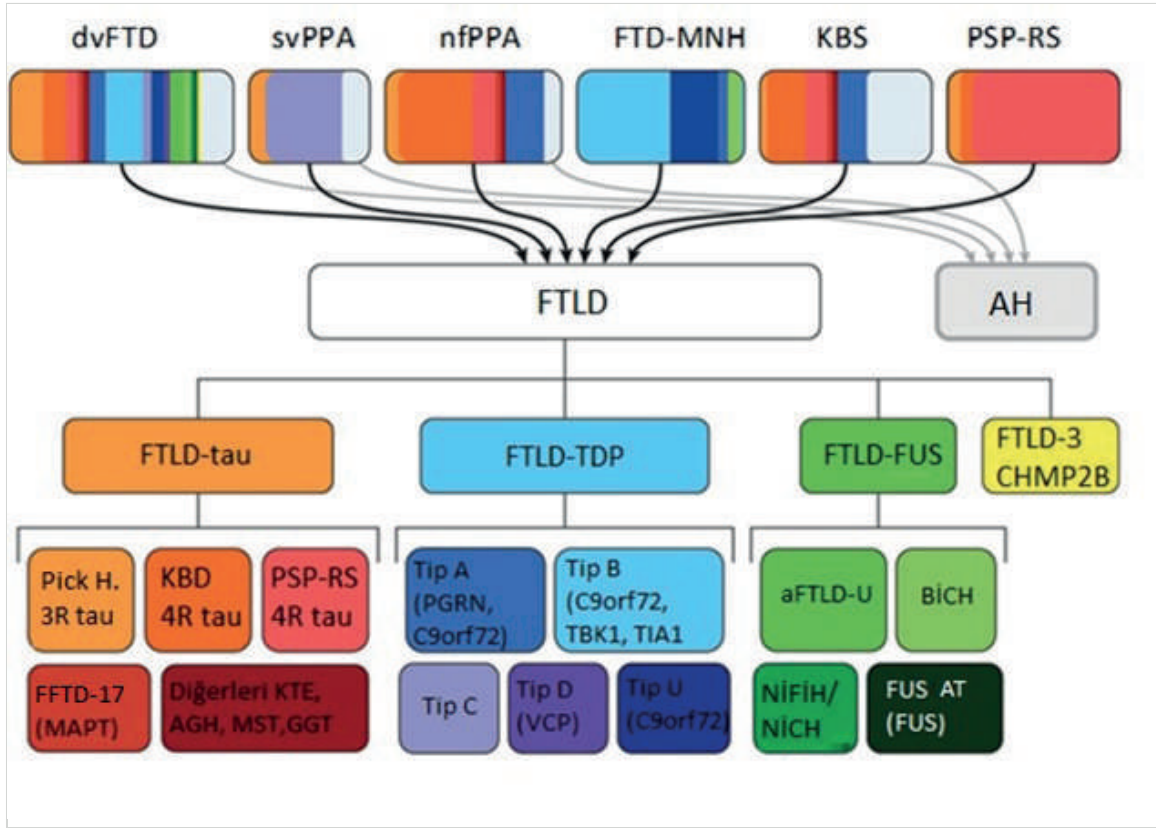
En sık görülen varyanttır. Yaklaşık hastaların % 50'si bu varyant ile başlar. Erken dönemde apati, içe kapanma, sosyal izolasyon, disinhibisyon, empati ve sempati kaybı, stereotipik davranışlar ve konuşmalar, kompulsif davranışlar, hijyene dikkat etmeme, aşırı yeme, özellikle tatlı düşkünlüğü şeklinde yiyecek tercihlerinde değişiklikler, yenmeyecek şeyleri yeme, nesnelere sürekli ağza alma, aşırı sigara ve/veya alkol tüketimi, çocuksu davranışlar, nesnelere amaçsız ve aşırı kullanma şeklinde davranış ve kişilik değişiklikleri ortaya çıkar. Yargılama, soyut düşünme, yürütücü fonksiyonlarda bozulma vardır. Uygunsuz şakalar, davranışlar, konuşmalar ile aile bireylerini zor durumda bırakabilirler. Bazen aşırı motor aktivite olur. Genellikle erken dönemde bellek fonksiyonları ve diğer bilişsel fonksiyonlar iyidir. Bu hastalar erken evrede orta yaş krizi, depresyon veya geç başlangıçlı bipolar ve psikotik hastalık tanısı alabilirler (17). Hastalık ilerledikçe bellek, konuşma ve diğer bilişsel fonksiyonlarla ilişkili bozuklukların tabloya eklenmesi FTD tanısını koydurur. Daha sonra idrar- gayta inkontinansı gibi otonomik bulguların ve özellikle ekstrapiramidal bulgular olmak üzere motor bulguların tabloya eklenmesi ile klinik tamamlanır. Son evrede hasta yatağa bağımlı hale gelir, beslenme bozulur ve komplikasyonlarla kaybedilir. Bir çalışmada tanıdan sonraki ortalama yaşam süresi 4.5 yıl olarak bildirilmiştir (18).

FTD konsorsiyumu 2011 yılında biriken verilerle dvFTD kriterlerini güncellemişlerdir (Tablo 2) (19). FTD'in tipik görüntüleme özelliği frontal ve anterior temporal loblarda keskin atrofidir. Aynı bölgelerde SPECT'de hipoperfüzyon, PET'de ise hipometabolizma gözlenir. Genetik formlarda semptomlar başlamadan 10 yıl önce gri cevher atrofisi ve hipometabolizma gösterilmiştir (20). Tau PET'in FTD tanısında yararlı olduğu henüz gösterilememiştir (16). BOS ve serum biyobelirteçleri ile ilgili çalışmalar henüz yetersizdir.

Primer Progresif Afaziler

İlk kez Marsel Mesulam'ın 1982'de tanımladığı PPA, en az 2 yıl progresif konuşma, anlama, okuma ve yazma gibi lisan bozuklukları ile giden klinik ile karakterizedir (21). Hastaların çoğunda daha sonraki yıllarda demans kliniğe eklenir. Daha sonraki yıllarda PPA üç alt gruba ayrılmıştır (22).

Broca benzeri bir afazi türü olan **nfPPA**, zorlu-tutuk konuşma ve agramatizm ile birlikte başlangıçta rölaf olarak anlama ve lisan dışı kognisyonun korunduğu varyanttır. Telegrafik konuşma ve yazma vardır. Zamanla anlama bozukluğu ve diğer kognitif fonksiyonlarda bozulma da eklenir. Görüntülemelerde sol inferior frontalde ve insulada atrofi vardır görülür (23).



Şekil 2. Klinik sendrom, nöropatoloji ve genetik özelliklere göre FTLD sınıflaması (15)

FTD: Frontotemporal Demans, dvFTD: davranışsal varyant FTD, svPPA: semantik varyant PPA, nfPPA: nonfluent varyant-FTD, FTD-MNH: FTD-Motor Nöron Hastalığı, KBS: Kortiko Bazal Sendrom, PSP-RS: Progressif Supranükleer Palsi-Richardson Sendromu, FTLD: Frontotemporal Lobar Dejenerasyon, AH: Alzheimer Hastalığı, KBD: Kortiko Bazal Dejenerasyon, aFTLD-U: atipik FTLD-Ubikuitin, BiCH: Bazofilik İnklüzyon Cisimcikli Hastalık, FTD-17 (MAPT): MAPT geninde mutasyonla birlikte Familial FTD, KTE: Kronik Travmatik ensefalopati, AGH: Argirofilik Grain Hastalığı, MST: Multisistem Taupati, GGT: Globüler Glial Taupati, NiFIH/NiCH: Nöronal İntermediyat Filament Hastalığı/Nörofilament İnklüzyon Cisimcikli Hastalık, AT: Aksi tanımlanmadıkça

svPPA'da kelimeler ve kavramlar anlamını kaybeder. Acı konuşma ile birlikte isimlendirme ve tek kelime anlamada bozukluk temel bulgulardır (22). Okuduğunu anlama ve yazma da etkilenir. Görüntüleme solda ağırlıklı anterior temporal lobların atrofisi vardır (23). Ulugut'un başını çektiği ekip davranış değişikliği, bellek bozukluğu ve prosopagnozi ile karakterize, sağ temporal etkilenmenin ağırlıklı olduğu klinik tabloyu "sağ temporal varyant FTD" olarak ayrı bir antite olarak tanımlamayı önermektedir (24). svPPA, FTLD grubu içinde en uzun yaşam süresi bildirilen gruptur (18).

lvPPA'da kelime hatırlama bozukluğu ve tekrarlamaya bozukluğu temel özelliklerdir. Konuşma yavaştır. Erken dönemde anlama, okuma ve yazma korunmuştur. Zamanla bellek ve yutma bozukluğu eklenir. Görüntüleme sol posterior temporal ve inferior parietal loblarda atrofi vardır (23).

Progressif Motor Baskın GrupFTD

FTD+MNH: Genellikle önce frontal tipte demansın gelişip daha sonra motor nöron hastalığı belirtilerinin eklendiği FTLD türüdür. Motor nöron hastalığı; amyotrofik lateral skleroz, progresif musküler atrofi, progresif bulber paralizisi ya da primer lateral skleroz şeklinde gelişebilir (25). Nadiren motor nöron tutuluş bulguları daha önce ya da demans ile birlikte başlayabilir. Yaşam süresinin en kısa olduğu varyanttır.

PSP: Dengesizlik, yürüme bozukluğu ve sık düşme ile başlar. Muayenede aksiyel tipte rijidite, vertikal bakış bozukluğu, psödo-bulber tutuluş vardır. Zamanla demansiyel bulgular ve lisan bozuklukları tabloya eklenir.

Kortiko bazal dejenerasyon (KBD): Asimetrik ekstrapiramidal bulgularla başlaması en tipik özelliğidir. Tek taraflı yabancı el sendromu, distoni, miyokloni diğer tipik bulgulardır. Daha sonra lisan bozuklukları ve frontal tipte demans bulguları eklenir.

Bunların dışında FTD-Parkinsonizm-17 ve Argirofilik Grain Hastalığı olarak isimlendirilen varyantlar da vardır (25).

Tedavi

FTD için henüz onaylanan bir tedavi yoktur. Pratikte hasta yakınlarını çok sıkıntıya sokan davranış problemlerine yönelik tedavi kaçınılmazdır. 2020'de yapılan bir sistematik gözden geçirmede çalışmalarda çelişkili sonuçlar olsa da bir bütün olarak değerlendirildiğinde trazadone başta olmak üzere sitalopram, paroksetin, fluvoxamin gibi SSRI'ların en çok çalışıldığı ve dvFTD'nin semptomları üzerine yararlı semptomatik etkilerinin olduğu bildirilmiştir (26). Asetilkolin esteraz inhibitörleri ile ilgili çalışma az olmakla birlikte rivastigminin yararlı etkileri olduğu, galantaminin yarasız bulunduğu ve donepezilin ise kötüleşme yaptığı yönünde verilerin olduğu rapor edilmiştir. Memantinle ilgili çalışmalarda ise etkisizlik, bazı yararlı etkiler ve bazı zararlı etkiler gözlenmiştir. Vasküler yan etkiler ve ani ölümler açısından küçük dozda ve dikkatli kullanılmaları önerilmektedir. FTD'in farmakolojik tedavisinde iyi tasarlanmış daha fazla çalışmaya ihtiyaç var gibi görünmektedir. Davranış problemleri için öncelikle nonfarmakolojik yöntemleri ve gerekirse SSRI'ları kullanmak en doğru yaklaşım olacaktır. Ancak klinik pratikte bu yöntemlere yanıt alınmayan ve antipsikotik başlanılan azımsanmayacak sayıda hasta vardır. Bu durumlarda ekstrapiramidal ve kognisyon üzerine etkileri daha az olan

ketiapin, klozapin, aripirazol gibi atipik antipsikotikleri tercih etmek daha akılcıdır. Ayrıca ani ölüm ve vasküler riskler için kara

kutu uyarısı bulunan bu ilaçları mümkün olan en küçük dozda ve kısa süreli kullanım tüm yayınlarda önerilmektedir.

Tablo 2. Davranışsal Varyant FTD için Uluslararası Görüşbirliği Kriterleri (19)

I. Nörodejeneratif Hastalık

Öykü ya da gözlemlerle ilerleyici davranışsal ve/veya bilişsel bozukluk gösterilmeli

II. Muhtemel davranışsal varyant FTD

Aşağıdaki davranışsal/bilişsel belirtilerden 3' ü olmalı. Bunların tek veya nadir belirtiden ziyade sürekli veya tekrarlayıcı olduğu saptanmalı

A. Erken dönemde (ilk 3 yıl) aşağıdaki dizinhibe davranışlardan 1'i olmalı

- A.1. Uyumsuz sosyal davranış
- A.2. Nezaket ve terbiye kaybı
- A.3. Dürtüsel, dikkatsiz, düşüncesiz hareketler

B. Erken dönemde aşağıdakilerden biri olmalı

- B.1. Apati
- B.2. Durgunluk

C. Erken dönemde sempati veya empati kaybından biri olmalı

- C.1. Başka bir insanın ihtiyaçları ve hislerine yanıtta bozulma
- C.2. Sosyal ilgilerde, karşılıklı ilişkilerde ve yakınlıkta bozulma

D. Erken dönemde aşağıdaki belirtilerden biri olmalı

- D.1. Basit tekrarlayıcı hareketler
- D.2. Kompleks, kompulsif veya ritüelistik davranışlar
- D.3. Stereotipik konuşma

E. Hiperorallite ve diyet değişikliklerinden biri olmalı

- E.1. Yiyecek tercihlerinde değişim
- E.2. Aşırı yeme, alkol ve sigara tüketiminde artış
- E.3. Yenmeyen nesnelere ağza alınması ya da tüketilmesi

F. Nöropsikolojik Profil: Aşağıdakilerin hepsi olmalı

- F.1. Yürütücü fonksiyonlarda bozulma
- F.2. Epizodik bellekte göreceli korunma
- F.3. Görsel uzaysal fonksiyonlarda göreceli korunma

III. Olası davranışsal varyant FTD

Aşağıdakilerden hepsi olmalı

A. Muhtemel davranışsal varyant FTD kriterleri karşılanmalı

B. Anlamlı fonksiyonel bozulma (bakıcının beyanı veya CDRS (Clinical Dementia Rating Scale) veya FAQ (Functional Activities Questionnaire) ile saptanan)

C. Görüntüleme davranışsal varyant FTD ile uyumlu bulgularla 1'i olmalı

- C.1. MR veya BT'de frontal ve/veya temporal atrofi
- C.2. PET veya SPECT'de frontal ve/veya temporal hipoperfüzyon veya hipometabolizma

IV. Kesin FTLD patolojisi ile birlikte davranışsal varyant FTD. A ve B veya C

kriterlerini karşılamalı

1. Muhtemel veya olası davranışsal varyant FTD kriterleri
2. Biopsi ya da postöortem incelemede FTLD histopatoloji bulguları
3. Patojenik mutasyonun varlığı

V. Davranışsal varyant FTD kriterlerinin dışlanması

A ve B kriterleri davranışsal varyant FTD tanısı için negatif olmalı. C kriteri muhtemel davranışsal varyant FTD için pozitif olabilir fakat olası davranışsal varyant FTD için negatif olmalı

1. Kayıp paternin diğer nondejeneratif hastalıklar veya tıbbi hastalıklar için daha uygun olması
2. Davranışsal bozuklukların bir psikiyatrik hastalık için daha uygun olması
3. Biyobelirteçlerin AH veya diğer nörodejeneratif hastalıkları göstermesi

LEWY CİSİMCİKLİ DEMANS

Lewy Cisimcikli Hastalıklar (LCH), sinükleinopatilerin en büyük grubunu oluşturan hastalıklardır. Alfa sinükleinin birikmesi sonucu ortaya çıkan Lewy cisimcikleri ve Lewy nöritleri, nöronlar ve diğer beyin hücrelerinde dejenerasyona neden olurlar. LCH, Parkinson hastalığı (PH), Parkinson hastalığı demansı (PHD) ve Lewy Cisimcikli Demansı (LCD) içerir (27). LCD'nin 65 yaş üstü ikinci en sık görülen dejeneratif demans olduğu düşünülmektedir. Bir metaanalizde tüm demansların % 0.3-24.4'nü oluşturduğu saptanmış ve yazarlar yaşlılarda yaklaşık %5 olarak hesaplamışlardır.

Kesitsel ve periyod prevalansı 0.02-63.5/1000 olarak bildirilmiştir (28).

LCD'nin en önemli klinik özellikleri; birbirine yakın zamanda ortaya çıkan kognitif bozukluk ve parkinsonizm bulguları, kognisyonda dalgalanma, erken dönemde görsel hallüsinasyonlar ve REM uyku bozukluğudur. Tanı kriterlerinde bu temel özellikler dışında destekleyici klinik özellikler ve biyobelirteçler de yer almaktadır (Tablo 3) (29). Buna göre tanı başlıklarını olası LCD, muhtemel LCD ve olası düşük LCD olarak tanımlamışlardır.

Tablo 3. Gözden Geçirilmiş Olası ve Muhtemel LCD Tanı Kriterleri (29) (19)

Temel Klinik Bulgu (TKB)	Destekleyici Klinik Bulgu (DKB)	Belirleyici Biyobelirteç (BB)	Destekleyici Biyo belirteç (DBB)
<ul style="list-style-type: none"> • Dalgalı kognisyon • Forme tekrarlayıcı görsel hallüsinasyon • REM uykü bozukluğu • ≥ 1 temel parkinsonyen bulgu (bradikinezi, istirahat tremoru, rijidite) 	<ul style="list-style-type: none"> • Antipsikotiklere duyarlılık • Postural instabilite • Düşmeler • Senkop veya diğer yanıtızlık atakları • Ağır otonomik bozukluk • Hipersomni • Hiposmi • Diğer hallüsinasyonlar • Sistemik sanrılar • Apati • Anksiyete ve depresyon 	<ul style="list-style-type: none"> • SPECT veya PET'te DaT tutulumunda azalma • Miyokardial Sintigrafide iodi-ne-MIBG tutulumunda azalma • PSG'de atonizsiz REM uyküsü 	<ul style="list-style-type: none"> • BT/MRG'de medyal temporal yapılarda göreceli korunma • SPECT/PET perfüzyon/metabolizma taramalarında oksipital aktivitede azalma ile birlikte jeneralize tutulum azlığı \pmFDG-PET'de singulat ada belirtisi • EEG'de prealfa/teta oranında periyodik dalgalanma ile birlikte posteriora belirgin yavaş dalga aktivitesi
<p>Olası LCD: ≥ 2 TKB veya 1 TKB + ≥ 1 belirleyici BB Muhtemel LCD: 1 TKB veya ≥ 1 BB LCD olasılığı : a. Klinik tabloyu tam veya kısmi olarak açıklayan SVH da dahil bir başka beyin veya fiziksel hastalığın varlığı (Mikst veya komorbid olabilir) b. Parkinsonyen görüntü tek temel TKB ise ve ileri demans düzeyinde eklendiyse</p> <p>LCD tanısı, demans Parkinsonizmden önce ya da aynı anda başlamışsa konulmalıdır PHD tanısı, iyi tanılanmış PH'na demans eklendiğinde konulmalıdır. Pratikte LBH terminolojisini kullanmak daha iyi olabilir. Araştırmalarda kesin ayırım için demans ve Parkinson başlangıcı arasında 1 yıl kuralının kullanılması önerilmektedir.</p>			

LCD tedavisinde henüz onaylanmış bir ilaç yoktur. Ancak kolineraj inhibitörlerinin hem kognisyon hem de psikiyatrik bulgular üzerine yararlı etkilerini gösteren birçok çalışma vardır. Bir sistematik gözden geçirme ve metaanalizde donepezil ve rivastigminin hem kognisyon hem de psikiyatrik bulgular üzerine yararları gösterilmiştir (30). Aynı çalışmada memantin iyi tolere edildiği ama etkisinin az olduğu bildirilmiştir. Galantamin, modafinil, levodopa, rotigotin, klozapin, duloksetin, klonazepam, ramelton, gabapentin, zonisamid, yokukansan gibi ilaçların da bazı yararlı etkileri olduğu yorumu yapılmıştır. Pirasetam, amantadin, selegilin, olanzapin, ketiapin, risperidon ve sitalopramın ise etkisiz görüldüğü rapor edilmiştir. Parkinsonizm GYA'ni bozan majör bulgularından olduğu için hastalara antiparkinson tedavi gerekmektedir. PH kadar etkili olmasa da kısmi yarar gözlenmektedir. Ancak psikotik bulguları ve ortostatik hipotansiyonu arttırma riski nedeni ile öncelikle levodopa tercih edilmeli ve küçük dozda başlanıp çok yavaş titre edilmeli ve yüksek dozlara mümkün mertebe çikilmamalıdır.

GERİ DÖNÜŞLÜ DEMANSLAR

Alta yatan neden tedavi edildiğinde kognitif bozukluğun tam ya da kısmi olarak düzeldiği ve progresyonun engellendiği demanslar bu gruba girmektedir. Geri dönüşlü demansların prevalansı coğrafi bölgeye, kültürlere, sosyoekonomik duruma göre değişmektedir. Tablo 1'de gösterilen demans nedenlerinden metabolik-endokrin, enfeksiyöz, enflamatuvar, toksik, kafa içi yer kaplayan oluşumlar, normal basınçlı hidrosefali (NBH) geri dönüşlü demans grubuna girmektedir. Burada bu grubun ortak özelliklerinden bahsedilecek, her birinin detayına girilmeyecektir. Sadece gittikçe prevalansı ve önemi artması nedeni ile kısaca otoimmün ensefalitlerden ve NBH'dan bahsedilecektir.

Her demans ön tanılı hastaya tüm etyolojilere yönelik geniş tetkik panelinin yapılması maliyet açısından etkin ve rasyonel de-

ğildir. Ama geri dönüşlü demansları ayırtmak de prognoz açısından çok önemlidir. Bu nedenle bu alt grubu öngörmeye yönelik bazı özellikler belirlenmiştir. Bunlar; öykü, muayene ve tetkiklerdeki atipik bulgular ve " kırmızı bayrak" olarak ifade edilmekte- dir (31). Bunlar;

- Bilişsel fonksiyonlarda hızlı ve açıklanamayan bozulma
- Beklenenden daha genç yaşta başlangıç
- Belirgin dalgalanmalar
- Akut veya kronik yüksek riskli maruziyetler (ilaç, alkol vb.)
- Geçmişte veya halihazırda yüksek riskli davranışlar (madde kullanımı, cinsel sapmalar vb) öyküsü
- Nörolojik muayenede açıklanamayan veya beklenmeyen bulgular
- Klinik öykü ile uyumsuz olan nörokognitif test performansı

OTOİMMÜN ENSEFALİTLER

Otoimmün Ensefalitler (OE), otoimmün mekanizmalarla ortaya çıkan beyin inflamatuvar hastalığıdır. Prevalansı yaklaşık 13.7/100.000'dir (32). OE'de temel patoloji, nöronal hücre yüzeyi antijenlerine (sinaptik, iyon kanalları ve diğer yüzey antijenleri) ve intranöronal antijenlere karşı otoantikörlerin oluşmasıdır. Paraneoplastik veya nonparaneoplastik olabilir. Paraneoplastik olanlar genelde intranöronal antijenlere karşı, nonparaneoplastik olanlar ise yüzey antijenlerine karşı antikörler sonucu gelişirler.

Klinik-Tanı: Klinik tablo, patolojiden sorumlu antikörlere ve etkilenen anatomik bölgeye göre değişmekle birlikte genel olarak kişilik değişiklikleri, psikiyatrik belirtiler, bilişsel bozukluklar, nöbetler, hareket bozuklukları ve otonomik bozuklukları içerir. OE'lerin anatomik tutulum, klinik ve antikör özelliklerine göre sınıflandırmaları Tablo 4'de yer almaktadır (33).

Tablo 4. Otoimmün Ensefalitlerin Anatomik-Klinik-Antikor İlişkileri (33)

Otoimmün ensefalitin anatomik sınıflaması	İlişkili olduğu klinik sendrom	İlişkili olası antikorlar
Limbik ensefalit	Kognitif tutulum Psikiyatrik etkilenme Epileptik nöbetler	Hu, CRMP5/CV2, Ma2, NMDAR, AMPAR, LGI1, CASPR2, GAD65, GABABR, DPPX, mGluR5, AK5, Neurexin-3a antikorları
Kortikal/subkortikal ensefalit	Kognitif tutulum Nöbetler	PCA-2 (MAP1b), NMDAR, GABA A/B R, DPPX, MOG antikorları
Striatal ensefalit	Hareket bozukluğu	CRMP5/CV2, DR2, NMDAR, LGI1, PD10A antikorları
Diensefalik ensefalit	Otonomik bozukluk Uyku bozuklukları	Ma 1-2, IgLON5, DPPX, AQP4 antikorları
Beyin sapı ensefaliti	Kognitif etkilenme Hareket bozuklukları Kranıbulber tutulum	Ri, Ma 1-2, KLHL11, IgLON5, DPPX, AQP4, MOG, GQ1b antikorları
Serebellit ya da serebellar dejenerasyon	Ataksi	Hu, Ri, Yo, Tr, CASPR2, KLHL11, NIF, mGluR1, GAD65, VGCC antikorları
Meningoensefalit	Kognitif etkilenme Nöbetler Meningeal bulgular	GFAP antikoruna veya seronegatif OE
Ensefalomiyelit	Hareket bozukluğu (PERM ve SPS dahil) Spinal bulgular Optikospinal bulgular	GAD65, amphiphysin, glycine reseptör, PCA-2 (MAP1B), GABA A/B R, DPPX, CRMP5/CV2, AQP4, MOG antikorları
Olası İlişkili Periferik Sendromlar		
Nöropati/ nöronopati	Ataksi Sensorimotor bulgular	Hu, PCA-2 (MAP1B), CRMP5, Amphiphysin, CASPR2, CASPR1, CONTACTIN1, NIF155 antikorlar
Otonomik nöropati/ganglionopati	Otonomik bulgular	Hu, CRMP5, anti-ganglionic AChR antikorlar
Nöromusküler kavşak disfonksiyonu	Miyasteni kliniği	VGCC, AchR antikorları
Miyopati	Motor sistem etkilenmesi	Striasyonel antikorlar
<p>AChR: Asetil kolin reseptörü; AK5: Adenilat kinaz 5; AMPAR: α-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolepropionik asit reseptörü; AQP4: aquaporin-4; CASPR: Contactin-associated protein-like; CRMP5: Collapsin response mediator protein 5; DPPX: Dipeptidyl-peptidase-like protein 6; GABAR: Gamma-Amino butirik asit reseptörü; GFAP: glial fibriler asidik protein; GQ1b: ganglioside Q1B antikoruna; IgLON5: immunoglobulin-like hücre adezyon molekülü 5; KLHL11: Kelch-like protein 11; LGI1: Leucine-rich glioma inactivated; mGluR1: Metabotropik glutamate reseptörü 1; MOG: Miyelin oligodendrosit glikoprotein; NIF: Nöronal intermediate filament; NMDAR: N-Metil D-Aspartate Reseptörü; PCA2: Purkinje Hücreleri Sitoplazmik Antikoru Tip 2; PERM: Progressive encephalomyelitis with rigidity and myoclonus; SPS: stiff person sendromu; VGCC: voltaj kapılı kalsiyum kanalı</p>		

Klinik özellikleri ile OE ön tanısı olan hastada rutin tetkikler dışında bu hastalığa yönelik tetkikler gecikmeden yapılmalıdır. OE tanısında MRG, EEG, serum ve BOS'da otoantikorlar öne çıkan tetkiklerdir. OE Birliği Klinisyen Network grubunun 2021'de yayınladıkları önerilerde 1.basamakta MRG ve EEG, 2.basamakta otoantikorları da içerecek şekilde serum ve BOS tetkikleri, 3.basamakta da kanser taraması önerilmektedir (34). MRG negatifse ve henüz tanı konulamıyorsa PET ve gerekirse beyin biyopsisi de tanı algoritmi arasına konulmuştur. Kanser taraması için önce akciğer, batin ve pelvis BT sonra sırası ile mamografi/meme MRG, pelvik ve testiküler USG ve bunlar negatifse tüm vücut PET önerilmektedir.

MRG'de en sık medial temporal loblarda limbik tutuluş ile ilgili patoloji görülmekle birlikte kortikal, subkortikal, serebellar, beyinsapı, diensefalon yerleşimli fokal ya da multifokal patolojiler görülebilir (33). Bazen normal de olabilir. EEG'de yavaşlama, epileptik aktivite, PLED ve delta brush görülebilir. Serumda otoantikorların hepsine ya da öncelikli düşünülenlere bakılması gerekir. AntiNMDAR ve antiGFAP gibi antikorların BOS'da bakılması daha

duyarlıdır. En sık birlikte olan neoplazmlar, küçük hücreli akciğer Ca, timoma, meme Ca, over teratomu veya Ca, testis teratomu veya seminomu, nöroblastom ve lenfomadır (35). Malignite taraması negatif çıksa bile 3-6 ay sonra tekrarı önerilmektedir.

OE'in tedavisinde kortikosteroidler, intravenöz immünoglobulin, plazma değişimi, rituksimab ve siklofosfamid gibi tedaviler kullanılmaktadır (33). Antikor negatifse veya sonucu hemen çıkamayacaksa klinik olarak OE tanısı alan ya da şüphesi olan hastalara bir an önce tedaviye başlamak gerekir. Kanser tespit edilirse kansere yönelik tedavi eklenmelidir.

NORMAL BASINÇLI HİDROSEFALI

İlk tanımlayanlara itafen Hakim-Adams Sendromu olarak da bilinen NBH, BOS açılış basıncının normal olduğu, ilerleyici yürüme bozukluğu, bilişsel bozukluk ve idrar inkontinansı klasik üçlü klinik tablo ile giden komminikan hidrocefaliyi ifade eder. BOS basıncı her zaman normal olmadığı için "kronik hidrocefali" ya da "İdiopatik Yetişkin Hidrocefali Sendromu" terminolojilerini öne-

renler de vardır. Şant tedavisinden tüm hastalar beklenen oranda yararlanmasa da potansiyel geri dönüşlü demans grubu olarak kabul edilmektedir.

Bir sistematik gözden geçirmede NBH prevalansı 50-59 yaş grubunda 3.3/100.000, \geq 80 yaş grubunda ise 5.9/100.000 olarak bildirilmiştir (36).

NBH, idiopatik (iNBH) ve sekonder (sNBH) olmak üzere iki alt gruba ayrılmaktadır. Sekonder olanlar SAK, menenjit, intraserebral kanama, beyin tümörü ve kafa travması gibi nedenlerle ortaya çıkan grubu temsil eder (37-39). NBH daha çok 60 yaş üstü görülürken, sNBH herhangi bir yaşta görülebilir. Her ikisi de kadın ve erkeklerde eşit oranda görülür.

NBH genellikle yavaş, geniş adımlı, manyetik yürüyüş şeklindeki yürüme bozukluğu ile başlar ve daha sonra demans ve idrar inkontinansı tabloya eklenir. Başlangıçta yürüyüş bozukluğu ile birlikte genellikle sık düşmeler de genellikle bildirilir. Bilişsel bozukluk daha çok frontal ve subkortikal patterndedir.

NBH tedavisi şant olduğu ve şant komplikasyonları da yüksek olduğu için doğru tanı önem kazanmaktadır. Ancak tanı konusunda bir görüş birliği sağlandığını söylemek zordur. Tablo 5'de

uluslararası NBH tanı kriterleri yer almaktadır(40,41). Bu kriterler dışında frontal hornlarda yuvarlaklaşma, orta hatta yüksek konveksitedeki BOS mesafesinin silvian fissüre kıyasla daralması gibi radyolojik özellikler de tanıyı destekler. Ayrıca hem tanıyı teyit etmek hem de hastanın şanttan yararlanımını öngörmek açısından boşaltıcı LP veya eksternal lomber drenaj önerilmekte ve pratikte yapılmaktadır. Bunun için BOS boşaltmadan önce belli bir mesafeyi yürüme zamanı ve adım sayısı, yürümenin kalitesini skorlayan yürüme ölçüğü (42) ve kognitif testlerin yapılması uygundur. Video çekimi de önerilmektedir. Boşaltıcı lomber ponksiyon ile yaklaşık 50 cc BOS boşaltıldıktan 2-4 saat sonra bu ölçümler ve video tekrarlanır. Belirgin yarar gören hastalar şanta gönderilir. Bazen düzleme birkaç gün gecikebilir. Bu nedenle yanıt alınamayanları birkaç gün sonra bir kez daha değerlendirmekte yarar vardır. Lomber drenajda ise geçici olarak yerleştirilen katater ile 3 gün boyunca 5-10 ml/saat BOS drene edilir. Ancak bu yöntemin enfeksiyon, subdural hematoma gibi komplikasyonlara neden olma riski daha yüksektir ve pratikte daha az uygulanmaktadır.

Tablo 5. Uluslararası NBH tanı kriterleri (40,41)

1. Evans indeksinin >0.3 'den büyük olması ile gösterilen ventriküler genişleme
2. BOS akımında makroskopik obstrüksiyonun olmaması
3. Destekleyici bulgulardan en az birinin olması
 - a. Hipokampüs atrofisine bağlı olmayan lateral ventrikül temporal hornlarında genişleme
 - b. Kallosal açının $\geq 40^\circ$ olması
 - c. BT veya MRG'de mikrovasküler iskemik değişikliklere veya demiyelinizasyona bağlı olmayan periventriküler sinyal değişikliklerinin olması
 - d. Akudakt kanal veya 4. Ventrikülde sinyal void görüntü

Tedavide ventriküloperitoneal veya ventriküloatrial şant uygulanmaktadır. Basıncı programlayan şantlar daha çok tercih edilmektedir. Bir sistematik gözden geçirmede şanttan sonra 3 yıl devam eden yararlanma oranının yıllar ilerledikçe arttığı ve 2006'da %73'e ulaştığı bildirilmiştir (43). İntrakranial enfeksiyon, subdural kanama, peritonit, aşırı drenaj, tıkanma gibi komplikasyonları olabilir. Cerrehi için uygun olmayan veya şant takılmasını istemeyen hastalara 125-500 mg/gün asetazolamid verilebilir (44).

SONUÇ

Geri dönüşlü demansların tedavi şansı olması, tedavisi olmayan dejeneratif demansların ise erkenden ileriye dönük planlamalarının yapılması ve semptomatik tedavi ile hem hasta hem de bakımının yaşam kalitesinin artırılması için, tüm dünya için, sağlık, ekonomik ve sosyal yükü ile büyük bir sorun haline gelen demansın erken tanısı ve ayırıcı tanısı çok önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Hachinski VC, Bowler JV. Vascular dementia. *Neurology* 1993;43:2159-60.
2. Hachinski V, Iadecola C, Petersen RC, et al. National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Canadian Stroke Network vascular cognitive impairment harmonization standards *Stroke*. 2006;37:2220-2241.
3. American psychiatric Association. Diagnostic and statistical Manual of Mental Disorders (DsM-5). 5th ed. Washington, DC: American psychiatric Association; 2013.
4. Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare profes-

sionals from the American Heart Association/ American stroke Association. *Stroke*. 2011;42:2672-713.

5. Cao Q, Tan CC, Xu W, et al. The Prevalence of Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Alzheimer's Disease*, 2020;73:1157-1166.
6. Skrobot OA, Black SE, Chen C, et al. Progress toward standardized diagnosis of vascular cognitive impairment: guidelines from the Vascular Impairment of Cognition Classification Consensus Study. *Alzheimers Dement* 2018;14:280-292.
7. Yoni C.P, Leeuwis AE, Exalto LG, et al. Neuropsychiatric Symptoms as Predictor of Poor Clinical Outcome in Patients With Vascular Cognitive Impairment. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*. 2022;30:813-824
8. Bir SC, Khan MW, Javalkar V, Toledo EG, Kelley RE. Emerging Concepts in Vascular Dementia: A Review. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 2021; 30(8): 105864
9. Kim JO, Lee SJ, Pyo J-S. Effect of acetylcholine inhibitors on post-stroke cognitive impairment and vascular dementia. A meta-analysis. *PLoS One* 2020; <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0227820>
10. Orgogozo JM, Rigaud AS, Stöfler A, Möbius HI, Forette F. Efficacy and safety of memantine in patients with mild to moderate vascular dementia: a randomized, placebo-controlled trial (MMM 300). *Stroke*. 2002;33:1834-9.
11. Wilcock G, Möbius HI, Stöfler A; MMM 500 group. A double-blind, placebo-controlled multicentre study of memantine in mild to moderate vascular dementia (MMM500). *Int Clin psychopharmacol*. 2002;17:297-305.
12. Hogan DB, Jetté N, Fiest KM et al. The prevalence and incidence of frontotemporal dementia: A systematic review. *The Canadian Journal of Neurological Sciences* 2016; 43(Suppl S1): 96-109. <https://doi.org/10.1017/cjn.2016.25>

13. Wood EM, Falcone D, Suh E, et al. Development and validation of pedigree classification criteria for frontotemporal lobar degeneration. *JAMA Neurol* 2013;70:1411-17.
14. Rohrer JD, Guerreiro R, Vandrovicova J, et al. The heritability and genetics of frontotemporal lobar degeneration. *Neurology* 2009;73:1451-56.
15. Hofmann JW, William W. Seeley, Eric J. Huang. RNA Binding Proteins and the Pathogenesis of Frontotemporal Lobar Degeneration. *Annu Rev Pathol.* 2019;24:469-495. doi:10.1146/annurev-pathmechdis-012418-012955
16. Greaves CV, Rohrer JD. An update on genetic frontotemporal dementia. *Journal of Neurology* 2019;266:2075-2086 <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09363-4>
17. Balachandran S, Matlock EL, Conroy ML, Lane CE. Behavioral Variant Frontotemporal Dementia: Diagnosis and Treatment Interventions. *Current Geriatrics Reports* 2021; 10:101-107
18. Coyle-Gilchrist ITS, Dick KM, Patterson K, et al. Prevalence, characteristics, and survival of frontotemporal lobar degeneration syndromes. *Neurology*, 2016;86 (18) ARTICLEOPEN ACCESS, DOI: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002638>
19. Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain* 2011;134; 2456-2477. doi:10.1093/brain/awr179
20. Meeter LH, Kaat LD, Rohrer JD, van Swieten JC. Imaging and fluid biomarkers in frontotemporal dementia. *Nat Rev Neurol* 2017;13:406-419
21. Mesulam MM. Slowly progressive aphasia without generalized dementia. *Annals of Neurology* 1982;11:592-8
22. Gorno-Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S, et al. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology* 2011;76:1006-14.
23. Gorno-Tempini ML, Dronkers NF, Rankin KP, et al. Cognition and anatomy in three variants of primary progressive aphasia. *Ann Neurol* 2004;55:335-46.
24. Ulugut H , Dijkstra AA , Scarioni M, et al. Right temporal variant frontotemporal dementia is pathologically heterogeneous: a case-series and a systematic review. . *Acta neuropathol commun* 2021; 9:131 <https://doi.org/10.1186/s40478-021-01229-z>
25. Hernández I, Fernández MV , Tàrraga L , Boada M , Ruiz A. Frontotemporal Lobar Degeneration (FTLD). Review and Update for Clinical Neurologists. *Current Alzheimer Research*, 2018;15:1-24.
26. Trieu C, Gossink F, Stek ML, Scheltens P, Pijnenburg YAL, Dols A. Effectiveness of Pharmacological Interventions for Symptoms of Behavioral Variant Frontotemporal Dementia: A Systematic Review. *Cogn Behav Neurol* 2020 Mar;33:1-15.doi: 10.1097/WNN.0000000000000217.
27. Jellinger KA. Neuropathological spectrum of synucleinopathies. Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society. 2003;18(Suppl 6):2-12.
28. Hogan DB , Fiest KM, Roberts JI, et al, The Prevalence and Incidence of Dementia with Lewy Bodies: a Systematic Review. *Can J Neurol Sci* 2016;43(Suppl 1):S83-95. doi: 10.1017/cjn.2016.2.
29. McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology*. 2017;89:88-100.
30. Stinton C, McKeith I, Taylor JP, et al. Pharmacological Management of Lewy Body Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Psychiatry* 2015 ;172:731-42. Epub 2015 Jun 18.
31. Day GS. Reversible Dementias. *Continuum (Minneapolis Minn)*. 2019;25:234-53.
32. Dubey D, Pittock S, Kelly CR, et al. Autoimmune encephalitis epidemiology and a comparison to infectious encephalitis. *Ann Neurol*. 2018;83:166-77.
33. Graus F, Titulaer M, Balu R, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol*. 2016;15:391-404.
34. Abboud H, Probasco J, Irani S, et al. Autoimmune encephalitis alliance clinicians Network. Autoimmune encephalitis: Proposed best practice recommendations for diagnosis and acute management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2021;92:757-68
35. Titulaer MJ, Soffietti R, Dalmau J, et al. European Federation of Neurological Societies. Screening for tumours in paraneoplastic syndromes: Report of an EFNS task force. *Eur J Neurol*. 2011;18:19-e3.
36. Zaccaria V, Bacigalupo I, Gervasi G, et al. A systematic review on the epidemiology of normal pressure hydrocephalus. *Acta Neurol Scand*. 2020;141:101-114.
37. Adams RD, Fisher CM, Hakim S, Ojemann RG, Sweet WH. Symptomatic occult hydrocephalus with "normal" cerebrospinal-fluid pressure. A treatable syndrome. *N Engl J Med*. 1965;273:117-26.
38. Bradley WG. Normal pressure hydrocephalus: new concepts on etiology and diagnosis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2000;21:1586-90.
39. Oliveira LM, Nitrini R, Román GC. Normal-pressure hydrocephalus: A critical review. *Dement Neuropsychol*. 2019;13:133-143. doi: 10.1590/1980-57642018dn13-020001.
40. Marmarou A, Bergsneider M, Klinge P, Relkin N, Black PM. The value of supplemental prognostic tests for the preoperative assessment of idiopathic normal-pressure hydrocephalus: INPH Guidelines, part III. *Neurosurgery*. 2005;57:S17-S28.
41. Damasceno BP. Neuroimaging in normal pressure hydrocephalus. *Dement Neuropsychol*. 2015;9:350-5.
42. Boon A, Tans JT, Delwel EJ, et al. Dutch normal-pressure hydrocephalus study: baseline characteristics with emphasis on clinical findings. *Eur J Neurol* 1997;4:39-47.
43. Toma AK, Papadopoulos MC, Stapleton S, Kitchen ND, Watkins LD. Systematic review of the outcome of shunt surgery in idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Acta Neurochir (Wien)*. 2013;155(10):1977. Epub 2013 Aug 23.
44. Alperin N, Ollivier CJ, Bagci AM, et al. Low-dose acetazolamide reverses periventricular white matter hyperintensities in iNPH. *Neurology*. 2014;82:1347-51



Bilinç Bozuklukları

Prof. Dr. Levent Güngör

Koma "çevreyi ve iç durumu algılama, uyarılara yanıt verme yetisinin kaybolduğu tıbbi durum" olarak tanımlanır. İç durumun farkında olmak ile kastedilen iç organlardan gelen duyumları hissetmek, kişinin istekleri, hisleri, emosyonları ve iletişim çabasıdır. Bilinçliliğin iki komponenti vardır, uyanıklık ve farkında olma. Uyanıklığı beyin sapında asenden retiküler aktive edici sistem sağlar, çevrenin ve iç durumun farkında olma tüm serebral korteksin görevidir.

Komanın fizyopatolojisi: Retiküler sistem beyin sapında, pek çok inen ve çıkan yol ve özelleşmiş beyin bölgesiyle bağlantısı olan, anatomik bir yapıdan ziyade bir fonksiyonel entegrasyondur. Bunun yukarı çıkan parçasının aktivatör lifleri uyanıklığı sağlar (Asenden Retiküler Aktive edici Sistem - ARAS). ARAS glutamat, asetil kolin, aminler ve hipokretin gibi nörotransmitterler kullanır. ARAS'dan talamusa giden lifler ve bunların devamı niteliğindeki çok sayıda talamokortikal projeksiyon kortekse yaygın olarak dağılır ve uyanıklık sırasında serebral kortikal aktivasyonu sağlar. ARAS'ın ekstratalamik bağlantılarından birisi bazal önbeine gider, buradan kalkan bazokortikal lifler de uyanıklıkta önemlidir. Uyanıklığı sağlayan tüm bu nöronlar asetil kolin, noradrenalin, histamin ve dopamin kullanırlar. Uyanık kalmayı sağlayan aminojik nöronlar, locus ceruleus'taki noradrenerjik, beyin sapındaki dorsal raphe çekirdeğindeki serotoninerjik nöronlar, hipotalamusun tuberomamiller çekirdeğindeki histaminjerik nöronları içerir. Muhtemelen ventral tegmental alan, substantia nigra ve ventral periakvaduktal alandaki dopaminjerik nöronlar da uyanıklıkta rol alır. Hipokretin 1, hipokretin 2, oreksin A ve oreksin B'nin farklı aşamalarında yer aldığı hipokretin sistemi tuberomamiller histaminjerik, locus ceruleus noradrenerjik ve orta raphe serotoninerjik nöronları aktive ederek uyanık kalmanın sürdürülmesinde rol alır (1,2).

Santral sinir sisteminde beyin sapındaki ARAS'ı veya talamik ve kortikal bağlantılarını etkileyen yapısal, destrüktif, sistemik veya metabolik bir bozukluk uyanıklığın kaybına, yani letarji, stupor veya komaya; korteksi diffüz olarak etkileyen yapısal veya metabolik bir bozukluk farkındalığın kaybına, yani konfüzyon veya deliryuma yol açacaktır. Global olarak serebral kan akımı $20-25 \text{ ml} \cdot 100\text{gr}^{-1} \cdot \text{dk}^{-1}$, oksijen tüketimi $2 \text{ ml} \cdot 100\text{gr}^{-1} \cdot \text{dk}^{-1}$, kan pH'sı 7.0 altına düştüğünde bilinç kaybı başlar. Vücut ısısı 41°C üzerinde ve 30°C altında bilinç kapanır. Hepatik komada kandaki amonyak düzeyi 5-6 katına çıktığında bilinç etkilenir. Böbrek yetmezliğinde, diyalizle atılabilen küçük molekül ağırlıklı üremik toksinler bilinci bozar. Pulmoner sorunlarda bilinci asil etkileyen yüksek pCO_2 'dir. Serum sodyum düzeyi 120 altına inmedikçe koma gelişmez. Hiponatremide bilinç değişikliği olmasının nedeni nöronların sodyum içeriğinin azalması nedeniyle su tutması ve potasyumu hücre dışına atmasıdır. Metil alkol ve etilen glikol entoksikasyonlarında görülen bilinç kaybının nedeni asidozdu. Opiatlar, antidepresanlar, anestezipler, fenitoin ve etil alkol nöronlar üzerindeki spesifik reseptörlerine bağlanarak toksik global nöronal etki gösterirler. Uzun süren epileptik nöbetlerden sonra, tüm kortekse ve diensefalik yapılara doğru yayılan elektriksel deşarjların, nöronlarda geçici bir uyarımsızlığa yol açtığı düşünülmektedir. Kapalı kafa travmasından sonra 1-2 saniye içinde kafa içi basınç $10-70$ katına çıkar. Beyin çok ani bir akselerasyon deselerasyon yaşar. Beyin sapı nispeten daha az hareketlidir, travmanın ve beyin sapının hareketi torkuna bağlı olarak, kitlesi ve etrafını saran yapılar nedeniyle üst

beyin sapı ve beyin arasında nöron aksion yırtılmaları olur. ARAS'ın üst merkezlerle bağlantısı kesilince hasta komaya girer (1,3).

Semiyoloji: Alert olmaktan komaya kadar değişen bir spektrumda bilinç etkilenmesi olabilir. *Alert* kişi normal uyanıklık halini sürdürür, kendisinin ve çevresinin farkındadır. Her türlü iletişimi gerçekleştirir ve tüm uyarılara mantıklı ve uygun yanıt verebilir. *Konfüzyonda* serebral korteksi global olarak etkileyen bir süreç vardır. Konfüzyondaki hasta uyanıklığı sürdürülebilir, ARAS ve bağlantıları etkilenmemiştir. Alışıldık hızda düşünme ve iletişim bozulmuştur, konuşma açık değildir. Değişik derecede dikkat kaybı ve dezoryantasyon vardır. Duyusal algı azalmış, sislenmiştir. Uyarılara, sorulara yanıt değişik derecelerde bozulmuştur. *Deliryum* ise "ajite konfüzyon" olarak da isimlendirilen benzer klinik durumdur. Odaklanma ve dikkati sürdürme bozuktur. Bilinçte sislenme, çevrenin farkında olamama söz konusudur. Uygunsuz konuşma, dezoryantasyon, hafıza kaybı olabilir. İllüzyon veya halüsinasyon gibi algı bozuklukları eşlik edebilir. Tablo saatler-günler içinde gelişir, dalgalıdır. Öykü, muayene ve laboratuvar bulguları, sistemik bir tıbbi durumun sonucunu olduğunu gösterir. Uyku uyanıklık siklusu bozulur. Psikomotor aktivite genelde artmış veya azalmıştır. Davranışsal, emosyonel bozukluklar vardır. Ajitasyon ve anksiyöz görünüm sıktır.

Letarji (somnolans) uyanıklığın bir dış uyaran olmadan sürdürülemediği klinik tabloyu tanımlar. Hasta sadece sözlü ya da ağırlı uyarı ile uyanır. Mental içerik, konuşma ve fiziksel aktivite bozulmuştur. Minimal bir iletişim kurabilir, hatta uygun mantıklı yanıtlar da verebilir. Hasta uyandığında dikkati azalmış, konfüzendir, algı bozuktur. Eksternal uyaran kalktığında yeniden uyumaya başlar.

Stupor hastanın sadece şiddetli eksternal ağırlı uyarı ile göz açabildiği durumdur. Uyarı kesildiğinde yeniden uyumaya başlar. Sözlü isteklere yanıt ya kaybolmuştur ya da uygunsuz veya çok yavaştır. İnleme, bağırma şeklinde bir kaç ses, hece çıkarabilir. Vücut bölümlerinin kontrolü bozulmuştur. Huzursuz ve stereotipik motor aktivite olabilir.

Koma ise internal ihtiyaçlar veya eksternal uyarı ile hastanın hiçbir şekilde uyandırılmadığı klinik durumu tarif eder. Ne sesli ne de ağırlı uyarı ile hasta gözlerini açmaz, ses çıkarmaz, iletişime geçemez. *Derin komada* korneal, pupiller, farengal yanıtlar yoktur, tendon refleksleri alınmaz, plantar yanıt kayıptır, ekstremitelerde kaslarında tonus kaybolmuştur. *Semikoma veya obdundasyon* ise bu refleks yanıtlardan bir ya da birkaçının korunduğu durumlar için kullanılır (1,2).

Komayı taklit eden durumlar: Hastanın bilincinin tam kapalı olmadığı, çevresi ve iç durumu aslında algılayabildiği ancak tepki gösteremediği, bu nedenle komayla karışabilecek tıbbi durumların gerçek komadan ayrılması gerekir.

İçe kilitleme (locked-in) sendromu: Hastanın kortikal fonksiyonları tamamen normaldir, istemli çalışan tüm kasların paralizisine yol açacak bir patoloji vardır. Klasik olarak baziller arter oklüzyonu sonucunda ventral pons (basis pontis) hasarı olduğunda ortaya çıkar. Uyanıklıktan sorumlu asenden nöronal sistemlerin ve somatosensoryel yolların sağlam kaldığı, kortikospinal, kortikopontin ve kortikobulber yolların iki taraflı hasarı durumunda orta-

ya çıkar. Tüm ekstremitelerde motor yanıtları ve konuşma yokken vertikal göz hareketlerinin veya göz kapamanın korunmuş olmasıyla ayırt edilebilir. Guillain Barre Sendromu gibi ağır motor polinöropati, pontin miyelinozis, beyin sapı tümörleri, nöromusküler ajanlarla zehirlenme, miyastenik kriz ve periyodik paraliziler de içe kilitlenme sendromuna yol açabilir.

Akinetik mutizm: Hasta hareketsiz ve içe kapanmıştır. Primer motor ve duyuşsal yolların korunduğu frontal lobların ön bölümlerinin bilateral lezyonlarında ortaya çıkar. Hasta dış uyarılara tepkisizdir, belirgin net bir konuşma ve uygun belirgin bir motor yanıt yoktur. Çevresindekilerin bir seviyede farkındadır, ama abuliyet mevcuttur, uygun sürede tepki veremez. Kısık ses çıkarabilir, bazı küçük ekstremitelerde hareketleri, bazen anlamlı gelen bakışlar yakalanabilir. Aslında tam bir bilinç kaybı yoktur. Hasta çoğunlukla uyandırılır.

Kataton: Daha çok psikiyatrik hastalıklarda görülür. Hasta tüm dış uyarılara tepkisizdir. Pupiller anomali, refleks kaybı yoktur, okulosefalik refleks alınır. Yapısal bir beyin lezyonu yoktur. Hasta muma benzer bir ekstremitelerde fleksibilitesinde getirilen pozisyonda kalır. Epileptik nöbetlerle karıştırılabilecek tuhaf tavırlar, anlamsız ifadeler ve tekrarlayan hareketler olabilir. EEG'de stimulyonla atenuye olan normal posterior alfa aktivitesi görülür (1,2).

Komalı Hastaya Yaklaşım: Bilinç kaybı/değişikliği olan hastada hayatı tehdit eden acil bir durum vardır. Komada bir hasta ile karşılaşıldığı ilk yapılması gereken kan basıncı ve kalp ritmi gibi hemodinamik parametreler ve oksijenizasyonun kontrol edilip bozukluk varsa düzeltilmesidir. Periferik damar yolu açılır, sıvı replasmanı başlanır, nazal kanülle oksijen desteği başlanır. Gerekirse nazaogastrik sonda ve idrar sondası takılır. Bilinç bozukluğuna yol açan geriye dönüşümlü bir nedense hızla bulunup ortadan kaldırılması gerekir, aksi takdirde kalıcı serebral hasar ortaya çıkabilir. Hasta hemodinamik ve solunumsal yönden stabilize edildikten sonra bilinç kaybının nedeninin tespit edilmesine odaklanılmaldır. Ayrıntılı bir öykü, sistem sorgusu ve özgeçmiş alındıktan sonra yapılan eksiksiz sistemik ve nörolojik muayene ön-tanıyı büyük oranda ortaya çıkarır.

Komadaki hastadan iyi bir öykü alınmanın iki yolu vardır. Birincisi eksiksiz bir koma etyolojisi listesine sahip olmak (Tablo 1), ikincisi de bu listedeki tüm hastalıkların yol açacağı klinik semptom ve bulguları biliyor olmak. Çalışılan merkezin düzeyine göre değişmekle birlikte bilinç kaybıyla başvuran hastaların yaklaşık 2/3'ünde sistemik metabolik bir neden 1/3'ünde intrakranial bir patoloji tespit edilir. Nörolojik muayenede fokal bir nörolojik defisit tespit edilirse yapısal bir intrakranial patolojinin komaya yol açtığı düşünülür. Metabolik bozukluklar ile bazı intrakranial patolojilerde fokal nörolojik bulgu olmadan koma vardır (4).

Komadaki hastanın sistemik muayenesi: Öykü alınırken diğer taraftan hastanın iletişim bilgileri kaydedilmeli, elektronik kayıtlar-

dan (e-nabız) hastanın kullandığı ilaçlar, son yapılan laboratuvar tetkikleri ve hastane yatış kayıtları incelenmelidir. Çok hızlı bir şekilde vücut ısısı, nabız, kan basıncı, solunum sayısı ölçülür. Bilinç değişikliği ile birlikte ateş yüksekliği varsa ilk akla gelmesi gereken menenjit, ensefalit gibi santral sinir sistemi enfeksiyonları ve sepsistir. Masif hipoksi yaratacak ağır pnömoniler özellikle dejeneratif beyin hastalığı olan yaşlı bireylerde ağır bilinç kayıplarına neden olabilir. Öte yandan, yaşlı, immünsupresif, hipotiroidili, böbrek yetmezlikli hastalarda enfeksiyon olsa bile ateşin yükselmeyebileceği unutulmamalıdır. Kan transfüzyonlarından sonra, sıcak çarpması, neoplastik ateş ve malign hipertermide de bilinç değişikliğine ateş eşlik edebilir. Komadaki bir hastada ateş yüksekliğinin hemen santral ateş olarak değerlendirilmemesi gerekir. Santral ateş çok sık olmayan tıbbi bir durumdur. Özellikle intrakranial hemorajilerden sonra görülür. Talamus ve hipotalamusu etkileyen tüm yapısal intrakranial patolojilere eşlik edebilir (1-5).

Çoğunlukla ateş 40 C° civarında ve çok yüksektir. Bilinç kaybı olan hasta hipotermik ise alkol entoksikasyonu, barbitürat zehirlenmesi, masif periferik dolaşım bozukluğu ve donmalar akla gelmelidir. Miksödem koması ve ağır tuberküloz menenjitte de hipotermi olabilir.

Ortalama kan basıncının 60 mmHg'ya düşmesi serebral perfüzyonu etkiler. Bilinç kaybı olan hastanın kan basıncı 90/70 mmHg altındaysa ağır hipoksi, sepsis, şok, miyokard enfarktüsü ve masif pulmoner emboli düşünülmalıdır. Ağır kan kayıpları, kalp tamponadı, aort diseksiyonu da ağır hipotansiyona yol açabilir. Alkol ve morfin entoksikasyonlarında, Addison krizinde, Wernicke ensefalopatisinde de hasta hipotansiftir. Medulla oblongata lezyonları da vazopresör merkezlerin hasarına yol açarak hipotansiyona neden olabilir. Komadaki hastanın kan basıncı 200/100 mmHg üzerindeyse hemorajik ya da iskemik beyin damar hastalığı, hipertansif ensefalopati veya kafa içi basınç artışı sendromu vardır.

Komaya taşikardi eşlik ediyorsa enfeksiyon ya da sepsis, hipoksi, pulmoner emboli veya asidoz akla getirilmelidir. Tirotoksikoz, kan kayıpları ve anemi de taşikardiye yol açar. Epileptik nöbet esnasında da nabızın %150 oranında artacağı unutulmamalıdır. Bilinci kapalı hastada nabız bradikardik ise sepsisin, hipoksinin ya da asidozun ağırlaştırdığı olduğu düşünülmalıdır. Entoksasyonlarda da nabız düşer. Özellikle sağ koroner arterin tıkanıldığı posterior miyokard enfarktüsleri bradikardi ile gider. Kafa içi basınç artışında nabız basıncında yükselmeye birlikte bradikardi klasik bir bulgudur. Kocher-Cushing refleksi, intrakranial basınç artışında ortaya çıkan hipertansiyon, bradikardi ve düzensiz solunum üçlüsüne verilen isimdir. Özellikle çocuklarda, dördüncü ventrikül tabanındaki pressör alanın basısı ya da iskemisine neden olan posterior fossa kitlelerinde görülür. Bilinç kaybı olan hastada nabız aritmik ise koroner ya da serebral iskemik olay söz konusudur.

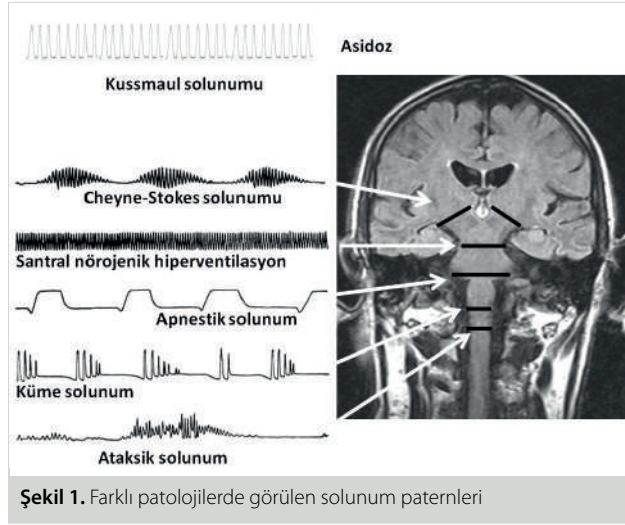
Tablo 1. Koma Nedenleri

I. SİMETRİK SİSTEMİK-METABOLİK NEDENLER		
TOKSİNLER Kurşun Talyum Mantar Siyanür Metanol Etilen glikol Karbon monoksit	METABOLİK Hipoksi Hiperkapni Hipernatremi Hiponatremi Hipoglisemi Hiperglisemik nonketotik koma Diyabetik ketoasidoz Laktik asidoz Hiperkalsemi Hipokalsemi Hipermağnezemi Hipotermi Hipotansiyon ve şok Reye ensefalopatisi Aminoasidemi Wernicke ensefalopatisi Porfiri	İLAÇLAR Sedatifler Barbitüratlar Hipnotikler Trankilizanlar Bromid Alkol Opiatlar Paraldehid Salisilat Psikotropikler Antikolinerjikler Amfetaminler Lityum Fensiklidin MAO inhibitörleri
ENFEKSİYONLAR Sepsis Tifo Sıtma Waterhouse Frederichsen sendromu	Hepatik ensefalopati Üremi Diyaliz ensefalopatisi Hipotiroidi/Tirotoksikoz Addison krizi Eklampsi	PSİKİYATRİK Katatoni Psödokoma
II. SİMETRİK YAPISAL NEDENLER		
SUPRATENTORİYEL Bilateral internal karotid arter oklüzyonu Bilateral anterior serebral arter oklüzyonu Hipoksik iskemik ensefalopati (MI-ası-boğulma vb) Non-konvülviz status epilepticus İdiyopatik rekürren stupor	Subaraknoid hemoraji Talamik hemoraji Travma – kontüzyon Hidrosefali Meningit - Ensefalit Postiktal Hipertansif ensefalopati/PRES	İNFRAENTORİYEL Baziller oklüzyon Orta hat beyin sapı tümörü Pontin hemoraji
III. ASİMETRİK YAPISAL NEDENLER		
Beyin Damar Hastalığı (Masif serebral enfarkt Primer intraserebral hemoraji Subdural hematoma Epidural hematoma Yağ embolizmi Subaraknoid hemoraji)	Pituiter apopleksi Multifokal lökoensafalopati Creutzfeld-Jacob hastalığı Adrenal lökodistrofi Serebral vaskülit Serebral abse	Subdural ampiyem Meningit Ensefalit MS Kemoterapiye bağlı lökoensafalopati ADEM

Solunum paterni inspeksiyonla gözlenmeli ve akciğer oskültasyonu yapılmalıdır. Yavaş yüzeysel bir solunum opiad ya da barbitürat entoksikasyonuna ya da miksödem komasına işaret eder. Derin, iç çeker tarzda ve hızlı solunum (Kussmaul solunumu) diyabetik ya da üremik asidoz, yaygın pnömoni veya akciğer ödeminde görülür. Kussmaul solunumunda soluk amplitüdü ve solunum sayısı normalin 2-3 katı kadar artmıştır. Cheyne-Stokes solunumunda kısa süreli bir apneden sonra soluk amplitüdü giderek yükselir ve sonra yavaş yavaş düşer, tekrar bir apne gelişir, ardından kreşendo-dekreşendo soluk ve apne tekrarlar. Dakikadaki soluk sayısı 30 civarındadır (Şekil 1). Bilateral hemisferik ve diensefalik hasar sonucunda ortaya çıkar. Kafa içi basınç artışında görülebilir, serebral herniasyonun ilk bulgusu olabilir. Beyin sapının sağlam olduğunu gösterdiği için derin komadaki hastada aslında iyi prognoza işaret eder. Santral nörojenik hiperventilasyon ise dördüncü ventrikül veya akuaduktun ventralindeki santral tegmental pontin lezyonlarda ortaya çıkar. Solunum sayısı dakikada 40-70 arasındadır. Solunum nispeten yüzeyledir. PaO₂ 70-80 mmHg altındayken, PaCO₂ 40 mmHg üzerindeyken, hiperpne santral sinir sistemi lezyonuna bağlanmamalıdır. Apnestik solunumda hasta

derin bir inspirasyon yapar, kalır, ardından uzun süreli bir apne gelir. Ponsun dorsolateral alt yarısının hasarında ortaya çıkar. Küme solunum bilateral üst medüller lezyonlarda görülür. Amplitüd ve frekansı düzensiz periyodik soluk kümeleri belirli intervallerle gelir. Ataksik solunum ise hızı, amplitüdü ve frekansı düzensiz, iç çekmeyi andıran soluk hareketleridir. Solunum merkezini etkileyen bilateral alt medüller lezyonlarda görülür. Solunum arrestinin habercisidir.

Vital bulgular kaydedildikten sonra sistemik muayene akciğer oskültasyonu ile devam eder. Yüzeysel, hırıltılı solunum varsa, havalanmayan bir akciğer bölgesi varsa, ral, ronkus veya wheezing duyuluyorsa, periferik / perioral sianoz görülüyorsa hastada komaya yol açan patolojinin pulmoner ödem, ampiyem, pnömoni, hemotoraks, pnömotoraks gibi primer bir akciğer hastalığı olduğu düşünülür. Gerekliyse ağız içindeki sekresyonlar, akciğer sekresyonları orofarengal "airway" yardımıyla aspire edilir, entübasyon ve mekanik ventilasyona başlanır. Komadaki hastanın kalbi dinlendiğinde duyulan üfürümler, S3-S4 Gallot ritimleri akut koroner olaylar, kalp yetmezliği, şok ve iskemik inme akla getirir (4-8).



Hastanın genel görünümü komanın etyolojisi ile ilgili ipuçları verebilir. Kıyafetleri yırtılmış, dağınık bir hastanın bir fiziksel saldırıya uğradığı düşünülür. Hasta idrar ya da gaita kaçırmış durumda ya epileptik nöbet geçirmiş olabileceği düşünülür. Kusma intrakranial basınç artışı ya da entoksikasyonun bulgusu olabilir. Hastanın nefesi diyabetik ketoasidozda aseton kokar, hepatik ensefalopatide küf ya da safra kokar. Böbrek yetmezliği olan hastanın nefesinde üre kokusu, alkol zehirlenmesinde kesif bir alkol kokusu alınır. Arsenik zehirlenmesinde nefes sarımsak kokar, siyanür zehirlenmesinde nefeste badem ezmesi gibi bir koku vardır. Dilde yaralar varsa hasta nöbet geçirmiş olabilir. Civa bismut kurşun gibi ağır metal zehirlenmelerinde gingiva sınırında mavimsi siyah ince bir hat oluşur. Dehidrate hastanın gözleri enoftalmiktir. Yağ embolisinde konjunktivada peteşiler olabilir. Rakun gözü olarak adlandırılan periorbital ekimoz kafa tabanı kırıklarında görülür. Rinore, otere, epistaksis ve dış kulak yolundan hemoraji travma hastalarında görülür. Kaşeksi, jinekomasti, Cushingoid görünüm altta yatan hastalıklar açısından fikir verebilir. Üremide cilt kuru ve sarı-kahverengi toprak rengindedir. Antikolinerjik ilaç zehirlenmesinde yüksek ateş (42 C°) ile birlikte kuru ve soluk bir cilt görünümü vardır. Bilinç kaybı olan hastada sarılık varsa hepatik ensefalopati akla gelir. Karbonmonoksit zehirlenmesinde ciltte ve dudaklarda bordoya mora çalan koyu kiraz kırmızısı renk görülür. Sırtta, kalçalarda, eklemelerin sedyeye temas ettiği yerlerde bu renk yoktur. Yüzdeki telenjiyektaziler ve hiperemi kronik alkol kullanımını, bası yaraları kronik immobilizasyonu akla getirir. Hipoglisemideki, şoktaki hastanın cildi hem soğuk hem de nemli terlidir. Büllöz cilt lezyonları barbitürat ve karbonmonoksit zehirlenmesi ile yüksek doz imipramin, meprobamat, glutetimid, fenotiazin maruziyetinde görülebilir. Maküler hemorajik rush meningokoksik menenjit, staflokok endokarditi ve tifoda olur.

Antikolinerjik zehirlenmesinde barsak sesleri azalır. Bazı mantar zehirlenmelerinde ishal ve kusma vardır, barsak sesleri artmıştır. Hepatomegali sağ kalp yetmezliğinin ya da bir karaciğer tümörünün bulgusu olabilir. Sirozda ise karaciğer küçük ve serttir. Assit varlığı yine karaciğer veya kalp yetmezliğini düşündürür. Splenomegali varsa portal hipertansiyon, hematolojik malignite, sistemik enfeksiyonlar ve otoimmün vasküler hastalıklar akla getirilmelidir. Ekstremitelerdeki ödem kalp ve böbrek yetmezliğini, hipalbuminemi ve nefrotik sendromu, periferik nabızların yokluğu ağır şok, donma ve yaygın periferik arter hastalığını telkin eder (4-8).

Komadaki hastanın Nörolojik Muayenesi: Bilinç kaybı olan bir hastayla net iletişim kurulamayacağı için nörolojik muayenede kooperasyonun gerekli olduğu basamaklar gerçekleştirilemeye-

cektir. Denge, koordinasyon, yürüyüş, kognisyon, duyu ve pek çok kranial sinirin muayeneleri yapılamaz. O yüzden komadaki hastanın nörolojik muayenesi temel olarak ağırlı uyarılar ve refleksler üzerinden gider.

Komada nörolojik muayene bilinç değerlendirmesi ile başlar. Hastanın uyanklık düzeyi, iletişim ve kooperasyon kapasitesi kaydedilir. Glasgow Koma Skalası özellikle kafa travmalı hastaların takibi için geliştirilmiş olsa da bilinç kaybı yaşayan tüm hastalarda hızlı ve genel bir değerlendirme sağladığı için yaygın olarak kullanılmaktadır. Maksimum 15, minimum 3 puan alınır (Tablo 2). Bebeklerde ses-kelime çıkışı farklı değerlendirilir (Cıvı cıvı, spontan konuşuyor-5, Ağlıyor, huzursuz-4; Ağrılı uyarılarla ağlayıp bağırıyor-3; Ağrılı uyarılarla inilti-2; Ağrılı uyarılarla ses yok-1) Glasgow koma skoru 8'in altında olan hastalar entübe edilmelidir, 6'nın altındaki skorlar ağır koma olarak adlandırılır. FOUR (Full Outline of UnResponsiveness) skorlama sistemi de biraz daha ayrıntılı bir değerlendirme imkanı sunan alternatif bir yoldur (Tablo 3) (2).

Tablo 2. Glasgow Koma Skalası

Göz Açma	Puan (Toplam 3-15)
Spontan açık	4
Sesli uyarıyla açıyor	3
Ağrılı uyarılarla açıyor	2
Hiç açmıyor	1
En iyi verbal çıktı	
Yanıt veriyor ve oryante	5
Yanıt veriyor ama dezoryante	4
Uygunsuz kelimeler	3
Anlaşılmayan sesler	2
Hiç ses çıkışı yok	1
Motor yanıt	
Motor komutları yerine getiriyor	6
Ağrılı lokalize ediyor	5
Ağrılı uyarılarda kaçınma	4
Dekortike postür	3
Deserebre postür	2
Ağrılı uyarılara yanıtız	1

Ense sertliği bir meningeal irritasyon bulgusudur. Menenjit, subaraknoid kanama, posterior fossadaki yer kaplayıcı lezyonlar, santral ve tonsiller herniasyonda ortaya çıkabilir. Boyun ankilozu veya boyun yaralanması olan hastalarda değerlendirilemez. Derin komada veya entübasyon için kas gevşetici yapılmış hastalarda kaybolacağı akılda tutulmalıdır (2).

Komadaki hastada optik sinir muayenesi pupil açıklığının değerlendirmesi ile başlar. Direkt ve indirekt ışık reaksiyonları kontrol edilir. Anizokori varlığı dilate pupil tarafında mezensefalon hasarı veya unkal herniasyonu işaret eder. Unreaktif pupiller optik sinir trasesi sağlamsa mezensefalon hasarını gösterir. Dorsal tektal lezyonlar, orta çapta dilate, ışığa non-reaktif ama yakına bakışta küçülebilen pupillere neden olur. Pupil çapında spontan değişimler olabilir ve siliospinal refleks korunmuştur. Talamus lezyonlarında pupiller küçülür ancak halen reaktif (diensefalik pupil). Hipotalamus veya sempatik yolu etkileyen lezyonlar Horner sendromuna yol açar. Pontin lezyonlar sempatik yolu keser ve küçük toplu iğnesi başı büyüklüğünde, ışık reaksiyonunun korunduğu pupillere (pin-point pupil) neden olur. Morfin entoksikasyonunda da toplu iğnesi başı büyüklüğünde pupiller görülür. Fizyolojik uyku sırasında ya da komada (ışık refleksi arki sağlamsa) pupiller konstrikt olur. Bu nedenle komadaki hastanın göz kapakları el ile açılırsa

önce bir pupil dilatasyonu olur. Bilinci açık hasta gözlerini kapatır- sa pupiller dilate olur, o yüzden psödokomadaki bir hastada göz- ler el ile açılırsa pupiller küçülecektir.

Tablo 3. FOUR skorlama sistemi	
Göz Yanıtı	Puan (Toplam 0-16)
Gözler açık, göz takibi var, istendiğinde kapatıyor	4
Göz kapakları açık ama takip etmiyor	3
Gözler kapalı ama yüksek sesle açıyor	2
Gözler sadece ağırlı uyararla açılıyor	1
Ağırlı uyararla da gözler açılmıyor	0
Motor Yanıt	
Zafer işareti, yumruk veya herşey yolunda işareti yapabiliyor	4
Ağrıyı lokalize ediyor	3
Dekortike postür	2
Deserebre postür	1
Ağırlı uyarana yanıtız veya jeneralize myoklonus statusu	0
Beyinsapı Refleksleri	
Pupil ve kornea refleksleri alınıyor	4
Tek pupil dilate ve unreaktif	3
Pupil veya kornea reflekslerinden biri alınamıyor	2
Hem pupil hem de kornea refleksi alınamıyor	1
Pupil, kornea ve öksürük refleksleri alınamıyor	0
Solunum Paterni	
Normal solunum	4
Entübe değil, Cheyne-Stokes solunumu var	3
Entübe değil ama düzensiz solunum	2
Mekanik ventilatörde, makinenin üzerinde soluyor	1
Mekanik ventilatörde, hiç spontan solunum yok	0

Fundoskopik inceleme komadaki hastada çok kıymetli bilgiler sağlar. Görülen hipertansif ya da diyabetik retinopati bulguları hastanın bu hastalıklardan uzun süredir kontrolsüz şekilde muzdarip olduğunu telkin eder. Kafa içi basınç arttığında papil ödem görülür ama disk ödemi intrakranial basınç artışının erken döneminde henüz gelişmemiş olabilir. Papil ödem hipertansif ensefalopatide de görülebilir. Optik disk sınırında ya da uzağındaki mum alevi şeklindeki retinal subhyaloid hemorajiler intrakranial basıncı artıran subaraknoid kanamalarda ortaya çıkar (Terson Sendromu). Metil alkol entoksikasyonunda retina konjesyone ve ödemlidir, optik disk sınırları silinmiş bile olabilir. Kurşun zehirlenmesi olgularında optik disk etrafında gri bir halka tanımlanmıştır. Optik sinir muayenesinde görme keskinliği ve konfrontasyon testi komadaki hastada yapılamaz (2).

Komadaki hastanın gözlerinin spontan pozisyonu önemli bilgiler verir. Tek göz dışarı deviyeye ise o tarafta 3.kranial sinir felci, her iki göz konjuge bir şekilde hemiparezinin aksi yöne deviyeye ise baktığı tarafa frontal lob hasarı (Vulpian işareti), gözler hemiparetik tarafa bakıyorsa karşı tarafa pons lezyonu (lateral bakış felci) var demektir. İnternükleer oftalmopleji de (Medial longitudinal fasikül lezyonu) karşı taraf göz laterale deviyeye gibi durur. Abdusens sinir felcinde o taraf göz içe deviyedir. Komadaki hastada her iki göz aşağı doğru deviyeye ise genellikle tektal kompresyon vardır. Talamus ve hipotalamus lezyonlarında her iki göz aşağı ve içe deviyeye olur, bu hastalar burunlarının ucuna bakıyormuş gibi görünür. Her iki gözün yukarı doğru deviyeye olması çok az prognostik değere sahiptir. Uyku, senkop veya epileptik nöbet sırasında, Cheyne-Stokes solunumundaki apne anında, vermiş hemora-

jisinde, beyin sapı iskemisinde veya ensefalitte gözler yukarı doğru deviyeye olabilir. Skew deviasyon gözlerin primer pozisyonda vertikal ekseninde farklı yönlerde kayması demektir ve diensefalik ya da ağır serebellar hasarı gösterir.

Komadaki hastanın göz kapakları el ile kaldırıldığında, her iki gözün konjuge ve düzensiz şekilde sağ sola bakıyormuş gibi hareketine gezici göz hareketleri (roving eye movement) denir. Beyin sapının sağlam olduğunu gösterir. Beyin sapının üzerinde bilateral lezyonlar olduğunda ve komaya neden olacak metabolik-toksik durumlarda görülür. Komatöz bir hastada sadece gözlerde nistagmus benzeri irregüler sıçrayıcı hareketler epileptik nöbet ve non konvulziv status epileptikusda görülebilir. Her iki gözün hızla aşağıya vurması ve sonra yavaşça orta hatta çıkması "oküler bobbing" olarak bilinir, pons ve serebellum lezyonlarında ortaya çıkar. Bir gözde oküler motor paralizisi varsa "paretik bobbing" ya da "monooküler bobbing" olarak isimlendirilir. "Oküler dipping" ya da "inverse oküler bobbing" gözlerin yavaş yavaş aşağı doğru sapması ve sonra hızlıca yukarı çıkışıdır, anoksik beyin gibi diffüz bilateral ağır serebral hasar durumunda veya ağır metabolik komalarda görülür. "Reverse oküler bobbing"de yavaş bir aşağı hareketi takiben her iki göz hızla yukarı çıkar ve sonra yavaşça yeniden orta hatta gelir, lokalizan değeri yoktur.

3,4 ve 6. kranial sinirlerin muayenesi, hasta istemli baktırılmayacağı için, okulosefalik ve okulovestibüler reflekslerle değerlendirilir. Okulosefalik refleks sırasında baş aniden sağa sola döndürüldüğünde gözler konjuge şekilde baş hareketinin aksi yönde kayar. Bilateral pons hasarı varlığında bu refleks kaybolur. Tek taraflı pontin lezyonlarda ise baş çevrilince gözler karşı yönünde hareket eder, ama baş diğer yöne çevrildiğinde gözler karşı tarafa geçmeyip başın dönüş yönüyle birlikte orta hatta kalır. Aynı manevra vertikal planda da yapılmalıdır. Boyun fleksiyona getirildiğinde gözler yukarı, boyun ekstansiyona getirildiğinde gözler aşağıya kayar. Bilateral diensefalik lezyonlarda vertikal plandaki okulosefalik refleks kaybolur. Boyun travması olan hastalarda bu manevraların yapılması kontrendikedir. Okulo-vestibüler refleks kalorik testlerle bakılır. Test yapılırken baş 30 derece yükseltilir. Dış kulak yolunun intakt olduğunun kontrol edilmesi gerekir. Beyin sapı ve vestibüler sistem sağlam olduğunda dış kulak yoluna 10-50 ml buzlu su enjekte edildiğinde her iki göz yavaşça soğuk su enjekte edilen kulağa doğru deviyeye olur, sonra yavaş yavaş normale gelir. Sıcak su verildiğinde ise önce gözler karşı kulağa doğru kayar, sonra yavaşça sıcak su verilen kulağa doğru döner. Bilinci açık hastada yapıldığında nistagmusa yol açar. İç kulak ve vestibüler sinir patolojilerinde bu testlerde yalancı negatiflik görülebileceği unutulmamalıdır.

Mimik kaslarındaki asimetri varlığı trigeminal alandan ağırlı uyarın verilerek değerlendirilir. Kornea refleksinin mevcudiyeti 5 ve 7.sinirlerin ponstaki nukleuslarının sağlam olduğuna işaret eder. Farenks refleksi, öksürük refleksi, siliospinal refleksler, komadaki hastada bulber fonksiyonelliği test etmek için kullanılabilir.

Komadaki hastanın kas gücü muayenesi trigeminal sinir oftalmik dalından (supraorbital çentik), meme başlarından ve tırnak yataklarından verilen ağırlı uyarınla değerlendirilir. Ağırlı uyarın verildiğinde alt ekstremitelerde ekstansiyon, omuzda internal rotasyon ve adduksiyon ile birlikte dirsek ve el bileklerinde ekstansiyon olması deserebre postür olarak isimlendirilir. Bilateral orta beyin ve pons lezyonlarında ortaya çıkar. Ağırlı uyarın verildiğinde alt ekstremitelerde ekstansiyon, omuzlarda adduksiyon ile birlikte el bilek ve dirsekte fleksiyon olmasına dekortike postür denir. Beyin sapının üzerinde bilateral lezyon varlığında görülür. Ağırlı uyarın verildiğinde göz kapama ve yüz buruşturma ile fasial paralizisi olup olmadığı görülür. Ekstremitelerdeki kas gücü için yaklaşık bir değerlendirme yapılabilir, hemiparezi varsa ortaya çıkarılmış olur. Komadaki hastanın kas tonusu, derin tendon refleksleri mutlaka

bakılmalı, plantar yanıtlar değerlendirilmelidir. Spastisite, derin tendon reflekslerinde canlılık ve Babinski işareti varlığı, birinci motor nöron yolunu etkileyen bir patoloji olduğunu; rijidite antipsikotik ilaç entoksikasyonu, nöroleptik malign sendrom veya serotonin sendromunu; refleks ve tonus kaybı ise hiperkalsemi, hiperkalemi, hipermagnezemi gibi nöromüsküler eksitabilitenin azaldığı metabolik nedenleri akla getirir.

Hastada fokal ya da jeneralize myoklonik jerkler olması öncelikle anoksik, üremik ya da hepatik ensefalopatiji telkin eder. Ritmik myoklonuslar ise epilepsi ve beyin sapı hasarını düşündürmelidir (1-4).

Komanın nedeninin intrakranial bir patolojiye mi bağlı olduğu yoksa metabolik bir bozukluktan mı kaynaklandığını ayırt etmek kritiktir. Santral sinir sistemi enfeksiyonları, tümörler, vaskülit ve lökoensefalopati gibi durumlar dışındaki intrakranial patolojilerde genelde bilinç bozukluğu hızlı gelişir, metabolik nedenli komalar ise nispeten kademeli-yavaş bir gidişe sahiptir. Aslında komadaki hastada nörolojik muayenede aranan şey fokal nörolojik bulgudur. Fokal nörolojik bulgu varlığında komanın beyinde asimmetrik yapısal bir lezyona bağlı olduğu, nörolojik muayenede asimmetrik bulgu yoksa komanın metabolik/sistemik bir hastalıktan kaynaklandığı düşünülür. Her hekimin nörolojik muayene ile bu asimmetrik bulguları tespit edebilir durumda olması gerekir (Tablo 4). Sekel fokal nörolojik defisiti olan bir hastada yeni gelişen bir metabolik bozukluk olduğunda da komayla birlikte fokal bulguların olacağı akıldaki tutulmalı, eski defisitleri tanımak için detaylı özgeçmiş alınması gereklidir. Bazı intrakranial patolojilerin de fokal nörolojik bulguya yol açmadan komaya neden olabileceği unutulmamalıdır (Tablo 5). Çok nadir olsa da hiperglisemik, hiperozmolar komada asimmetrik motor muayene bulguları görülebileceği bildirilmiştir (1,2).

Tablo 4. Bilinç kaybına yol açabilecek asimmetrik yapısal intrakranial patoloji olduğunu gösteren asimmetrik/fokal nörolojik bulgular

Kooperasyon olmayan hastada saptanabilecek bulgular	Belirli düzeyde iletişim gerektiren bulgular
Anizokori	Ekstremitate ataksisi
Bakış kısıtlılığı veya göz deviasyonu	Görme alanı defekti
Tek taraflı fasial paralizi	İhmal
Asimmetrik beyin sapı refleksleri (kornea, farenks, okulosefalik, okulovestibüler, siliospinal)	Disfaji
Ekstremitate paralizisi/hemiparezi	
Tek taraflı Babinski veya asimmetrik DTR canlılığı	
Ense sertliği	

Komanın Sistemik /Metabolik Nedenleri: Bu bölümde bilinç kaybına yol açabilecek özellikli ve sık görülen durumlar, ayırıcı tanıda yardımcı olabilecek klinik özellikleriyle kısaca anlatılacaktır.

Hipertansif ensefalopati: Gelişebilmesi için malign hipertansiyon olması, kan basıncının hızlı ve uzun süreli 220/120 mmHg

üzerine çıkması gerekir. Göz dibinde evre IV hipertansif retinopati görülür. Başlangıcı baş ağrısı ve kusma ile olur. Vizüel semptomlar olabilir. Hastada akut-subakut başlangıçlı, komadan konfüzyona kadar değişebilecek düzeyde bilinç kaybı vardır. Jeneralize ya da fokal epileptik nöbetler eşlik edebilir. Nörolojik muayenede fokal nörolojik defisit yoktur. Konvansiyonel BT de kanama ya da akut enfarkt yoktur, ancak DWI, FLAIR gibi sekanslarda kortikal subkortikal alanlarda vazojenik ödem bulguları görülebilir. Kan basıncı normal değerlere düşürüldükten sonra en geç 48 saat içinde hastanın önceki nörolojik durumuna düzelmeye kuraldır (2,4,6,8).

Tablo 5. Fokal nörolojik belirti ya da bulgu vermeden bilinç değişikliğine yol açabilecek primer intrakranial patolojiler

Subaraknoid kanama
Menenjit /ensefalit
Bilateral internal karotid arter oklüzyonu
Bilateral anterior serebral arter oklüzyonu
Talamik enfarkt/hematom
Derin serebral ven tıkanıklığı
Hipertansif ensefalopati
Posterior reverzibl ensefalopati sendromu (PRES)
Epileptik nöbet/non konvulziv status epileptikus
Kafa travması, kontüzyo serebri
Baziller arter oklüzyonu
Orta hat pons hematomu
Orta hat pons tümörü
Bilateral subdural hematom
Hidrosefali

Nöroleptik malign sendrom: Anti dopaminerjik etkinliği olan antipsikotikler, major trankilizanlar ve trisiklik antidepressanların kullanılmaya başlaması veya doz yükseltmelerinden sonra ortaya çıkan, mortal seyredebilecek bir durumdur. Dopaminerjik ilaçların aniden kesilmesiyle de görülebilir. Değişik derecelerde bilinç kaybıyla birlikte yaygın rijidite, akinezi ve talamustaki termoregülasyon merkezinin disfonksiyonundan kaynaklanan yüksek ateş vardır. Labil kan basıncı, taşiaritmiler, aşırı terleme ve inkontinans gibi otonomik bozukluklar eşlik edebilir. Serum CPK düzeyi yükselir. Myoglobulinüri nedeniyle böbrek yetmezliği gelişebilir (1,2).

Serotonin sendromu: Selektif serotonin geri alım inhibitörleri, mono-amin oksidaz inhibitörleri, triptanlar, dekstrameterfan, line-solid, ginseng ve ektazi kullanımıyla ortaya çıkabilir. Periferik ve santral postsnaptik 5HT-1A ve 5HT-1B resptörlerinin aşırı aktivasyonu söz konusudur. Hızlı gelişen bilinç kaybı/değişikliği ile birlikte nöromüsküler semptomlar, tremor, rijidite, myoklonus, hiperreflexi ortaya çıkar. Otonom disfonksiyon (hipertansiyon, taşikardi, midriazis, terleme), gastrointestinal bozukluk (bulantı, kusma, diare) vardır. Ağır olgularda 40 C° üzerinde ateş, tansiyon ve nabızda aşırı oynamalar olur. Asidoz, rabdomiyoliz, akut böbrek yetmezliği, akut respiratuar distres sendromu (ARDS) ve dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) ile hastalar kaybedilebilir (9).

Tablo 6. Nonkonvulziv status epileptikus (NKSE) tipleri

Limbik status epileptikus
Kompleks parsiyel status epileptikus
Geç başlangıçlı NKSE
İleri yaşta başlayan NKSE
NKSE koması
Epileptik psikoz
İlaçla ilişkili NKSE
Metabolik NKSE

Non-konvulziv status epileptikus: Tonik ya da klonik konvülsiyonlar olmadan biyoelektriksel olarak epileptik aktivitenin sürdüğü durumdur. Klinik olarak en az 30 dakika süren aşikar davranışsal bozukluk ya da bilinç değişikliği, klinik veya nöropsikolojik bulguların olduğu tablodur. Sekiz farklı tipi tanımlanmıştır (Tablo 6) (10). Acil servis veya nöroloji yoğun bakımlarda aslında nadir değildir. Mental durum konfüzyon ile stupor arasında değişebilir. Fokal bir defisit yoktur. Bilinç dalgalanır. Serebral lezyonu olan ileri yaşta hastalarda siktir. Bazen gözlerde, yüzde veya ekstremitelerde küçük amplitüdümlü atmalar, kasılmalar gözlenebilir. Yapılan kan testleri ve beyin filmleriyle bilinç kaybının nedeninin açıklanamadığı hastalarda akla gelirse EEG ile tanısı aşikar şekilde koyulur (Tablo 7).

Tablo 7. Nonkonvulziv status epileptikusdaki EEG bulguları

Sık veya sürekli fokal elektrografik nöbet aktivitesi
Sık veya sürekli jeneralize diken-dalga deşarjları
PLED - BIPED (Periyodik lateralizan epileptiform deşarj, bilateral bağımsız periyodik epileptiform deşarj)
Sık veya sürekli keskin dalga, diken , ritmik yavaş aktivite, trifazik dalgalar

Hiperkalsemi: Serum kalsiyum düzeyinin 10.5 mg/dl üzerine çıkmasıyla semptomlar belirir. 16-20 mg/dl hayatla bağdaşmaz. En sık nedeni hiperparatiroidi, böbrek yetmezliği ve sistemik malignitelerdir (Tablo 8). Nedenleri bilinirse özgeçmiş özelliklerinden tanısı kolaylaşır. Apatiden, letarji ve komaya kadar gidebilen mental değişiklik, depresyon, ajitasyon, mani gibi nöropsikiyatrik semptomlar, baş ağrısı, anoreksi, iştahsızlık, bulantı kusma, kas ağrısıyla birlikte tonusde azalma ve güçsüzlük, çabuk yorulma, DTR kaybı, barsak peristaltisminde azalma görülür. İleusa kadar gidebilir. EKG'de T dalgası genişler, ST kısalmır. Aritmiler ve kan basıncı yüksekliği olabilir (8,11).

Hipokalsemi: En sık nedeni hipoparatiroidi, gebelik, böbrek yetmezliği ve alkalozdur (Tablo 9). Hipoalbuminemi olan hastalarda yalancı pozitif düşük düzeyler ölçülebilir. Serum kalsiyum düzeyi düştüğünde nöromusküler irritabilite, kas krampları gelişir. Hipokalsemi derinleştikçe diskinezi ve tetani gelişir. Spontan veya motor aktiviteyle oluşan karpopedal spasm ve provokasyon ile görülen Chvostek ve Trousseau bulguları patognomiktir. Hastalar genelde parmak ucu ve ağız çevresinde hipoestezi tarifler. Laryngeal spasm, stridor, bronşial spasm, buna bağlı solunum yetmezliği ve karın krampları olabilir. Fokal/jeneralize nöbetler görülebilir. Bilinç letarji, komaya kadar gerileyebilir. Akut psikoz gelişebilir. EKG'de T inversiyonu ve QT uzaması ortaya çıkar. Hipoparatiroidiye bağlı hipokalsemide intrakranial basınç da artabilir (8,11).

Tablo 8. Hiperkalsemi nedenleri

Hiperparatiroidizm
Malignite
Sarkoidoz
Terminal evre KRY
Tuberküloz
Lityum
Tiazid diüretikler
Vitamin D – A entoksikasyonu
Tirotoksikoz
Kemiğin Paget hastalığı
İmmobilizasyon
Süt alkali sendromu
Alüminyum toksikasyonu
Familial hipokalsiürik hiperkalsemi
Bebeklikteki idiyopatik hiperkalsemi

Tablo 9. Hipokalsemi nedenleri

Hipoparatiroidi
Alkaloz
Böbrek yetmezliği
GIS kanama
Aşırı transfüzyon
Hipoalbuminemi
D vitamini eksikliği
Malabzorbisyon (İnflamatuvar barsak hastalığı, gastrektomi, GIS fistül)
Osteoblastik kemik metastazları
Gebelik
Alkolizm
Akut pankreatit
Kardiyopulmoner by pass
Sepsis

Hiponatremi: Serum sodyum seviyesinin 132 mEq/Lt altına düşmesiyle semptomlar ortaya çıkar. Hiponatreminin düzeyinden çok serum sodyumunun düşüş hızı kliniği belirler. Örneğin çok yavaş şekilde sodyum düzeyi 120 mEq/Lt'ye düşüp semptomatik olmayan bir hasta olabilir. En sık hipotonik hiponatremi görülür ve bunun da en sık nedeni ilaçlardır (Tablo 10). Özellikle yaşlı popülasyonda antidepressanlar, karbamazepin ve okskarbazepin ve diüretikler sık hiponatremiye neden olur (Tablo 11). SAK, beyin tümörleri, kafa travması ve karsinomatöz menenjit, serebral natriüretik peptid sekresyonu artışına neden olarak serebral tuz kaybına yol açabilir. Serum ozmolalitesi düşünce beyin şişer. Halsizlik, bulantı, kusma, iştahsızlık, baş ağrısı gibi semptomlar buna bağlıdır. Anlamsız konuşma , parafazi, ataksi, psödobulber paralizi, konfüzyon, uykuya meyil, koma gelişebilir. Jeneralize/multifokal motor nöbetler, kore, kramp görülebilir (7,11).

Tablo 10. Hiponatremi nedenleri

1. Hipotonik hiponatremi	2. İzotonik hiponatremi Hiperlipidemi Hiperproteinemi
İzovolemik : Uyumsuz ADH sendromu (Kafa travması, bakteriyel meningoensefalit,serebral enfarktüs, SAK, beyin tümörü, pandisotonomi-GBS, ilaç, hipotiroidi)	
Hipovolemik: Kan kaybı Tuz kaybı Surrenal yetmezlik Kusma Diare Pankreatit	3. Hipertonik hiponatremi Hiperglisemi Mannitol
Hipervolemik: Böbrek/kalp/karaciğer yetmezliği Su zehirlenmesi Aşırı sıvı yüklenmesi (iyatrojenik, psikojen)	

Tablo 11. Hiponatremi yapan ilaçlar

1. Vazopresin analogları Dezmopressin Oksitosin
2. Vazopresin salınımını artıran ilaçlar Klorpropamid Klofibrat Karbamazepin Vinkristin Nikotin Narkotik analjezikler Antipsikotikler Antidepresanlar
3. Vazopresinin böbrek aktivasyonunu artıran ilaçlar Klorpropamid Siklofosfamid NSAID Asetaminofen
4. Bilinmeyen mekanizma Haloperidol Flufenazin Amitriptilin Thioridazine Floksetin Metamfetamin IVIg

Hipernatremi: Serum sodyumunun 145 mEq/Lt üzerine çıkmasıdır. En sık nedenleri diüretik kullanımı ve SAK ve diğer intrakranial hemorajilerdir (Tablo 12). Ana semptomlar irritabilite, güçsüzlük, letarji ve komadır (11).

Hiperkalemi: Serum potasyum düzeyi 5.5 mEq/Lt üzerine çıkmasıdır. Hücre içindeki potasyumun hücre dışına çıkması ya da böbrekten atılmaması ile yükselir. En sık nedeni kronik böbrek yetmezliğidir (Tablo 13). 6-6.5 mEq/Lt üzerinde kardiyak aritmiler gelişmeye başlar, 7.0-7.5 mEq/Lt değerler mortaldir. Derin tendon reflekslerinin kaybolduğu flask asenden paralizi yapar. Sinüs bradikardisi, ventriküler taşikardi ve ventriküler fibrilasyona neden olabilir. EKG'de kısa QT, sivri T, uzun QRS, P dalgası kaybı, dal bloğu ve AV blok görülebilir (7,11).

Tablo 12. Hipernatremi nedenleri

Yetersiz sıvı alımı, dehidratasyon
Diüretik kullanımı
Yüksek sıcaklık, yanıklar
Ağır egzersiz
SAK, intraserebral hemoraji
Diabetes insipidus
Ozmotik diare
Susuz potasyum replasmanı

Hipokalemi: Serum potasyum seviyesinin 3.5 mEq/Lt altına inmesidir. En sık nedenler gastrointestinal kayıplar, diüretik kullanımı ve insülin infüzyonlarıdır (Tablo 14). Miyalji ve fatig ile başlayan proksimal ağırlıklı asendan kas kuvvetsizliği gelişir. Hipokalemi gibi tetani ve kramplar olur. Bulber paralizi gelişebilir. Rabdomiyoliz ve miyoglobinüri riski vardır. Anoreksi, bulantı, kusma, abdominal distansiyon vardır, ileus bile gelişebilir. Hasta alkaloz girebilir. Hipokalemi ve alkaloz derinleştikçe bilinç bozukluğu başlar. EKG'de özellikle V2 ve V3 derivasyonlarında T dalgasından sonra gelen ve amplitüdü T dalgasının %25'ini bulan dev U dalgaları karakteristiktir. Ayrıca ST depresyonu, T dalgası amplitüdünde azalma, uzun QT intervali, premature atrial ve ventriküler atımlar, sinüs bradikardisi, paroksizmal atrial veya junctional taşikardi, atriyoventriküler blok, ventriküler taşikardi veya ventriküler fibrilasyon görülebilir. Düzeltilmezse mortal seyrederek (7,11).

Tablo 13. Hiperkalemi - Hiperpotasemi nedenleri

Böbrek yetmezliği
(Distal) Renal tübüler asidoz
Metabolik asidoz
Ağır egzersiz
Hemolizli kan transfüzyonu
K tutucu diüretik (spironolaktan, amilorid, triamteren)
İlaçlar Digoksin, NSAİİ, ACE inh, ARB, heparin
Periyodik paralizi
Tümör lizis sendromu
Rabdomiyoliz
Hipoaldosteronizm
Psödohipoaldosteronizm

Hipermagnezemi: Serum magnezyum düzeyi 2.5 mg/dl üzerine çıktığında semptomlar başlar. En sık antiasit olarak, konstipasyon için veya eklampsi tedavisi için magnezyum içerikli ilaçların kullanılması ile ortaya çıkar. Böbrek yetmezliğinde veya yaygın intestinal mukozaya hasarının olduğu durumlarda da serum seviyesi yükselir. Kardinal semptom konfüzyon, uykuya eğilim ve ardından gelişen komadır. Derin tendon refleksleri azalmış bulunur. Yaygın kas güçsüzlüğü ve hipoventilasyon olur. Kan basıncı düşer. Kalp ileti bloğu ve kardiyak arrest gelişebilir. Plazma düzeyi genelde vücuttaki toplam magnezyumu yansıtmaz ve semptomlar magnezyum düzeyiyle çok korele olmayabilir (8,11).

Tablo 14. Hipokalemi (hipopotasemi) nedenleri

Diüretikler
Kusma, diare
Beta agonistler (salbutamol, terbutalin, dobutamin)
Akut stres reaksiyonu (MI, sepsis, deliryum tremens)
İnsulin tedavisi
Teofilin, klorokin, verapamil, risperidon, ketiapin, baryum zehirlenmeleri
Megaloblastik anemi
Renal tübüler asidoz (proksimal)
Periodik paralizi
Bali koklayıcılar

Hipomagnezemi: Serum magnezyum düzeyinin 1.7 mg/dl altına düşmesidir. En sık nedeni loop diüretik ve tiazid kullanımı ile renal tübüler asidozdur (Tablo 15). Hipomagnezemi genelde hipokalsemi ile birlikte ve bulgular çok benzerdir. Kas güçsüzlüğü, tremor, tetani ortaya çıkar. Chvostek ve Trousseau bulguları ortaya çıkabilir. Nistagmus görülür. EKG'de yüksek amplitüdümlü belirginleşmiş U dalgası ve QT uzaması görülür (8,11).

Tablo 15. Hipomagnezemi nedenleri

Loop diüretikler, tiazidler
Renal tübüler asidoz
diyabetik asidoz
Alkolizm
Malnütrisyon
İleum rezeksiyonu
Malabzorbsiyon sendromları
İnatçı kusma, ishal
Gebelik
D vitamini eksikliği
Sepsis
Anti-tuberküloz tedavi
Yanık
Hiperparatiroidi

Laboratuvar: Komadaki hastada yapılması gereken tetkikler için bir rutin protokol belirlenemez. Her hastada öykü ve muayene bulgularına göre tanıya götürmesi en olası laboratuvar incelemesi yapılmalıdır. Hangi laboratuvar incelemelerinin yapılacağı, nörogörüntülemenin gerekli olup olmadığı klinik değerlendirmeden sonra kararlaştırılır. Laboratuvar testleri üç amaca hizmet edecektir; (1) klinik öykü ve muayeneyle düşünülen öntanının konfirme edilmesi, (2) seçilecek tedavi yönteminin belirlenmesi ve (3) prognoz belirlenmesi. Bilinci kapalı her hastaya her tetkikin ya-

pılması söz konusu değildir. Tanıya katkısı olabilecek laboratuvar incelemeleri tablo 16'da listelenmiştir ama istisnai tetkikler de elbette gerekebilir. Örneğin hipoksi nedeniyle bilinç değişikliğine yol açmış masif bir pulmoner embolinin teşhisinin doğrulanması için pulmoner BT anjiyografi veya ventilasyon-perfüzyon sintigrafisi gerekebilir (2).

Tablo 16. Komadaki hastada ayrıca tanıda katkısı olabilecek laboratuvar incelemeleri

Glukoz	EKG
Serum elektrolitleri (Na, Ca, K, Cl, Mg, fosfat)	Akciğer grafisi
BUN, kreatinin Serum ozmolalitesi	Nörogörüntüleme (BT, MR, Kontrastlı, Anjiyografi)
Tam kan sayımı	EEG
Arteriyel kan gazı	İntrakranial basınç monitorizasyonu
Ptz, aPTT	
CPK	
Karaciğer fonksiyon testleri	
Tiroid fonksiyon testleri	
Plazma kortizol	
İlaç - toksin tarama	

BUN: Kan üre azotu, Ptz: Protrombin zamanı, aPTT: aktive edilmiş parsiyel tromboplastin zamanı)

KAYNAKLAR

- Berger JE. Stupor and Coma. in Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J (eds). Neurology in Clinical Practice 5th ed. Elsevier/Saunders, Philadelphia, PA. 2012;39-58.
- Coma and related disorders of consciousness. in Ropper AH, Samuels MA (eds). Adam's and Victor's Principles of Neurology. 9th ed. McGraw Hill Companies, US. 2009;339-361.
- Karpenko A, Keegan J. Diagnosis of Coma. Emerg Med Clin North Am. 2021 Feb;39(1):155-172.
- Moore SA, Wijdicks EF. The acutely comatose patient: clinical approach and diagnosis. Semin Neurol. 2013 Apr;33(2):110-20.
- Gosseries O, Zasler ND, Laureys S. Recent advances in disorders of consciousness: focus on the diagnosis. Brain Inj. 2014;28(9):1141-50.
- Traub SJ, Wijdicks EF. Initial diagnosis and management of coma. Emerg Med Clin North Am. 2016 Nov;34(4):777-793.
- Le Guennec L, Marois C, Demeret S, Wijdicks EFM, Weiss N. Toxic-metabolic encephalopathy in adults: Critical discussion and pragmatical diagnostic approach. Rev Neurol (Paris). 2022 Jan-Feb;178(1-2):93-104.
- Park E, Abraham MK. Altered mental status and endocrine diseases. Emerg Med Clin North Am. 2014 May;32(2):367-78.
- Volpi-Abadie J, Kaye AM, Kaye AD. Serotonin syndrome. Oschner J 2013;13(4):533-540.
- Trinka E, Cock H, Hersdoffer D, et al. A definition and classification of status epilepticus. Report of ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. Epilepsia 2015;56(10):1515-23.
- Kadiroğlu AK. Nefrolojide sıvı-elektrolit, asit-baz denge bozuklukları tanı ve tedavisi özel sayısı. Türkiye Klinikleri Nefroloji 2014;7(2):1-114.



Beyin Ölümü

Doç. Dr. Yaşar Altun

Beyin ölümü (BÖ); beyin ve beyin sapı işlevlerinin geriye dönüşümsüz kaybı anlamına gelir (1). BÖ doğrudan nörolojik hastalık kaynaklı olarak sıklıkla ağır kafa travması veya anevrizmal subaraknoid kanamadan kaynaklanmaktadır. Yoğun bakım ünitelerinde ise hipoksik iskemik beyin hasarı ve fulminan seyirli hepatik yetmezlik beyin işlevlerinin geriye dönüşümsüz kaybına sebep olmaktadır. Özellikle organ transplantasyonu cerrahisindeki ilerlemeler BÖ muayenesinin standardize edilmesini çok önemli hale getirmiştir. Nörologların ve diğer BÖ tanısı koyan hekimlerin bu tanıyı doğru ve güvenilir bir şekilde koyabilmeleri için kriterler, muayene yöntem ve bulgularını bilmeleri, bu tip hastaların takibinde ortaya çıkabilecek etik ve hukuksal konularda bilgilerinin olması gerekir.

Ülkemizde 1979 yılında yürürlüğe giren 2238 sayılı Organ ve Doku Nakli Hizmetleri yönetmeliği ile BÖ tanısı 4 uzman hekim (anestezi, kardiyoloji, nöroloji ve beyin cerrahisi) görüşü ile olmaktadır (2). 2014 yılında Sağlık Bakanlığı tarafından değiştirilen yönetmelik ile 2 hekim (1'i nörolog ya da beyin cerrahi uzmanı ve diğeri 1'i anestezi uzmanı ya da yoğun bakım uzmanı) tarafından kanıta dayalı tip kurallarına göre karar verilmesi gerekli kılınmıştır (3).

Beyin ölümünün en sık nedenleri şunlardır; akut travmatik beyin hasarı, kardiyorespiratuvar arrest, boğulma veya başka bir asfiksi nedenine bağlı olarak gelişen hipoksik iskemik nöronal hasar, ağır serebral hemoraji ve infarkt, Reye sendromu, neoplazi, abse, menenjit, ensefalit, intrakranial yer kaplayıcı lezyona bağlı herniasyon ve hızlı seyirli hepatik yetmezlik (4).

Patogenetik mekanizmada; BÖ'ne götüren süreçte intrakranial basınç ortalama arteriyel kan basıncını aşar. Intrakranial dolaşım durur ve başlangıçtaki patolojik süreç sırasında ölmemiş nöronlar da sekonder iskemi nedeniyle ölürlürl. Sonra intrakranial basınç düşer ve nekrotik beyne kan akımı tekrar başlar. Sonuçta gelişen total infarkta bağlı olarak beyin otolize uğrar.

Beyin ölümü düşünülen hastada tanı sürecinin başlatılabilmesi için ön şartların mutlaka yerine getirilmiş olması gerekir. Bu ön şartlar şunlardır. A-Hastada beyin ölümüne yol açan irreversibl ağır yapısal beyin hasarının tanısı kesin olmalıdır, bir görüntüleme yöntemi (BT veya MRG) ile mutlaka gösterilmelidir. Beyin hasarına yol açan durumun tedavisi olmamalı veya yapılan tedavi girişimlerine yanıtızlık bulunmalıdır. B-Sistolik kan basıncı; 18 yaş ve üstü olgularda ≥ 100 mmHg olması gerekir. Kan basıncı önkoşulu vazopressör destek ile de sağlanabilir. C- Santral vücut sıcaklığı ≥ 36 °C olmalıdır. D-Beyin sapı reflekslerinin alınmasını engelleyecek düzeyde elektrolit dengesizliği ve/veya metabolik bozukluk olmamalıdır. Elektrolit dengesizliklerinin veya metabolik bozuklukların sürece katkısından emin olunamadığı durumlarda serebral kan dolaşımını değerlendiren destekleyici testlere başvurularak beyin ölümü tanısı konulabilir. E-Hasta sedatif, anestezi, bilinç düzeyini etkileyebilecek analjezik, nöromusküler bloke edici veya benzeri ilaçların etkisinde olmamalıdır. Bu ilaçları almış olan hastalarda eğer ilaç düzeyi bakılabiliyorsa ilaç serum düzeyinin terapötik aralığın altına inmesi beklenmelidir. İlaç düzeyi bakılmıyor ve böbrek ile karaciğer fonksiyonları normal ise ilacın eliminasyon yarı ömrünün 5 katı kadar bir süre beklenmelidir. Böbrek veya karaciğer fonksiyonları normal olmadığında, ilaç eliminasyon yarı ömrünün 5 katı kadar bir sürenin beklenemeyeceği durumlarda

veya bahsedilen ilaçların verilip verilmediğinden emin olunamayan olgularda serebral kan dolaşımını değerlendiren destekleyici testlere başvurularak BÖ tanısı konulabilir. F-Kardiyopulmoner re-süsitasyon veya benzeri hipoksik iskemik akut beyin hasarına neden olan olaylardan hemen sonra gerçekleştirilen nörolojik muayene bulguları BÖ tanısı için güvenilir değildir; BÖ'nün üç temel klinik muayene bulgusunun değerlendirilmesine başlanması için en az 24 saat beklenmeli ve muayene bulguları serebral kan dolaşımını değerlendiren testler ile desteklenmelidir (5).

Beyin ölümü klinik tanısının 3 temel bulgusu derin koma durumu, beyin sapı arefleksisi ve pozitif apne testidir. Glasgow koma skalası skoru 3 olmalıdır. Herhangi bir ağırlı uyarana karşı spinal refleksler ve otomatizmalar dışında yanıt alınmamalıdır. Hastada terleme, kızarma, taşikardi, ateş, farmakolojik destek olmaksızın normal kan basıncının devam etmesi veya ani yükselme ataklarının olması, foramen magnum seviyesinin altındaki reflekslerin varlığı (derin tendon refleksi, Babinski işareti, yüzeysel refleksler, Lazarus ve benzeri komplike spinal refleksler ve otomatizmalar, vb.) veya diabetes insipidus gelişmemiş olması beyin ölümü tanısını dışlamaz. Her iki gözde pupiller orta hatta ve dilate olmalı ve parlak ışığa reaksiyon vermemelidir. Supraorbital çentik veya temporomandibular ekleme baskı şeklinde uygulanan ve dört ekstremiteden verilen ağırlı uyarana ile yüzde (fasiyal ve orofaringeal kasları içeren bulber kaslarda) herhangi bir yanıt olmamalıdır. Kornea refleksi olmamalıdır. Okülofsealik ve okülovestibüler reflekslerde tam kayıp olmalıdır. Öğürme, öksürme, emme ve aranma reflekslerinde tam kayıp olmalıdır (5). Apne testi kanunda belirtilen uzmanlık alanlarından bir hekim tarafından gerçekleştirilir ve dökümanite edilmelidir. Uzman hekimler veya konsültan branşlar ayrı ayrı, tekrar tekrar apne testi yapmamalı, en uygun koşullarda, muayene bulgusu olarak koma ve tüm beyin sapı reflekslerinin tam kaybı kriterlerini karşılayan hastalarda, tek bir defa ve tanı koydurucu bir apne testi yapmayı hedeflemelidirler. Apne testi yapılabilmesi için normotermi, normotansiyon ve normovolemi ön koşulları sağlanır. Bu koşullarda hastaya uygun mekanik ventilasyon yaklaşımı ile PaCO₂'nin 35-45 mmHg ve PaO₂'nin 200 mmHg üzerinde olması sağlanmalıdır (6). Test öncesi alınan arter kan gazı örneğinde pH ve PaCO₂ değerlerinin normal sınırlarda olması amaçlanmalı, ancak KOAH ve benzeri akciğer patolojilerine bağlı hiperkarbinin düzeltilemediği olgularda apne testinin pozitif olarak kabul edilmesi için başlangıç düzeyine göre en az 20 mmHg artış kuralı uygulanmalıdır. Teste başlamadan önce hasta 5-10 dakika süre ile %100 oksijen ile ventile edilmelidir. Yeterli oksijenasyon sağlandıktan sonra hasta mekanik ventilatörden ayrılmalı ve entübasyon/trakeotomi tüpünün içinden karina seviyesine ilerletilen bir sonda yardımıyla 6-8 L/dakika oksijen verilmelidir. Test süresince bir yandan hastanın spontan soluma çabası gözlenirken diğer yandan da kalp hızı, kan basıncı ve oksijen satürasyonu sürekli izlenmelidir. Hasta ventilatörden ayrıldıktan 8 dakika sonra arter kan gazında PaCO₂ ölçümü yapılmalıdır. Eğer hastanın klinik durumu stabil ise ve hedeflenen PaCO₂ değerlerine ulaşamadıysa test süresi uzatılarak 2 dakikada bir kan gazı örneği alınmasına devam edilmelidir; bu tip bir durumda hedef PaCO₂ düzeylerine ulaşıncaya test sonlandırılır. Apne testinin pozitif olarak yorumlanması için test sonunda PaCO₂ ≥ 60 mmHg olmasına ve başlangıç değerine göre ≥ 20 mmHg artış göstermesine rağmen hastada herhangi bir soluma çabası olmamalıdır. Test sırasında hastada

herhangi bir spontan soluma çabasının gözlenmesi durumunda test BÖ ile uyumlu değildir (apne testi negatif) ve derhal sonlandırılır. Apne testi sırasında hastada hemodinamik bozulma veya hipoksemi olması durumunda test hemen sonlandırılmalıdır. Bu sonlandırma işlemi öncesi hedef PaCO₂ düzeylerine ulaşılmış olma ihtimaline yönelik bir kan gazı örneği alınması tavsiye edilir. Hemodinamik bozulma veya başka bir nedenle PaCO₂ kriterinin karşılanamaması durumunda apne testi sonuçsuz (tamamlanamamış veya yorumlanamaz) olarak kabul edilir. Bu durumda uygun koşullar sağlandıktan sonra apne testi tekrarlanmalıdır. Apne testi önkoşullarının sağlanamaması durumunda veya testin çeşitli nedenler ile hedef PaCO₂ düzeylerine ulaşılmadan sonlandırılması halinde serebral kan dolaşımı değerlendiren destekleyici testlere başvurularak deklasyon sürecine devam edilebilir (5). Beyin ölümü temel bulgularının mevcudiyeti dökümanite edildikten sonra geri dönüşümsüzlük kriterinin sağlanması için bu bulguların belirlenen süre (bekleme süresi) sonunda değişmediği gösterilmelidir. Bekleme süresi 2 aydan küçük bebeklerde 48 saat, 2 aydan büyük ile 1 yaş arası çocuklarda 24 saat, 1 yaş üzerindeki çocuklarda ve yetişkinlerde 12 saat ve kardiyopulmoner resüsitasyon veya benzeri hipoksik iskemik akut beyin hasarı olgularında 24 saat olmalıdır. İlk muayenede üç temel muayene bulgusunun beyin ölümü ile uyumlu olduğu vakalarda, serebral kan dolaşımını değerlendirmeye yönelik destekleyici test ile serebral kan akı-

mının olmadığı gösterilmesi durumunda bekleme süresinin tamamlanmasına ihtiyaç yoktur (5).

Beyin ölümü klinik tanısı serebral kan dolaşımı veya beyin elektriksel aktivitesi hakkında bilgi veren testler ile desteklenmelidir. Elektroensefalografi, duyuşal uyarılmış potansiyeller, transkraniyal Doppler ultrasonografi, radyonüklid serebral sintigrafi (SPECT), BT anjiyografi ve kateter serebral anjiyografi destekleyici testlerdir (4).

KAYNAKLAR

1. Drake M, Bernard A, Hessel E. Brain Death. Surg Clin North Am 2017; 97:1255-73.
2. (03/06/1979 tarihli resmî gazetede yayınlanan 29/05/1979 tarihli 2238 sayılı, Organ ve Doku Alınması, Saklanması ve Nakli Hakkındaki Kanun (<http://www.resmigazete.gov.tr/arsiv/16655.pdf>, son erişim tarihi 20/10/13).
3. Sağlık Bakanlığı Organ, doku nakli ve diyaliz hizmetleri daire başkanlığı. Erişim tarihi: 01.05.2015. Erişim adresi: <https://shgm.saglik.gov.tr>
4. Gürol ME, Bahar SZ. Beyin ölümü tanısı ve ilgili muayene. Editör: Emre M. Nöroloji Temel Kitabı 1. Baskı. İstanbul: Güneş Tıp Kitapevi, 2013: 18
5. Turkish Neurological Society-Diagnostic Guidelines for Brain Death. Turk J Neurol. 2014; 20(3): 101-104
6. Organ ve Doku Nakli Hizmetleri Yönetmeliği Resmî Gazete: 01.02.2012-28191



Nöro-Oftalmoloji

Prof. Dr. Canan Togay Işıkyay

Nöro-oftalmolojik bozukluklar birçok nörolojik hastalığın (nörodejeneratif, demiyelinizan, vasküler, nöromusküler, nörookolojik vs) bulgusu olarak karşımıza çıkabilir ve tanıya ulaşmamızda temel rol oynar. Bunun için, çoğu hastada nöro-oftalmolojik yakınmaların sadece öyküsünün alınması ve eksiksiz muayenesinin yapılması yeterli olmaktadır. Gerekli durumlarda uygun laboratuvar yöntemleri ve radyolojik incelemelerle bulgular desteklenir.

Bu bölümde, önce sırasıyla görsel sistemin, oküler motor sistemin, pupillerin ve göz kapaklarının değerlendirilmesindeki temel noktalar ve arkasından nöro-oftalmolojik bulgularla seyreden ve sık görülen hastalıklar ana hatlarıyla ele alınmıştır.

Nöro-oftalmolojik Muayenenin Esasları

Nöro-oftalmolojik yakınmalarla başvuran hastalarda görsel ve oküler motor sistemlerin, göz kapaklarının ve pupillerin muayenesi ayrıntılı olarak yapılmalıdır. Bu muayeneler yatan hastalarda yatak başı ve ayakta başvuran hastalarda ek zaman ayrılarak poliklinik şartlarında kolayca yapılabilir. Genellikle yakın veya uzak görme kartı, ışık kaynağı ve oftalmoskop dışında ek donanıma ihtiyaç yoktur. Doğru teknikler kullanılarak muayenenin tamamı yapılırsa güvenilir sonuçlara ve doğru ön tanımlara ulaşmak mümkündür. Renkli görmeyi ve santral görme alanını daha ayrıntılı değerlendirmek üzere akıllı telefonlara indirilen uygulamalardan yardım alınabilir. Muayeneye genellikle görsel sistem muayenesiyle başlanması gerekir, çünkü görme keskinliği ve görme alanının durumu konusunda fikir sahibi olmadan oküler motor sistemin muayenesi güvenilir olmaz.

Görsel Sistem Muayenesi

Görsel sistem muayenesi kabaca, görme keskinliği, renkli görme, görme alanı, göz dibi ve relatif aferent pupil defekti değerlendirmesini içermektedir. Öncelikle göze damla damlatılmadan ve parlak ışık tutulmadan önce görme keskinliği ve renkli görmenin değerlendirilmesi yapılmalıdır (1-3).

Görme keskinliği değerlendirmesi için yakın görme kartları (Rosenbaum gibi) 30 cm uzakta tutularak veya uzak eşeli 6 metre mesafede tutularak kullanılabilir. Görme keskinliği muayene edilirken, hastanın öncelikle varsa kırma kusuru düzeltilmeli ve gözlüğünü (yakın kartı kullanılıyorsa yakın gözlüğü/uzak görme test ediliyorsa da uzak gözlüğü) takması istenmelidir. Aydınlık bir ortamda iki göz ayrı ayrı muayene edilmelidir. Yakın görme kusuru olan kişilerin, eline verilen yakın kartını net gördüğü mesafeyi dikate alarak 30 cm'den fazla uzaklaştırmasına izin verilebilir. Kartın en üst seviyesini okuyamayan hastalarda 6 m'den başlayarak ve hastanın görebildiği mesafeye kadar yaklaşarak parmak sayması değerlendirilir. Hastanın parmak sayabildiği mesafe kaydedilir. Parmak sayamayan hastalarda el hareketini algılaması (persepsiyon) ve bu da ışığı algılaması (projeksiyon) sırasıyla değerlendirilir.

Görme keskinliği tam olmayan hastalarda üzerinde <2 mm'lik delik bulunan bir kart tutularak ve hastanın delikten bakması istenerek muayenesi tekrarlanır. Buna "**pinhole testi**" denir ve kırma kusurunu düzeltmenin mümkün olmadığı Nöroloji kliniklerinde kullanımı çok faydalıdır. "Pinhole testi" ile görme keskinliğinde düzelme olması, bozukluğun kırma kusuruyla veya lense bağlı bozukluklarla ilgili olduğunu düşündürür. "Pinhole testi" ile gör-

me keskinliğinin aksine bozulması ise maküler patolojilerde görülebilir.

Renkli görme akıllı telefonlara indirilen uygulamalarla değerlendirilebilir, bu amaçla en sık kullanılan Ishihara renkli görme kartlarıdır. Renkli görme, görme keskinliğinin dahi korunduğu hafif optik sinir etkilenmesi olan durumlarda bozulabilir. Renkli görme kartları her iki göze ayrı ayrı okutularak değerlendirme yapılır. Renkli görmenin pratik değerlendirmesi için kırmızı bir obje her iki göze ayrı ayrı gösterilip renginin aynı olup olmadığı sorulabilir; bu muayene "kırmızı desatürasyon testi" olarak isimlendirilir. Kırmızı obje ile görme alanı değerlendirilmesi de yapmak mümkündür. Optik nöropatilerde renkli görme muayenesinin çok önemli ve duyarlı bir muayene olduğu unutulmamalıdır.

Fotostres testinde, tek gözde görme keskinliği değerlendirildikten sonra göze 10 saniye kadar parlak ışık tutulur ve hemen arkasından görme keskinliği tekrar değerlendirilir; normalde ve optik nöropatili hastalarda 60 saniye içinde hastanın aynı sırayı okuması beklenirken bu sürenin 90 saniye üzerine çıkması makula hastalıklarına bağlı görme kaybını akla getirmelidir.

Görme alanı muayenesi yatak başında konfrontasyon yöntemiyle parmak saydırarak, kırmızı obje göstererek veya bir objeyi periferden santrale doğru yaklaştırarak yapılabilir. Parmak hareketini algılama diğerlerine göre daha az duyarlıdır ve öncelikle tercih edilmez. Konfrontasyonla görme alanı muayenesi için hasta ile doktor karşılıklı aynı hizada otururlar ve karşılıklı gelen tek gözlerini kapatırlar; bu şekilde doktor kendi periferik görme alanını hastaninkine karşılaştırma imkanı bulur. Görme alanının dört kadranı da bu şekilde muayene edilmelidir. Bu muayene sırasında santral görme ile periferik görme alanı da farklı kadranlara tutulan obje ile merkeze tutulan obje karşılaştırılarak değerlendirilebilir. Bilinci bozuk veya muayeneye koopere olamayan hastalarda, hastanın gözleri orta hattayken, görme alanının dışından hızlıca yaklaştırılan tehdit ile refleks göz kapama yanıtı ve dolayısıyla o taraftaki periferik görme alanı değerlendirilir.

Santral 10 derecelik görme alanını değerlendirmek için "Amsler grid" kartları kullanılabilir. Bu kartı bilgisayardan çıktı olarak veya akıllı telefon uygulamasından göstererek muayene yapılabilir. Tanjant tahtası ile de 30 derecelik santral görme alanı değerlendirilir ve fonksiyonel görme alanı kaybı düşünülen hastalarda tanıda yardımcı bir yöntemdir.

Göz dibi muayenesinde hastanın bilinç bozukluğu veya pupil çapı ve fonksiyonlarının takibini gerektiren bir durum yoksa, pupiller dilate edilerek (Tropikamid %0.5, siklopentolat %1 veya fenilefrin %2.5 damlalarıyla) muayene yapılabilir. Pupil ne kadar dilate olursa göz dibinde görebildiğimiz alan da o kadar geniş olur ve retinayı daha iyi değerlendirme şansı buluruz. Optik disk sınırlarını, rengini, fizyolojik çukuru, arter ve venleri ve mümkünse retina ile makülayı değerlendirmek gerekir. Öncelikle optik disk ödeminin ve venöz pulsasyonun araştırılması önemlidir. Venöz pulsasyonun varlığı papilödem ve intrakraniyal hipertansiyonu dışlamamızı sağlarlarken, yokluğunda eşlik eden bulgulara göre karar veririz.

Relatif aferent pupil defekti, tek taraflı veya asimmetrik optik nöropatilerde bulunur ve görme kaybının nörolojik olduğu yönünde bize ipucu sunar. Bunun için karanlık bir ortamda hastanın

uzakta bir noktaya bakması istenir ve parlak bir ışık kaynağı aynı açılardan 3 saniye aralarla iki göze dönüşümlü olarak tutulur. Her seferinde ışık tutulan pupilin küçülmesi normal, sabit kalması veya genişlemesi ise anormal bulgudur ve o gözde "relatif aferent pupil defekti" (RAPD) olduğunu gösterir. Bilateral simetrik görme kayıplarında RAPD bulamayız. Işık veya hareket algısı düzeyinde ileri görme kaybindan yakın bir hastada ışık reaksiyonları normale ve RAPD yoksa kortikal görme kaybı araştırılmalıdır. Bu tip hastalarda diğer bir olasılık fonksiyonel görme kaybıdır. Yaygın retina hasarı olan hastalarda da RAPD saptanabileceği unutulmamalıdır.

Görsel sistem muayenesinde kortikal fonksiyonlar da ihmal edilmemelidir. Bunun içinde obje tanıma, renk tanıma, yüz tanıma, okuma, bütünü algılama ve görsel ihmal muayeneleri vardır.

Görme Kaybı

Tek gözde görme kaybı olan hastalarda öncelikle optik sinir ve retina hastalıkları akla gelmelidir. Öncelikle altta yatan nedenin nörolojik mi (optik sinir lezyonu) yoksa retina veya diğer oküler yapılarla ilgili olup olmadığını anlamak gerekir. Görme kaybının optik sinir lezyonuna bağlı geliştiği durumlarda, görme keskinliği kırma kusuru düzeltildikten sonra artmaz, "pinhole" testi ile düzelmez, renkli görme bozulur ve görme kaybı olan gözde RAPD ortaya çıkar. Yaygın retinal etkilenme olmadıkça oftalmolojik patolojilere bağlı görme kayıplarında RAPD olması beklenmez. Tek taraflı tam görme kaybı olan bir hastada RAPD yoksa, bu durumun oftalmolojik olduğu sonucuna varılabilir. Görme kaybı olan gözde direkt oftalmoskop ile göz dibinin görülemiyor olması da katarakt, kornea lezyonları, vitröz hemorajiler veya üveit gibi gözle ilgili hastalıkların öncelikle dışlanması gerektirir.

Tek gözde görme kaybı ile başvuran hastaların bazılarında muayenede homonim hemianopsi saptanabilir, bu da temporal görme alanımızın nazal görme alanımızdan daha geniş olmasıyla ilişkilidir ve hastalar göremediği temporal alan tarafındaki gözünde görme kaybı olduğu algısına (sağ homonim hemianopsi olan hastanın sağ gözde görme kaybı olduğunu ifade etmesi gibi) kapılabilir. Bu nedenle, görme kaybı tanımlayan hastalarda görme alanı muayenesi eksik bırakılmamalıdır.

Bilateral görme kaybıyla gelen hastalarda nadiren bilateral optik sinir lezyonu olabilir, öncelikle kiazmal ve retrokiazmal lezyonların araştırılması gerekir. Görme alanı muayenesi yapılarak kadrananopsi, hemianopsi olup olmadığı değerlendirilmelidir. Bilateral görme alanı defekti olan hastalarda lokalizasyon görme alanı kaybının özelliklerine göre yapılır ve belirlenen spesifik alana yönelik tetkikler istenir.

Optik Nöropatiler

Optik sinir lezyonuna bağlı gelişen görme kayıpları optik nöropatiler başlığı altında toplanır ve nörologların ilgi alanına girer. Genellikle tek taraflıdır, çok nadiren bilateral eş zamanlı olabilir. Tek taraflı veya asimmetrik optik nöropatisi olan hastalarda, RAPD varlığı objektif bir bulgudur ve hem oftalmolojik nedenlerden hem de fonksiyonel bozukluklardan ayırıcı tanıyı sağlar. Optik nöropatinin en sık nedeni inflamatuvar demiyelinizan optik nöropatidir ve "optik nörit" olarak isimlendirilir.

Tek taraflı görme kaybı, gençlerde ve çocuklarda en çok optik nöriti, ileri yaş grubunda ise vasküler kaynaklı görme kayıplarını düşündürür. Tipik optik nöritin en sık ortaya çıktığı yaş aralığı 20-50 yaşdır. Çocuklarda ve gençlerde bilateral optik nörit görülme sıklığı diğer yaş gruplarına göre daha fazladır. Optik sinirin idyopatik inflamasyonu ile seyreden optik nörit, sıklıkla tek taraflıdır, görme keskinliği günler içinde hızlıca azalır ve göz hareketlerine ağrı eşlik eder. Görme kaybındaki artış iki haftayı geçmeden tamamlanır.

Tipik optik nöritte, görme keskinliğinde genellikle 20/200'i aşmayan azalma, santral skotom şeklinde veya yaygın görme alanı defekti, renkli görmede bozulma ve RAPD olur. Bulgular steroid tedavisine genellikle iyi yanıt verir. Optik nöritli hastaların en az %70'inde göz dibi muayenesi normaldir; bu durum "retrobulber veya posterior nörit" olarak da isimlendirilir. Geri kalan hasta grubunda anterior optik nörit veya papillit gelişebilir ve optik disk ödemi de eşlik eder. Optik nöritin en sık birlikte olduğu hastalık multipl sklerozdur. Optik nörit, multipl sklerozun ilk atağı olarak ortaya çıkabileceği gibi, hastalık seyri boyunca da ataklar halinde gelişebilir.

İleri yaşta gelişen (>50 yaş), göz hareketleriyle ağrının eşlik etmediği veya tam tersine ağrının çok şiddetli olduğu, bilateral görme kaybı olan, santral görme alanı defekti yerine altitudinal veya arkuat görme alanı defektinin olduğu, görme kaybının iki haftanın üzerinde progresyon gösterdiği ve görme keskinliğinin 20/400 altına düştüğü durumlarda "atipik optik nörit" akla gelmelidir (3). Bu özellikler dışında, steroid tedavisine iyi yanıt alınmayan, tedavi kesildikten sonra tekrarlayan, eşlik eden romatolojik, neoplastik, veya infeksiyöz hastalık belirtileri olan olgularda atipik optik nörit etyolojisi araştırılmalı ve dikkatli ayırıcı tanı yapılmalıdır.

Optik nöropatilerin başta gelen nedenlerinden biri optik nörit olmakla birlikte, infeksiyöz, iskemik, toksik, nütrisyonel, infiltratif, kompresif, travmatik ve herediter nedenleri de vardır veya sistemik inflamatuvar hastalıklarla birlikte görülebilir. Papilödem uygun tedavi edilmediği zaman kompresif optik nöropatiye neden olabilir. Glokom da intraoküler basınç artışıyla birlikte optik nöropati yapar.

Klinik seyir ve muayene özellikleri optik nöropati etyolojileri arasında ayırımı kolaylaştırır. Kompresif optik nöropati genellikle kronik progresif gelişirken, toksik/nütrisyonel optik nöropatiler sıklıkla bilateral gelişir. Görme kaybına göz dibi muayenesinde optik disk ödemi ve maküler yıldız (maküla ödemi temsil eder) görünümünün eşlik ettiği hastalarda "**nöoretinitis**" gelişmiş olabilir, bu hastalarda başta kedi tırmığı hastalığı ve sifiliz gibi infeksiyon etkenlerinin ve romatolojik hastalıkların dışlanması gerekir.

Genç erkek hastalarda daha sık olmak üzere tek taraflı akut/subakut ağrısız görme kaybı ve santral/çekosantral görme alanı defekti ve ılımlı göz dibi ödemi mitokondriyal hastalıklardan Leber'in herediter optik nöropatisini (LHON) düşündürmelidir. Bu durum sıklıkla genç hastalarda ortaya çıktığı için optik nöritle karışabilir, ancak ileri yaşlarda da görülebilir. Aile öyküsünün olması, ağrısız olması, göz dibinde peripapiller telanjyektazilerin varlığı ve diğer gözün de ardışık olarak etkilenmesi LHON ayırıcı tanısını gerektirir. Genetik analizle en sık görülen mutasyonlar taranabilir, çünkü tedavisi ve prognozu optik nöritten tamamen farklıdır. LHON hastalarının tedavisinde, mümkün olduğu kadar erken dönemde bir koenzim Q sentetik analogu olan idebenon kullanılabilir, sigara ve alkol kullanımının bırakılması önerilmelidir ve hasta gen tedavisi araştırmalarına yönlendirilebilir.

Bağışıklık sistemi baskılanmış kişilerde akut gelişen görme kaybına, propitozis ve oküler motor paralizilerin de eşlik ettiği durumlarda öncelikle fungal infeksiyonların dışlanması gerekir. Bunlar arasında mukormikozis nöro-oftalmolojik acillerin başında gelir, mortalite ancak erken ve uygun tedavi ile önlenebilir.

Görme Kaybının Vasküler Nedenleri

Anterior iskemik optik nöropati, optik sinirin küçük damar hastalığı olarak kabul edilmektedir, optik sinir başını besleyen kısa posterior siliyer arterlerin hipoperfüzyonu sonucu geliştiği düşünülmektedir. Akut gelişir ve sıklıkla hastalar sabah uyandıklarında görme kaybını fark ederler. Ağrısız akut görme kaybıyla karakterizedir, altitudinal görme alanı kaybı yapar, ilk birkaç hafta içinde

görme kaybında progresif azalma görülebilir. Akut dönemde optik diskte segmental ödem görülür, 6-8 hafta içinde ödemin azalarak kaybolması ve yerini optik atrofinin alması beklenir. Diğer gözde fizyolojik çukurun küçük olması tanıyı destekler ve o gözün de risk altında olduğunu gösterir. Diğer gözde de gelişme riski olduğundan vasküler risk faktörlerinin (hipertansiyon, diabetes mellitus, hiperlipidemi, obstrüktif uyku apne sendromu gibi) tedavisi hemen başlanmalıdır. Fosfodiesteraz inhibitörlerinin kullanımıyla risk artabileceği için hastalarda bu grup ilaçların kullanımı kısıtlanmalıdır. Noktülmal hipotansiyonun etyolojide rol oynadığı ve optik diski besleyen posterior silier arterlerde hipoperfüzyona neden olabileceği de düşünülmektedir. Akut dönemde kortikosteroid tedavisi tartışmalıdır, bazı hekimler kısa süreli oral steroid tedavisini tercih etmekle birlikte, etkinliğini ortaya koyan tutarlı çalışmalar yoktur (5).

Anterior iskemik optik nöropati gelişen hastalarda, baş ağrısı, halsizlik, iştahsızlık, kilo kaybı ve artralji gibi sistemik belirtilerin eşlik etmesi, göz dibi muayenesinde retinal iskemik alanların olması, optik diskin soluk görünmesi ve görme keskinliğinin ağır etkilenmesi etyolojide vaskülit olabileceğini düşündürmeli ve temporal arterit öncelikle araştırılmalıdır. Arteritik anterior iskemik optik nöropati olan hastalarda non-arteritik olanlardan farklı olarak fizyolojik çukurlar normal görünümündedir. Altmış yaş üzeri hastalarda daha sık görülür. Hastalar daha önceden kısa süreli görme kaybı atakları yaşadıklarını ifade edebilirler. Buna yönelik kanda sedimentasyon, c-reaktif protein ve temporal arter Doppler ultrasonografi istenebileceği gibi, tanıyı doğrulamanın en kesin yolu temporal arter biyopsisidir. Temporal arterit düşünülen olgularda diğer gözde görme kaybı gelişmesinin önlemek amacıyla, acilen kortikosteroid tedavisi başlanmalı ve tedavi sonrası ilk hafta yapılmak üzere temporal arter biyopsisi planlanmalıdır.

Posterior iskemik optik nöropatide akut dönemde göz dibinde ödem görülmez, sıklıkla kardivasküler veya yüz üstü pozisyonunda yapılan spinal cerrahiler sonrasında veya temporal arterite bağlı gelişebilir. Sıklıkla bilateral eş zamanlı ortaya çıkar. Akut dönemde objektif göz dibi bulgusu olmadığından tanıda zorlanılabilir.

Optik sinir ve retinayı besleyen santral retinal arter ve dallarının trombembolik oklüzyonu sonrası kısmi veya tam görme kaybı gelişebilir. Görme kaybı akut gelişir ve ağrısızdır. Santral retinal arter oklüzyonlarında tam görme kaybı oluşurken, retinal arter dal oklüzyonlarında altitudinal görme alanı defekti ortaya çıkar. Öyküde geçici görme kaybı atakları bulunabilir. Bu hastalarda yaygın retina etkilenmesi sonucu RAPD görülür. Göz dibi muayenesinde retina solukluk ve maküla görece korunmuş vaskülarizasyonu nedeniyle kiraz kırmızısı bir görünüme sahiptir ve bu görünüm "cherry red spot" veya "Japon bayrağı" olarak isimlendirilir. Retinal arterioller ince görünümündedir ve akut dönemde bazen arter içinde emboli de görülebilir. Bu klinik tablo aynı zamanda akut iskemik inme veya iskemik serebrovasküler olay olarak ele alınmalıdır. İpsilateral karotis arter görüntülemesi öncelikle yapılmalı ve karotis arterde patoloji saptanmayan olgularda emboli odakları (kalp ve arkus aorta gibi) ve gerekirse trombofilik ile vaskülit nedenleri de araştırılmalıdır.

Santral retinal ven oklüzyonlarında görme keskinliğinin daha ilımlı etkilendiği ağrısız daha çok subakut görme kaybı gelişebilir. Bu hastalarda göz dibi patolojisi oldukça belirgindir, optik disk hiperemik ve ödemli iken, retinal venlerde genişleme, kanama odakları ve bazen eksüdaların varlığı tanıda yardımcıdır.

Görme Alanı Defektleri:

Görme alanı bozukluğunun tek gözde olması retina ve optik sinir lezyonunu, bitemporal görme alanı kaybı optik kiazma lezyonunu, homonim görme alanı defektleri ise retrokiazmal lezyon-

ları düşündürmelidir. Optik sinir lezyonlarında tüm görme alanı etkilenebileceği gibi, santral, çekosantral veya arkuat skotomlar ve altitudinal görme alanı defektleri ortaya çıkabilir. Çekosantral skotomda görme alanı defekti, santral görme alanı ve fizyolojik kör noktayı içine alacak şekilde olur. Santral veya çekosantral görme alanı defekti bilateral olduğunda toksik, nutrisyonel veya herediter, tek taraflı olduğunda ise daha çok diğer etyolojilere bağlı optik nöropatileri düşündürür. Maküler lezyonlarda da benzer şekilde santral veya çekosantral görme alanı defekti gelişmesi beklenir.

Arkuat defektler ise yay şeklinde fizyolojik kör noktaya uzanan görme alanı defektleridir, glokom hastalarında ve çeşitli nedenlere bağlı optik nöropatilerde görülebilir. İskemik optik nöropati hastalarında tipik olarak arkuat skotom veya altitudinal görme alanı defekti gelişir.

İntrakranial hipertansiyonda (İİH) görme alanında konsantrik daralma, kör nokta genişlemesi ve alt nazal kadran defektleri sıkça görülür ve idyopatik İİH hastalarında görmeyle ilgili izlem için belli aralarla bilgisayarlı görme alanı testi yapılmalıdır. Hastalarda görme keskinliği ve renkli görme gibi diğer muayene parametrelerinin ileri aşamalara kadar korunabileceği ve klinisyeni yanıltabileceği unutulmamalıdır.

Kiazmal ve retrokiazmal lezyonlarda vertikal meridyeni aşmayan kadran ve yarım alan defektleri (kadrananopi ve hemianopiler) oluşur. Lezyon oksipital loba yaklaştıkça iki gözdeki görme alanı kaybındaki simetri artar. Optik radyasyonun hasar gördüğü durumlarda, lezyon parietal lobda ise karşı tarafta homonim inferior kadran defekti (kadranopsi), temporal lob lezyonlarında ise homonim superior kadran defekti (kadrananopsi) gelişmesi beklenir.

Optik Disk Ödemi:

Optik disk ödemi görülen hastalarda öncelikle bu ödemin yalancı ödemden ayırt edilmesi gerekir. Optik disk drusenli yalancı ödem yapan yapısal göz dibi anormalliklerinin başında gelir. Miyelinli retinal sinir tabakası, kalabalık disk veya dönük disk gibi yapısal başka değişiklikler de disk ödemi ile karıştırılabilir. Disk üzerinde anormal damarlanma psödopapilödem, disk sınırlarında damar silikliği ise papilödem veya gerçek disk ödemi düşündürür.

Optik disk drusenli, dar skleral kanal neticesinde aksoplazmik akımın bozulması ve buna bağlı olarak optik diskte hiyalin yapısında patolojik kalsifiye debrisin birikmesi ile oluşan konjenital bir optik disk anomalisi olarak bilinmektedir. Multipl yuvarlak veya irregüler nokta veya granüller şeklinde görülebilir. Disk damarları net görülebilir, silinme olmaz. Peripapiller sinir lifi tabakasında ödem olmaz. Görme alanı defekti de optik disk drusenli olan kişilerin çoğunda eşlik eder ve kafa karışıklığına yol açabilir. Disk drusenli her yaşta görülebilir, ancak yaşla birlikte kalsifikasyon sıklıkla artarak belirginleşir. Drusen genellikle bilateral olur. Genellikle tesadüfen fark edilir ve asemptomatiktir. Baş ağrısı olan hastalarda papilödem ayırıcı tanısında önemlidir ve şüphe edildiği durumlarda Göz hekimleriyle konsülte edilmelidir. Orbital ultrasonografi, otofloresans, fundus anjiyografi, optik koherans tomografi (OCT), beyin bilgisayarlı tomografi ile tanısı mümkündür (6).

Papilödem ve Psödötümör Serebri:

Disk ödem intrakranial basınç artışıyla ilişkili olduğu durumlarda "papilödem" olarak isimlendirilir. Disk ödeminde görme kaybının eşlik etmesi optik nöropatiler için tipik iken, papilödem erken dönemde görme kaybı yapması beklenmez. Papilödemde eşlik eden sıklıkla baş ağrısı, bulantı/kusma ve çift görme gibi intrakranial hipertansiyon bulguları olur. Hastalar özellikle postüral

olarak tetiklenen kısa süreli bulanık görme ataklarından yakınabilirler ve bu durum ödemin fazla olduğu tarafta daha çok görülür.

Papilödem eşlik eden retinal kanamalar ve eksüdaların varlığına ve disk ödeminin şiddetine göre derecelendirilir (Frisen skorlaması). Uzamış papilödemde önce periferik görme alanında daralma ve fizyolojik kör noktada genişleme ve daha ileri aşamalarda körlük gelişebilir. Papilödem olgularının izlemi bilgisayarlı görme alanı kontrolleriyle yapılmalıdır.

Intrakraniyal hipertansiyon etyolojisinde hidrocefali, kafa içi yer kaplayan oluşumlar, serebral venöz tromboz ve leptomeningeal tutulum ile seyreden hastalıklar dışlandıktan sonra "idyopatik intrakraniyal hipertansiyon" veya "psödötümör serebri" tanısı konulabilir. Psödötümör serebride beyin MRG, manyetik rezonans venografi ve BOS incelemeleri ile sekonder nedenler dışlamalıdır, kullanılan ilaçlar (A vitamini/retinoid gibi) ve eşlik eden hastalıklar (obstrüktif uyku apne sendromu, anemi, üremi gibi) sorgulanmalıdır. Kesin tanı için BOS basıncının ≥ 25 cm olması gerekir, ancak klinik bulguları olan hastalarda BOS basıncının < 25 cm olması tanıyı dışlamaz, bu hastalarda "olası psödötümör serebri" tanısıyla izlemde tutulmalıdır.

Psödötümör serebri, genç doğurgan yaşta ki kilolu kadınlarda daha çok görülmektedir. Baş ağrısı, tinnitus, geçici görme bozukluğu atakları, çift görme sık görülen nörolojik belirtilerdir. Muayenede tek taraflı veya bilateral papilödem, görme alanında genişlemiş kör nokta veya konsantrik daralma, tek taraflı veya bilateral abducens felci tipik bulgularındandır. Beyin MRG'de tanıyı destekleyen bazı bulgular vardır; bunlar boş sella, sıkı subaraknoid mesafeler ve ince ventriküller, optik glob posterioründe düzleşme, optik sinir başı protrüzyonu, optik sinir tortuozitesi, optik sinir kılıfında kalınlaşma, tonsiller aşağı yer değiştirme ve transvers sinüste darlık olarak sayılabilir. Bu bulguların varlığı tek başına psödötümör tanısı koymak için yeterli değildir, klinik belirtileri olmayan hastalarda da bazen görülebilmektedir veya radyologlar tarafından rapor edilebilmektedir.

Hastaların lomber ponksiyon ile tanısı kesinleştikten sonra göz dibi, bilgisayarlı görme alanı ve OCT ile izlemleri yapılmalıdır. OCT ile optik disk ödemi (Frisen skorlamasına göre) ve BOS açılış basıncı arasında korelasyon vardır. Ayrıca, OCT ile sinir lifi tabakası ve optik sinir başı volümü değerlendirilerek optik sinir hasarı takibi yapılabilir.

Tekrarlayan lomber ponksiyonlar gereksizdir. Tedavide asetazolamid, topiramid en sık kullanılan ilaçlardır. Asetazolamidin 500 mg ile başlanarak kademeli olarak artırılması gerekir, sıklıkla 1000-2000 mg'a kadar ve maksimum 4000 mg'a kadar doz artırılabilir (7). Tedaviye rağmen yakınmaları devam eden veya görme alanı kaybı gelişen hastalarda lumboperitoneal şant veya optik sinir kılıf fenestrasyonu düşünülmelidir.

Oküler Motor Sistem Muayenesi

Oküler motor sistem muayenesinde; öncelikle primer pozisyonda iken gözlerde kayma olup olmadığı değerlendirilir. Hastanın gözlerine 50-60 cm uzaklıktan ışık tutularak ve korneadaki yansımalarına bakılarak (korneal ışık refleksi) gözdeki kaymalar değerlendirilebilir. Bazı hastalar diplopiden yakındıkları halde göz hareketlerinde herhangi bir kısıtlılık görülemeyebilir. Bu hastaların gözleri kayma açısından mutlaka değerlendirilmelidir. Gözler primer pozisyondayken fark edilen kaymalar bariz kayma veya "tropy", alternan kapama testiyle ortaya çıkarılan kaymalar ise gizli kayma veya "forya" olarak isimlendirilir. Geniş açılı kaymalar (tropy) primer pozisyonda ve her iki göz açıkken kolayca fark edilirken, dar açılı tropyanın fark edilmesi güç olabilir ve kapama testi uygulamak gerekebilir. Tek göz kapama-açma testi ile alternan

göz kapama testleri kullanılarak hastadaki göz kaymaları ortaya çıkarılabilir, "tropy" ve "forya" ayrımı da yapılabilir.

Tek göz kapama-açma testinde, bir göz kapatıldığında açık olan diğer gözde kayma olup olmadığı değerlendirilir. Eğer bir göz kapandığında diğer gözde refleksiyon oluyorsa tropyya olduğunu (o gözün iki göz açıkken kaymış olduğunu) gösterir. Refleksiyon yönüne bakılarak hangi tipte olduğu söylenebilir. Gizli kaymada kapama testi ve kardinal göz hareketleri normaldir. Bu durumda uygulanan alternan kapama testinde bir gözden diğer göze geçilerek, ardışık kapama uygulanır. Bir gözden diğer göze geçerken açılan gözde kayma olup olmadığı değerlendirilir. Alternan kapama ile iki gözün aynı anda açık kalarak füzyon sağlaması önlenmiş olur. Bu muayenede her iki gözde de kayma görülür.

Gözlerde kayma farklı bakış yönüyle değişmiyor ve hep aynı kalıyorsa, bu "komitan veya non-paralitik kayma" olarak isimlendirilir ve hastanın şaşılığı olduğunu gösterir. Eğer gözdeki kayma bakış yönüyle değişiyorsa o zaman kaymanın nörolojik kaynaklı olduğu söylenebilir. Bu duruma örnek olarak; abducens felci olan hastada gözün içe kayması ve özellikle paralitik tarafa doğru baktığında bu kaymanın belirginleşip, sağlam tarafa baktığında ise tamamen düzelmesi gösterilebilir.

Göz hareketlerinin muayenesinde, öncelikle tek göz kapatılarak her iki gözün ayrı ayrı hareketleri (duksiyonlar) değerlendirilmelidir (1-3). Arkasından iki göz açıkken horizontal, vertikal ve oblik bakışlar değerlendirilir. Bu arada, primer pozisyonda ve uçlara bakışlarda fiksasyon sırasında horizontal, vertikal veya torsiyonel nistagmus çıkıp çıkmadığına dikkat edilmelidir.

Yavaş izleme (pursuit) ve hızlı (sakkadik) göz hareketleri, yaklaşan objenin takibi (konverjans) ve uzaklaşan objenin takibi (diverjans) ayrı ayrı muayene edilmelidir. Refleks göz hareketlerinin muayenesinde, vestibülo-oküler refleks ve optokinetik refleks değerlendirilebilir. Bilinci kapalı bir hastada vestibülo-oküler refleksin (VOR) korunması lezyonun supranükleer düzeyde olduğunu, refleksin kaybı ise lezyonun beyinsapında olduğunu gösterir. Bilinci açık hastalarda gözlerin orta hatta duran bir objeye sabitlenmesi istenerek başın ani ve hızlı bir şekilde sağa/sola çevrilmesiyle VOR muayene edilebilir. Baş hareketi ile gözlerdeki fiksasyonun korunması gerekir. Akut izole vertigoyla başvuran hastalarda lezyonun periferik veya santral vestibüler sistemle ilgisine karar vermek için VOR değerlendirmesi önemlidir. Bunun için baş çevirme testi uygulanır; hasta karşıda duran bir objeye gözlerini fikse eder ve hastanın başı ani ve kısa hareketlerle sağa veya sola çevrilir. Test sırasında VOR kaybı olması ve düzeltici sakkad gelişmesi vertigonun periferik kaynaklı olduğunu destekler (1).

Optokinetik nistagmus için, üzerinde şeritler olan bir silindir veya kumaş hareket ettirilerek hastanın şeritleri gözleriyle takip etmesi istenir. Bu şekilde şeritlerin hareketi yönündeki yavaş izleme göz hareketleri ile bunun zıt yönünde gelişen ve sonraki hedefi odaklamayı sağlayan hızlı göz hareketleri değerlendirilmiş olur. Bu muayene şeritler her iki yöne de hareket ettirilerek tamamlanır. Bu muayene çocuklarda ve fonksiyonel körlük düşünülen hastalarda görmeyi değerlendirmek için kullanılabilir gibi, hem yavaş hem de hızlı göz hareketlerinin muayenesinde yardımcıdır.

Konjuge Bakış Bozuklukları:

Frontal göz merkezinin irritasyona yol açan lezyonlarında (Hematoma veya tümörler gibi) lezyonun karşı tarafına konjuge göz deviasyonu gelişirken, iskemik lezyonlarında lezyon tarafına doğru zorlu göz deviasyonu gelişir. İskemik inme hastalarında akut dönemde sık görülen bu durum Vulpien belirtisi olarak da isimlendirilir ve sıklıkla karşı tarafta yüzü de içine alan hemiparezi ile birliktedir. Beyinsapı, özellikle pons lezyonlarında parapontin

retiküler formasyonun (PPRF) etkilenmesine bağlı gözler hemiplejik tarafa doğru zorlu deviasyon gösterir. Hemisferik lezyona bağlı zorlu göz deviasyonu olan hastalarda oküloşefalik refleks alınabilirken, pons lezyonu olan hastalarda lezyon tarafına oküloşefalik refleks kaybı eşlik eder.

Parietal lob lezyonlarında ipsilateral yavaş izleme göz hareketlerinde bozulma görülebilir. Sıklıkla rostral mezensefal ve talamomezensefalik lezyonlarda vertikal bakış paralizileri görülür. Parinaud sendromu, ışık-yakın disosiasyonu, göz kapaklarında retraksiyon, yukarı bakış kısıtlılığı, konverjans retraksiyon nistagmusu ile karakterize bir klinik tablodur. Dorsal mezensefal lezyonlarında ortaya çıkar, sıklıkla vasküler kaynaklıdır.

İnternükleer Oftalmoplejiler:

Tek taraflı medial longitudinal fasikül (MLF) lezyonlarında ipsilateral içe bakış (bazen sadece hızlı göz hareketi) bozulurken diğer gözde abduksiyonda horizontal nistagmus ortaya çıkar. Bu tablo internükleer oftalmopleji (İNO) olarak isimlendirilir, gençlerde en sık nedeni multipl skleroz iken, ileri yaş grubunda en sık neden serebrovasküler olaylardır. Multipl sklerozda beyinsapı orta hat lezyonlarına bağlı bilateral İNO sık görülür. MLF ve PPRF'yi birlikte etkileyen lezyonlarda ise ipsilateral konjuge bakış felcine, ipsilateral gözde içe bakış kısıtlılığı ile diğer gözde abduksiyonda nistagmus -İNO- eşlik eder. Bu klinik tablo da "bir buçuk sendromu" olarak isimlendirilir. Bir buçuk sendromunun da en sık nedenleri serebrovasküler hastalık ve multipl sklerozdur. İNO gelişen hastalarda skew deviasyon, vertikal bakış bozuklukları ve vertikal nistagmus da eşlik edebilir.

Diplopide Ayırıcı Tanı

Çift görmeyle başvuran hastalarda binoküler diplopi (her iki göz açık olduğunda olan ve gözlerden birinin kapatılmasıyla geçen diplopi) varsa nörolojik olduğu düşünülmelidir. Monoküler (tek göz açıkken olan) diplopielerin kaynağı gözle ilgili olan hastalıklardır. Diplopi olan hastada, diplopinin ne zamanlar ve hangi bakış yönlerinde ortaya çıktığı, değişkenlik gösterip göstermediği, çiftleşmenin karakteri (horizontal/vertikal/oblik/torsiyonel), göz ve baş ağrısının eşlik edip etmediği sorulmalıdır.

Diplopi beyinsapı lezyonlarına, oküler motor sinir paralizilerine, nöromüsküler kavşak hastalıklarına ve ekstraoküler kasları etkileyen hastalıklara bağlı ortaya çıkabilir (8).

Kraniyal Sinir Felçleri:

Göz hareketlerini sağlayan üç kraniyal sinir (oküломotor, troklear ve abduşens sinirleri) vardır. Nükleusları beyinsapında bulunan bu sinirler, beyinsapından çıktıktan sonra subaraknoid mesafede seyrederek ve önce kavernöz sinüsten sonra da superior orbital fissürden geçerek ilgili ekstraoküler kasları innerve ederler. Oküломotor sinir levator palpebralis superior, medial rektus, superior rektus, inferior rektus ve inferior oblik kaslarını innerve ederek göz kapağının elevasyonunu, gözün içe, yukarı ve aşağı bakışını sağlar. İnfierior oblik kası gözün ekstorsiyonundan ve göz medialde iken yukarı bakışından sorumludur. Ayrıca parasempatik lifleri irisin intrensek bir kası olan sfinkter pupillayı innerve ederek pupilin küçülmesini sağlar. Troklear ve abduşens sinirlerinin sadece motor fonksiyonu vardır. Troklear sinir superior oblik kasını innerve ederek gözün intorsiyonundan ve medialde iken aşağı bakışından sorumludur. Abduşens siniri ise lateral rektus kasını innerve ederek gözün dışa bakışını kontrol eder.

Miyastenia gravisin pupil fonksiyonları korunmuş olan hastaların hepsinde oküler motor felçleri taklit edebileceği unutulmalı ve hastalar bu açıdan değerlendirilmelidir.

Üçüncü Kraniyal (Oküломotor) Sinir Felci:

Oküломotor sinir, mezensefalonda, subaraknoid aralıkta, kavernöz sinüste ve orbital apekte çeşitli lezyonlardan ve hastalıklardan etkilenebilir. Mezensefalonda lokalize lezyonlarda oküломotor sinirin nükleer veya fasiküler hasarına bağlı olarak faklı klinik bulgular ortaya çıkar. Mezensefalonda oküломotor sinir nükleusu bir nükleer kompleks şeklinde bulunur. Bilateral levator palpebralis superior kasını innerve eden tek bir santral kaudal nükleus vardır ve superior rektus kasını innerve eden lifler çapraz yaparlar. Bu nedenle, oküломotor nükleus lezyonlarında bilateral pitoz ve bilateral superior rektus felcine, lezyon tarafında diğer oküломotor sinir felci belirtileri eşlik eder. Kısmi oküломotor sinir felçlerinde, mezensefalonda nükleus veya fasikülün kısmi hasarına yol açabilecek lezyonların dışlanması gerekir. Demiyelinizan, vasküler veya inflamatuvar lezyonlar ile tümörler bunlar arasında sayılabilir.

Oküломotor sinir subaraknoid mesafede tümör infiltrasyonundan, infeksiyonlardan, inflamasyondan ve vasküler lezyonlardan (en sık olarak posterior komünikan arter anevrizması) etkilenebilir. Kavernöz sinüsün lateral duvarında lokalize olan sinir, çeşitli etyolojilere bağlı kavernöz sinüs lezyonlarında hasar görebilir. Kavernöz sinüs lezyonlarında diğer komşu kraniyal sinirlerin de (troklear, abduşens, trigeminal sinir oftalmik ve maksiller dalları) etkilenmesi mümkündür, ancak şart değildir. Orbital apeks lezyonlarında oküломotor sinir lezyonuna, troklear, abduşens, trigeminal sinirin oftalmik dalı ve optik sinir bulgularının eşlik etmesi beklenir.

Oküломotor siniri sık etkileyen durumlardan birisi de sinirin iskemik hasarıdır. Başta diyabetes mellitus olmak üzere vasküler risk faktörleri bulunan kişilerde sık görülen iskemik kraniyal mononöropatilerden birisidir. Bu hastalarda pupile giden lifler sinirin periferinde seyrettiği için iskemiden etkilenmeyebilir veya kısmi etkilenebilir. Yakınmalar akut gelişir, hafif göz ağrısı eşlik edebilir. Bu klinik özellik hastaların anevrizma kompresyonuna bağlı gelişen oküломotor paralizisi olgularından ayırıcı tanısını kolaylaştırır. Oküломotor sinirin tüm fonksiyonları bozulan bir olguda pupilin korunmuş olması iskemik etyoloji lehine kıymetli bir bulgudur, ancak kısmi sinir paralizilerinde pupilin korunması tek başına kompresyonu dışlamaz, mutlaka görüntüleme ile olası vasküler patolojilerin araştırılması gerekir. İskemik kraniyal mononöropatilerde bulguların 3-6 ay içinde tamamen düzelmesi beklenir ve risk faktörlerinin etkin tedavisine özen gösterilmelidir. Bu hastalarda aberan rejenerasyon beklenmez, gelişiyorsa mutlaka infiltratif veya kompresif patolojilerin araştırılması gerekir. İleri yaşta hastalarda iskemik oküломotor sinir felci ayırıcı tanısında vaskülitlerin, özellikle de temporal arteritin olduğu unutulmamalıdır.

Özetle; oküломotor sinir felci olan hastalarda hastanın yaşı, eşlik eden

vasküler risk faktörleri ve diğer hastalıkları, baş ve göz ağrısı olup olmadığı, nörolojik muayene bulguları, felcin parsiyel veya komplet olması ve pupil fonksiyonlarının durumu etyoloji ve planlanması gereken tetkikler konusunda bizi yönlendirmelidir.

Dördüncü Kraniyal (Troklear) Sinir Felci:

Troklear sinir nükleusu mezensefalonda tektumunda medial ve dorsalde, periakvaduktal gri cevher ventralinde ve inen sempatik yolların medialinde bulunur. Troklear sinir çapraz yaparak mezensefalonda dorsalinden çıkar, mezensefalonda etrafında dolaşır ve intrakraniyal seyri en uzun olan sinirdir. Mezensefalonda lezyonlarında kontrateral, mezensefalondan çıktıktan sonraki lezyonlarında ise ipsilateral troklear sinir felci gelişir.

Hastalar daha çok merdiven inerken ve okurken gelişen vertikal veya oblik diplopiden yakınır. Zamanla intorsiyon kısıtlılığı-

ni kompanse edebilmek ve diplopiyi düzeltebilmek amacıyla hastalar başlarını karşı tarafa doğru hafifçe eğeler; bu baş pozisyonu "Bielchowsky belirtisi" olarak da isimlendirilir.

Muayenede superior oblik kastaki paraliziyi ortaya koymak kolay olmayabilir, bulgular çok silik olduğu için bazı manevralardan faydalanmak gerekebilir. Alternan kapama testi ile, troklear sinir felci olan taraftaki gözde primer pozisyonda hipertropya (yukarı kayma) gözlenir. Bu kayma özellikle hastanın gözlerini karşı tarafa çevirdiği durumlarda veya başını lezyon tarafına eğdiğinde artması tipiktir. Tam tersine, gözdeki kaymanın lezyon tarafına doğru gözleri çevirmekle veya başı lezyonun karşı tarafına doğru eğmekle azalması beklenir.

Troklear sinir felci başta travma, mezensefalon lezyonu, sinirin subaraknoid mesafede inflamatuvar, infeksiyöz, infiltratif ve kompresif patolojilerden etkilenmesi, kavernöz sinüs veya orbital apeks lezyonlarında etkilenmesi sonucu gelişebilir. Mezensefalon lezyonlarında troklear sinir felcinin karşı tarafında Horner sendromunun eşlik etmesi beklenir.

Diyabetes mellitus komplikasyonu olarak, diğer oküler motor sinir felçleri gibi troklear sinir de etkilenebilir ve 3-6 ay içinde düzelmesi beklenir. Çocukluk kafa travmalarına bağlı troklear sinir felci olan kişilerde ilerleyen yaşla birlikte kompensatuvar mekanizmalar yetersiz kalabilir, bunun sonucunda akut gelişen diplopiden yakınmaya başlayabilirler. Bu kişilerde eski fotoğrafların baş pozisyonu açısından değerlendirilmesi ayırıcı tanıda çok faydalı olur ve hastayı gereksiz incelemelerden kurtarır.

Altıncı Kraniyal (Abdusens) Sinir Felci:

Abdusens sinir nükleusunda, hem ipsilateral lateral rektus kasını innerve eden nöronlar hem de medial longitüdinale fasikülü oluşturan ve kontrateral medial rektus kasını innerve eden inter-nöronlar bulunur. Bu nedenle, abduzens nükleus lezyonlarında ipsilateral konjuge bakış bozuluşu. Nükleustan sonraki lezyonlarda ise ipsilateral dışa bakış kısıtlılığı gelişir.

Hastalar genellikle lezyon tarafına bakışta ortaya çıkan horizontal diplopi yakınmasıyla başvururlar. Dışa bakışı kısıtlı olup, diplopi yakınması olmayan kişilerde konjenital olan Duane sendromu hatırlanmalıdır. Duane sendromunda tek taraflı veya bilateral dışa bakış kısıtlılığına, içe bakarken globda retraksiyon ve palpebral fissürde daralma eşlik eder. Duane sendromundaki lateral rektus ve medial rektus kaslarının aberan innervasyonu nedeniyle glob retraksiyonu oluşur. Bu kişilerde erken tanı ile gereksiz incelemelerden kaçınılması yararlıdır.

Talamik lezyonlarda (sıklıkla hematolarda görülür) özellikle lezyonun karşı tarafındaki gözde ezotropya (gözde içe şaşılık) ve dışa bakışta kısıtlılık gelişebilir. Psödoabduzens felci olarak isimlendirilen bu durumun daha çok lezyonun karşı tarafında belirgin olan konverjans artışı veya konverjansın inhibisyonundaki azalmayla ilgili olabileceği düşünülmektedir.

Beyinsapı lezyonlarında fasiyal sinir lifleri abduzens nükleusunun etrafında dolandığından, bu bölgeye lokalize lezyonlarda ipsilateral bakış felcine, sıklıkla aynı tarafta periferik fasiyal paralizide eşlik eder. Bu durum "fasiyal kollikulus sendromu" olarak da isimlendirilmektedir. MLF komşuluğu nedeniyle ipsilateral bakış felcine İNO da eşlik edebilir ve "birbuçuk sendromu" ortaya çıkabilir. Pons lezyonlarının en sık nedeni vasküler, demiyelinizan hastalıklar ve tümörlerdir. Abdusens siniri kavernöz sinüste internal karotis arter komşuluğundadır ve okülosempatik liflere de yakındır. Bu lokalizasyondaki lezyonlarda ipsilateral Horner sendromu abduzens felciyle birlikte bulunabilir.

Tek taraflı veya bilateral abduzens felcine, baş ağrısı, bulantıkusma, papilödem gibi belirtilerin eşlik ettiği durumlarda hemen

acla intrakraniyal hipertansiyon gelmelidir. İntrakraniyal hipertansiyon tümör, infeksiyon, venöz tromboz, hidrosefali gibi çeşitli etyolojilere bağlı gelişebileceği gibi psödötümör serebri ile de ilişkili olabilir. İntrakraniyal hipotansiyon bazen tek taraflı veya bilateral abduzens felcine neden olabilir. Sinir subaraknoid mesafede kompresyon, menenjit, tümör infiltrasyonu ve travmaya bağlı da etkilenebilir.

Kafa tabanı lezyonlarında, klivusu infiltre eden nazofarinks kanserlerinde, sıklıkla mastoid infeksiyonlarıyla ilişkili petroz apeks lezyonlarında, kavernöz sinüs ve orbital apeks lezyonlarında abduzens felci gelişebilir. İleri yaşta hastalarda gelişen izole abduzens paralizilerinde vasküler risk faktörleri de eşlik ediyorsa mikrovasküler komplikasyonlar acla gelmelidir. Bu hastalarda başka nörolojik muayene bulgusu beklenmez. Temporal arteritin de klinik ve laboratuvar özellikleri araştırılarak dikkatlice dışlanması gerekir. İskemik abduzens felcinin 3-6 ay içinde kendiliğinden düzelmesi beklenir.

Konverjans spazmı abduzens felcini taklit edebilen durumlardan birisidir ve sıklıkla fonksiyonel bir bozukluk olarak gelişir. Konverjans spazmına bağlı tek taraflı veya bilateral dışa bakış kısıtlılığı, çift görme gelişebilir. Bu hastalarda dikkat edildiği takdirde abduzens felcinden farklı olarak dışa bakış sırasında gözde konverjans geliştiği ve pupilde miyozis olduğu fark edilebilir. Dışa bakış kısıtlılığı muayene sırasında ve farklı zamanlarda değişkenlik gösterir, genellikle tutarlı bulgular elde edilemez.

Kavernöz Sinüs ve Orbital Apeks Lezyonları:

Vasküler (anevrizma, karotikokavernöz fistül gibi), inflamatuvar (romatolojik hastalıklar, Wegener granülomatozis, sarkoidoz gibi), infeksiyöz (fungal ve bakteriyel infeksiyonlar) ve infiltratif (lenfoma, metastaz gibi) birçok hastalığa bağlı kavernöz sinüs ve orbital apeks etkilenebilir. Kavernöz sinüs lezyonlarında oküler motor sinirler, trigeminal sinirin oftalmik ve maksiller dalları ve okülosempatik yollar etkilenebilir. Orbital apeks lezyonlarında ise, oküler motor sinirlerle, trigeminal sinirin oftalmik dalı, okülosempatik yollar ve optik sinir etkilenebilir.

Akut gelişen, başlangıçta tek taraflı oftalmopleji ve görme kaybı olgularında, kronik hastalıklar ve immünsüpresyon varlığında mukormikozis acla gelmelidir. Bu hastaların mutlaka nazal mukozaya ve sinüse değerlendirmesi yapılmalı, gerekirse biyopsi alınarak patolojik ve mikrobiyolojik incelemeler istenmelidir. Mukormikozis, en önemli nöro-oftalmolojik acil hastalıkların başında gelir, bu hastaların tanısında gecikme mortalite ve ciddi morbiditeler ile sonuçlanır.

Hipofiz adenomu veya kitlesi olan kişilerde, akut ve ağrılı, tek taraflı veya bilateral gelişen oftalmoplejilerde pitüiter apopleksi en olası tanıdır. Beyin BT'de ve MRG'de hipofiz bezinde kanama veya infarkt görüntülenebilir. Nöro-oftalmolojik acil durumlardandır. Cerrahi tedavi yapılması gerekebilir.

Ağrılı kavernöz sinüs sendromuyla başvuran olgularda tüm olası etyolojiler (tümörler, infeksiyonlar, inflamatuvar hastalıklar gibi) dışlandıktan sonra "Tolosa-Hunt sendromu" düşünülebilir. Tolosa-Hunt sendromu kavernöz sinüsün idyopatik inflamatuvar hastalığı olmakla birlikte bir dışlama tanısıdır. Hastaların klinik bulgularını steroid tedavisine dramatik yanıt verir.

Nöromusküler kavşak hastalıkları:

Miyastena gravis (MG) diplopiye sık neden olan hastalıkların birisidir ve mutlaka çift görme yakınmasıyla gelen hastaların tümünde dışlanmalıdır. MG kraniyal sinir felçlerini ve internükleer oftalmoplejiyi taklit edebilir. Klinik belirtilerin dalgalanma göstermesi, gün içinde yapılan muayenelerin değişkenlik göstermesi, yorma testleriyle belirtilerin artıp, dinlenme ve soğuk uygulama-

siyla azalması, pupil fonksiyonlarının normal olması ayırıcı tanıda önemlidir ve MG tanısını destekler.

MG hastalarının %50 kadarında ilk belirti diplopi ve pitoz gibi nöro-oftalmolojik belirtilerdir. Başlangıçta olmasa bile hastalığın seyrinde en az %80 oranında bu belirtiler ortaya çıkar. İzole oküler belirtilerle başvuran hastaların %50-60 kadarının ilk 3 yıl içinde sistemik MG'ye dönüştüğü, %20 kadarının ise izole oküler MG ile sınırlı kaldığı bilinmektedir (9-12). İmmünsüpresif ilaçların kullanımının sekonder jeneralizasyon riskini azalttığı bilinmektedir.

Hastalık genç kadınlarda ve ileri yaş erkeklerde daha çok oküler belirtilerle başlamaktadır. Bilateral İNO dahil tüm oküler motor felçleri taklit edebilmektedir. Tek taraflı veya asimmetrik bilateral belirtilere neden olabilir. Pitoz ve bakış felçleri taraf değiştirebilir, gün içinde dalgalanma gösterir. Bakış kısıtlılığı çok hafif olduğunda bulanık görmeye yol açabilir. Pupil fonksiyonları normaldir. Orbikülaris okülü kasında da güçsüzlük olması (hastanın gözlerini sıkma kuvvetinin de azalması) tanıyı destekleyen bir bulgudur, ancak benzer bir bulgunun miyoaptilerde de görülebileceği unutulmamalıdır. Anti-Musk pozitif MG'lilerde oldukça simetrik pitoz ve oftalmopleji gelişebilir. Nadiren kronik dönemde bilateral komplet eksternal oftalmopleji de gelişebileceği de unutulmamalıdır.

Klinik tanıda hafif veya kısmi pitozu olan hastalarda yorma testi ve daha belirgin pitozu olan hastalarda buz testi uygulanabilir. Yorma testi için hastanın 1 dakika kadar sürekli yukarı bakması istenerek, test sonrasında pitozunun artıp artmadığı değerlendirilir. Buz testinde, bir buz parçası göz kapağının üstünde 1 dakika (hastanın tolere edebildiği süreye göre değişebilir) kadar tutularak pitozda düzelleme (en az 2 mm) olup olmadığı değerlendirilir. Farmakolojik test olarak neostigmin 1.5 mg intramüsküler uygulanabilir. Test yapıldıktan sonraki 30-45. dakikada hastanın pitoz ve/veya diplopiinde düzelleme olması beklenir. Parenteral test uygulamasının hasta monitörize edilerek ve güvenli koşullarda ve gerekirse atropin uygulayabilecek şekilde planlanması önemlidir. Bu koşulların sağlanamadığı durumlarda oral pridostigmin başlanarak hastanın ilaca yanıtı da değerlendirilebilir.

Bazen tek taraflı pitozu olan hastalarda diğer göz kapağında retraksiyon eşlik edebilir; bu durumda pitozun hastanın göz kapağı kaldırılarak düzeltilmesi diğer göz kapağındaki retraksiyonun düzelmesiyle sonuçlanabilir ve bu bulgu da MG'yi destekler. MG tanısında ardı sıra sinir uyarımının duyarlılığı düşüktür (%30) ve yapılacak da semptomatik kaslarda çalışılması önerilir. Jeneralize MG'de duyarlılığı %90'larda olan serolojik testlerin (Ach reseptör antikoru, anti-Musk antikoru gibi) oküler MG'de duyarlılığı sınırlıdır ve %50-70'leri geçmez. Buz testi ve tek lif EMG'nin birlikte yapıldığı hastalarda duyarlılığın %95'lere vardığını gösteren sonuçlar elde edilmiştir (13).

Oküler MG tanısı alan hastalarda en çok merak edilen hastalığın jeneralize olup olmayacağıdır. Hastalık belirtileri ileri yaşta ortaya çıkmış olanlara, kadınlarda, serolojik testi pozitif çıkanlarda, elektrofizyolojik testleri bozuk olanlarda ve timus görüntülemesinde patoloji saptanmış olanlarda sekonder jeneralize MG gelişme riskinin daha yüksek olduğu bilinmektedir. İmmünsüpresif tedavi alan hastalarda ise jeneralize olma riskinin daha düşük olduğu gösterilmiştir (11).

Botulismus, Clostridium Botulinum basilinin toksiniyle oluşan bir nöromüsküler kavşak hastalığıdır. Toksin sinaptaki kolinerjik aktiviteyi geri dönüşümsüz olarak inhibe eder. En sık bozulmuş gıdaların yenmesi sonucu gastrointestinal sistemden ve daha nadiren solunum yolu mukozasından veya yaralı ciltten bulaşabilir. Bilateral flask aşağı doğru inen paralizi ve otonomik disfonksiyon ile kendini gösterir. Oftalmopleji ve tonik pupillere bağlı bulanık görme sık görülen belirtileridir. Nadiren kozmetik botulinum

toksin uygulamaları sonrası da 12 hafta içinde düzelen pitoz gelişebilir (14).

Sıklıkla malign neoplazmlara, nadiren de otoimmün hastalıklara eşlik eden veya idyopatik olarak gelişen Eaton-Lambert sendromu >40 yaşındaki erkeklerde daha sık görülen bir nöromüsküler kavşak hastalığıdır. Eaton-Lambert sendromunda egzersiz sonrası düzelen proksimal kuvvetsizlik ve otonomik belirtiler sık görülür. Oküler belirtiler çok nadir görülür ve ön planda değildir.

Ekstraoküler kasları etkileyen hastalıklar:

Ekstraoküler kaslarda kuvvet kaybına yol açan hastalıklar (miyopati) veya bu kasların hareketini kısıtlayan (restriktif) lokal hastalıklar (inflamasyon, travma, tümör gibi) diplopiye neden olurlar. Restriktif hastalıklar arasında en sık görülenler, tiroid oftalmopati ve orbital inflamatuvar hastalıklardır. Her iki grup hastalıkta da orbita görüntülemeye ekstraoküler kaslarda genişleme saptanır. Bu nedenle, propitozis sık eşlik eden bir bulgudur.

Tiroid oftalmopatilerde tek taraflı veya daha sıklıkla bilateral eksoftalmus ve göz kapağı retraksiyonu gibi tipik özellikler eşlik eder. En sık olarak medial ve inferior rektus kası etkilenir, bu nedenle de gözün öncelikle dış ve yukarı bakışı kısıtlanır. İleri olgularda orbital konjesyon ve optik sinir kompresyonu bulguları da eşlik edebilir. Tiroid fonksiyon testleri normal olabilir, tiroid otoantikorları yüksek bulunabilir. Orbital bilgisayarlı tomografide (BT) ve MRG'de ekstraoküler kaslarda genişleme tipiktir, tendonlarda kontrastlanma görülmez. Tedavide tiroid bozukluğu öncelikle düzeltilmelidir, gerekirse oral steroid tedavisi başlanmalıdır, intraoküler basınç artışı ve optik sinir kompresyonu açısından hastalar izlemde tutulmalıdır.

Orbital inflamatuvar hastalıklar, başta miyozitle birlikte idyopatik olmak üzere, IgG4 ilişkili hastalıklar, Wegener granülomatozis, bağ dokusu hastalıkları, sarkoidoz ve inflamatuvar barsak hastalıkları gibi farklı etyolojilere bağlı gelişebilir. Orbital miyozit, akut veya subakut başlangıçlıdır, göz hareketleriyle ağrı sıklıkla eşlik eder ve genellikle tek taraflıdır. Gözde kızarıklık ve kemozis eşlik edebilir. Ekstraoküler kasların yanı sıra orbital yağ dokusu, optik sinir ve kılıfı, sklera ve lakrimal bez gibi orbital yapıların tümü inflamasyondan etkilenebilir. Orbital BT'de ve kontrastlı yağ baskılı MRG'de ekstraoküler kasların tendonunda ve diğer orbital yapılarda da tiroid oftalmopatiden farklı olarak inflamasyona bağlı patolojik kontrastlanma görülür.

Orbital inflamatuvar miyozitin en sık tipi idyopatik olandır ve altta yatan bir sistemik hastalık veya enfeksiyon eşlik etmez. Ayırıcı tanı için orbital enfeksiyonların ve sistemik inflamatuvar hastalıkların (bağ dokusu hastalıkları ve IgG4 ilişkili hastalıklar gibi) mutlaka klinik, laboratuvar ve radyolojik incelemelerle dışlanması gerekir. Bir dışlama tanısı olan orbital inflamatuvar miyozitin idyopatik formu "orbital psödötümör" olarak da isimlendirilmektedir. Non-enfeksiyöz orbital inflamatuvar miyozit steroide dramatik yanıt verir ve sıklıkla steroid dozunun azaltılması veya ilacın kesilmesiyle relaps gösterebilir.

Tiroid oftalmopatiler ve orbital inflamatuvar hastalıkların dışında orbitanın primer ve metastatik tümörleri de diplopi ve propitozis ile kendini gösterebilir, özellikle özgeçmişinde malignite olan hastalarda gerekirse biyopsi ile orbital infiltrasyonun dışlanması gerekir.

Ekstraoküler kasları da etkileyen herediter miyopati kronik progresif seyir gösterirler. Bunlar arasında kronik progresif eksternal oftalmopleji mitokondriyal miyopati sınıfında yer alır ve maternal kalıtım gösterir. Başlangıç yaşı oldukça değişkendir. Bulgular yıllar içinde yavaş ilerleyen oldukça simetrik pitoz ve gözlerde tüm yönlerde harekete kısıtlılığı ile karakterizedir. Mitokondriyal miyopatilerde görülen diğer nörolojik ve sistemik tutulumların,

kardiyak iletim bozukluklarının ve jeneralize miyopatinin de araştırılması gerekir.

Müsküler distroflerin bazı tipleri de ekstraoküler kas güçsüzlüğü gösterebilir; bunlar arasında erişkin yaşlarda başlangıç gösteren okülofaringial müsküler distrofi ve miyotonik distrofi önemlidir. Klinik tablo yine oldukça simetrik pitoz ve göz hareketlerinde her yöne kısıtlılıkla karakterizedir ve yıllar içinde sinsi ve yavaş bir progresyon gösterir. Okülofaringial müsküler distrofide disfajinin ve miyotonik distrofide miyotoni, frontal kellik ve fasial atrofi ile güçsüzlüğün eşlik etmesi tanıda yardımcı belirtilerdir. Her iki kas hastalığı da otozomal dominant kalıtım gösterir. Herediter miyopatilerde seyirin çok yavaş olması ve ekstraoküler kaslardaki simetrik ve yaygın etkilenme nedeniyle hastalar oftalmoplejik oldukları halde diplopiden yakınmayabilirler.

Pupil Fonksiyonlarının Muayenesi ve Anormallikleri

Pupiller normalde 2-6 mm çapında ve simetriktrir. Pupillerin boyutunu iristeki parasempatik innervasyonlu sfinkter pupilla ve sempatik innervasyonlu dilatör pupilla kasları düzenler. Pupil çaplarının farklı olması **anizokori** olarak isimlendirilir. Fizyolojik anizokoride pupil çapları arasındaki fark 1 mm'yi geçmez ve toplumda sık karşılaşılan bir durumdur. Fizyolojik anizokoride karanlık ve aydınlık ortamda pupiller arasındaki çap farkı değişmez. Kişinin eski fotoğrafları incelenerek anizokorinin başlangıç zamanı konusunda fikir sahibi olunabilir.

Anizokorisi olan bir hastada öncelikle anormal pupilin hangisi olduğuna karar verilmelidir (15). Bunun için hasta önce normal oda ışığında, sonra karanlıkta ve parlak ışıkta muayene edilir. Karanlıkta pupil çapları eşitlenip, parlak ışıkta anizokori artıyorsa, parlak ışıkta küçülmeyen pupilin anormal olduğu düşünülür. Eğer tam tersine, pupil çapları parlak ışıkta eşitleniyor ve karanlıkta anizokori artıyor ise küçük kalan pupilin patolojik olduğu söylenebilir. Ayrıca, göz kapakları, göz hareketleri, pupillerin ışık ve yakın reaksiyonları da değerlendirilerek anizokorinin etyolojisi belirlenebilir. Bazı farmakolojik testlerden de faydalanmak gerekebilir. Pupil çapını belirleyen sempatik ve parasempatik innervasyon arasındaki dengedir. Özetle; parlak ışıkta küçülmeyen pupilde de sempatik innervasyonun bozuk, karanlıkta büyümeyen pupilde de sempatik innervasyonun bozuk olduğu sonucuna varılabilir.

Horner Sendromu:

Pupilin sempatik innervasyon bozukluğunun nedeni Horner sendromudur. Horner sendromu (okülosempatik paralizi) göze giden ve pupilin dilatör kaslarını innerve eden okülosempatik yollardaki lezyona bağlı gelişir. Müller kasının da sempatik innervasyonu bozulduğu için bu hastalarda inkomplet pitoz oluşur. Enoftalmus, alt göz kapağında ters pitoz, karanlıkta bekledikçe pupilde gelişen gecikmeli dilatasyon Horner sendromunun diğer bulgularıdır. Okülosempatik yollar, posterior hipotalamustan başlar (birinci nöron), beyinsapını ve servikal spinal kordu geçerek T1 segmentine kadar iner (ikinci nöron) ve akciğer apeks komşuluğunda yukarı dönerek superior servikal ganglionda sinapsını yapar (üçüncü nöron). Daha sonra internal karotis arter ile kafa tabanından giren ve kavernoöz sinüsten geçen yollar gözün sempatik innervasyonunu sağlar.

Horner sendromunun en sık nedenlerinden birisi Wallenberg sendromudur, ancak eşlik eden karakteristik bulgular sayesinde bu sendrom kolayca tanınabilir. İleri yaşta akciğer apeks tümörleri dışlanmalıdır. Ağrının eşlik ettiği veya travma öyküsü olan kişilerde karotis diseksiyonu araştırılmalıdır. Juguler ven kateterizasyonu gibi girişimler sonrası iyatrojenik olarak gelişebilir. Oküler motor paralizilerin eşlik ettiği Horner sendromu ise kavernoöz sinüs lezyonunu düşündürmelidir. Küme baş ağrısına eşlik edebilir. Apraklonidin testi ile tanıda tereddüt edilen olgularda kesin tanı-

ya gidilebilir. Apraklonidin %0.5 damla her iki göze birer kez damlatılarak yarım saat kadar beklendiğinde miyotik pupilin genişlemesi ve pitozun düzelmesi Horner sendromu tanısını destekler.

Geniş Pupil Nedenleri ve Adie'nin Tonik Pupillası:

Pupilin parasempatik innervasyon bozukluğu en sık olarak oküломotor sinir felcine veya Adie'nin tonik pupillasına bağlı gelişebilir. Oküломotor sinir felcinde pitoz, içe, yukarı ve aşağı bakış felcinin veya bu belirtilerden bazılarının klinik tabloya eşlik etmesi beklenir. Bu belirtilerden hiçbirinin eşlik etmediği hastalarda oküломotor sinir felci olasılığı oldukça düşüktür. Adie'nin tonik pupillası, silier ganglionun veya kısa siliyer sinirin idyopatik hasarı sonrası ortaya çıkar. Bu hastalarda ışık-yakın disosiasyonu da (ışık reaksiyonunun bozulması, yakın reaksiyonunun korunması) olur. Yakın reaksiyonu için uzağa bakan hastanın giderek yüzüne yaklaşan bir objeyi takip etmesi istenir ve muayene sırasında pupillerin küçülmesi beklenir.

Adie'nin tonik pupillasında kesin tanı için sulandırılmış %0.1'lik pilokarpin kullanılır. Sulandırılmış pilokarpin her iki göze damlatıldıktan sonra yarım saat kadar beklendiğinde miyotik pupil genişliyor ve anizokori düzeliyorsa tanı desteklenmiş olur. Yüzde 0.1'lik pilokarpin denervasyon hipersensitivitesi nedeniyle tonik pupilde küçülmeye neden olurken, normal pupilde, oküломotor sinir felci veya farmakolojik ajanlara bağlı genişlemiş pupilde aynı yanıt oluşmaz ve ayırıcı tanı bu şekilde yapılabilir. Oküломotor sinir lezyonu olan hastalarda %1'lik pilokarpine yanıt görülürken, farmakolojik ilaçlara bağlı gelişen geniş pupil postsinaptik reseptörlerin blokajı nedeniyle %1-2'lik pilokarpine de yanıt vermez. Farmakolojik geniş pupili olan hastalarda yakın reaksiyonu da alınmaz, dolayısıyla ışık-yakın disosiasyonu bulunmaz.

Son olarak anizokorisi olan hastalarda kullanılan sistemik ilaçların (antikolinergik, noradrenerjik etkisi olan ilaçlar gibi), inhaler veya nebulizatör ile uygulanan ilaçlar gibi lokal uygulanan tedavilerin, geçirilmiş oftalmolojik hastalıkların (glokom, üveit), oküler travma ve cerrahi işlemlerin sorgulanması unutulmamalıdır.

Göz Kapağı Fonksiyonlarının Muayenesi ve Bozuklukları

Normalde üst göz kapağının korneal limbusu hafifçe örtecek ve sklera görünmeyecek şekilde konumlanması gerekir. Pitozu olan kişilerde pupil fonksiyonları, göz hareketleri ve kas kuvveti değerlendirmesi en olası etyolojileri ayırt edebilmemizi sağlar. Bazı göz travmaları, ameliyatlar, göz kapağı ödemi ve kontakt lens kullanımı gibi kronik kapak temasına yol açan durumlarda aponörtik pitoza neden olabileceği için anamnezde sorgulanmalıdır.

Göz kapağının elevasyonu başlıca oküломotor sinir tarafından innerve olan levator palpebralis superior ve kısmen de sempatik innervasyonlu Müller kası tarafından gerçekleşir. Hem oküломotor sinir felcinde hem de okülosempatik paralizde (Horner sendromu) pitoz gelişebilir ve eşlik eden belirtiler bizi doğru tanıya yönlendirir. Oküломotor paralizde kısmi veya tam pitoz gelişebilir, genellikle midriyazis ve göz hareketlerinde kısıtlılık eşlik ettiği için tanısı kolaydır. Horner sendromunda ise kısmi pitoz, miyozis ve enoftalmus olması beklenir. Özellikle bilateral pitoz varlığında nöromüsküler kavşak hastalıkları ve ekstraoküler kasların tutulumuyla seyreden tüm hastalıklar ayırıcı tanıda dikkate alınmalıdır.

"Marcus-Gunn jaw-winking" sendromunda oküломotor sinirin levator palpebra dalı ile trigeminal sinir motor dalı arasında aberan innervasyon olur. Kişi, ağzına lokma alıp çiğnemeye başladığında veya ağzını açtığında pitotik olan göz kapağında elevasyon gerçekleşir.

Miyastenia graviste asimmetrik bilateral veya tek taraflı pitoz olabilir. Pitoz taraf değiştirebilir, gün içinde ve yorulmakla artması, dinlenince (şekerleme yaptıktan sonra) azalması beklenir. Genel-

likle diplopi eşlik eder. Muayenede orbikülaris oküli kasının güçsüz olması tanıyı destekler. Yorma testi, buz testi ve farmakolojik testler tanıda uygulanmalıdır. Oküler miyopatilerde (okülofaringial distrofi, miyotonik distrofi ve mitokondriyal miyopatiler gibi) yakınlıkların çok yavaş gelişmesi ve genellikle simetrik bulgular olması ve yıllar içinde ilerlemesi tipiktir.

Levator aponörotik pitoz sık görülen pitoz nedenlerinden birisidir ve özellikle ileri yaşta kişilerde mutlaka akla gelmelidir. Öyküde pitozun ne zaman başladığı tam olarak söylenemez. Tek taraflı veya bilateral olabilir. Kontakt lens kullanımı, tekrarlayıcı veya kronik göz kapağı ödemi, topikal steroid kullanımı sonrası veya yapısal olarak gelişebilir. Muayenede superior sulkusun derin olduğu ve üst göz kapağı çizgisinin yukarıda konumlandığı veya kaybolduğu gözlenir. Göz kapakları kapandığında pitotik taraftaki kapak daha aşağıda kalır.

Pitoz olan hastalarda ayırıcı tanı yapabilmek için levator palpebra fonksiyonlarına bakılmalıdır. Bu muayenede, hastanın kaşı sabitlenerek aşağıya bakması istenir ve üst göz kapağının yeri cetvel üzerinde işaretlenir. Daha sonra hastanın mümkün olduğu kadar yukarı bakması istenerek üst göz kapağının bazal konumundan ne kadar uzaklaştığı ölçülür. Ölçülen mesafenin >10-15 mm olması levator palpebra fonksiyonlarının normal olduğunu gösterirken, bu mesafenin altında kalması ise fonksiyonunun bozulduğu lehinedir. Aponörotik pitozda levator palpebra fonksiyonunun korunmuş olması nörolojik hastalıklarla ayırıcı tanıyı sağlar.

Oküler travmalar ve cerrahi girişimler de pitoza neden olabilir. Diğer göz kapağında retraksiyon, gözde hipotropya veya enoftalmus olduğunda, üst göz kapağı deri fazlalığı gibi mekanik nedenlerin varlığında yalancı pitozla karşılaşılabilir. Blefarospazm ve göz açma apraksileri de bilateral pitoz ayırıcı tanısında akılda bulundurulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Biousse V, Newman NJ. Neuro-Ophthalmology Illustrated. 2nd Edition. Thieme Medical Publishers, 2016.
2. Aydın O'dwyer P, Kansu, T, Torun N. Nöro-Oftalmoloji El Kitabı. Güneş Tıp Kitabevleri, 2008.
3. Bennett JL. Optic neuritis. Continuum (Minneapolis Minn) 2019; 25(5, Neuro-Ophthalmology): 1236-1264.
4. Leonard AL, Anthony CA. Neuro-ophthalmology. The Practival Guide. 1st Edition. Thieme May 4, 2005).
5. Morrow MJ. Ischemic optic neuropathy. Continuum (Minneapolis Minn) 2019; 25(5 Neuro-Ophthalmology): 1215-1235.
6. Ahmed H, Khazaeni L. Optic Disc Drusen. 2022 May 14. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-.
7. NORDIC Idiopathic Intracranial Hypertension Study Group Writing Committee. Effect of acetazolamide on visual function in patients with idiopathic intracranial hypertension and mild visual loss: the idiopathic intracranial hypertension treatment trial. NORDIC IIHTT Study Group. JAMA. 2014;311(16):1641-1651.
8. Glisson CC. Approach to Diplopia. Continuum (Minneapolis Minn) 2019; 25(5, Neuro-Ophthalmology): 1362-1375.
9. Kısabay A, Özdemir HN, Gökçay F, Çelebisoy N. Risk for generalization in ocular onset myasthenia gravis: experience from a neuro-ophthalmology clinic. Acta Neurol Belg. 2022 Apr;122(2):337-344.
10. Witthayaweerasak J, Rattanalert N, Aui-Aree N. Prognostic factors for conversion to generalization in ocular myasthenia gravis. Medicine (Baltimore) 2021 May 14;100(19):e25899.
11. Hendricks TM, Bhatti MT, Hodge DO, Chen JJ. Incidence, Epidemiology, and Transformation of Ocular Myasthenia Gravis: A Population-Based Study. Am J Ophthalmol. 2019 Sep;205: 99-105.
12. Kim KH, Kim SW, Shin HY. Initial Repetitive Nerve Stimulation Test Predicts Conversion of Ocular Myasthenia Gravis to Generalized Myasthenia Gravis. J Clin Neurol 2021 Apr;17(2):265-272.
13. Doughty CT, Guidon AC. Diagnostic testing for ocular myasthenia gravis: Stronger together. Neurology 2020;95:563-564.
14. Alaraj AM, Oystreck DT, Bosley TM. Variable ptosis after botulinum toxin type a injection with positive ice test mimicking ocular myasthenia gravis. J Neuro-Ophthalmol 2013; 33: 169-171.
15. Martin TJ, Corbett JJ. Neuro-Ophthalmology. The requisites. Mosby (October 29, 1999).



Nöro-Otoloji

Doç. Dr. Ayşe İlksen Çolpak

Tanım:

Nöro-Otoloji, beyin ve sinir sisteminin özellikle işitme ve denge ile ilgili kısımlarını değerlendiren, otoloji ile yakın ilişkili bir çalışma alanıdır. Vestibüler sistemin etkilendiği durumlar ve hastalıklar ana ilgi konusudur.

Nöroloji pratiğinde başdönmesi, dengesizlik, sersemlik hissi gibi semptomlar sık başvuru sebepleri arasındadır ve bu durumlar için 'vertigo' kelimesi hem hastalar hem de hekimler tarafından bir hastalık adımı gibi kullanılmaktadır. Oysa vertigo dönme hareketi anlamına gelen latince kökenli bir kelimedir ve aslında bir hareket illüzyonudur. Vertigonun etyolojisinde otolojik, nörolojik, sistemik hastalıklar ve psikiyatrik tablolar yer almaktadır. Çoğu olguda, sadece ayrıntılı hikaye ve nöro-otolojik muayene ile, periferik, santral veya non-vestibüler bozukluklar olmak üzere sınıflandırma yapılabilmektedir.

Epidemioloji:

Baş dönmesi ve sersemlik yakınmasının tüm popülasyonda yaşam boyu prevalansı %15-35 arasında değişmektedir. Vestibüler vertigo, sersemlik şikayetlerinin yaklaşık dörtte birini oluşturur ve 12 aylık prevalansı %5, yıllık insidansı ise %1.4'tür (1). Acil servise yapılan başvuruların değerlendirildiği yaklaşık 13 yılı kapsayan bir çalışmada, hastaların %3.3'ünde temel başvuru sebebinin baş dönmesi veya sersemlik olduğu saptanmıştır. Yaş ilerledikçe görülme sıklığı artmaktadır. 50 yaşın üzerindeki bireylerde genç erişkinlere göre neredeyse 2 kat daha yüksek bulunmuştur ve özellikle 65 yaşın üzerindeki hastalarda önemli bir engellilik faktörüdür (2-4).

Sersemlik yakınmasıyla acile başvuruların değerlendirildiği bir çalışmada, bu hastaların acil serviste kalış sürelerinin diğerlerine göre daha uzun olduğu, daha çok tanılabilir test uygulandığı, yaklaşık 3 kat daha fazla oranda (%18 vs %6.9) beyin görüntülemesine ihtiyaç duyulduğu, dolayısıyla sağlık hizmeti maliyetinin daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Etiyolojide %50'sinde genel tıbbi problemler (kardiyovasküler nedenler dahil), %33'ünde otovestibüler nedenler, %11'inde nörolojik nedenler bulunmuştur. Nörolojik nedenlere bakıldığında ise, %4'ü inme olarak bildirilmiştir (2-6).

Erişkinde tekrarlayan vertigonun en sık sebebi benign paroksizmal pozisyonel vertigo (BPPV)'dur. Yaşam boyu prevalansı %2,4'dir ve nöro-otoloji kliniklerine en sık başvuru sebebi olup, hastaların yaklaşık %20-30'unu oluşturmaktadırlar (1,7,8).

Vestibüler Sistemin Çalışma Prensi ve Vestibüler Değerlendirme:

Vestibüler sistem, dönme ve translasyonel hareket sırasında başın hareketine rağmen net bir görüş sağlayabilmeyi, ayakta durma ve yürüme sırasında dik postürü sürdürebilmeyi, beynin vücut hareketleri sırasında çevreye göre vücudun konumunu algılayabilmesini ve bunu sürdürebilmesini sağlar. Bütün bunlar büyük ölçüde vestibüler refleksler ile sağlanır. Vestibülo-oküler, vestibülo-spinal ve vestibülo-otonom refleksler sayesinde hızlı refleks yanıtlar ile görüş, denge ve postür korunur (9). Vestibüler sistemin santral ve periferik kısmı vardır. Periferik kısmını vestibüler reseptörler, vestibüler ganglion ve vestibüler sinirler oluştururken, santral kısmını vestibüler nükleuslar ve bu nükleusların beyin sapı, spi-

nal, serebellar ve talamik yapılara olan projeksiyonları ile kortikal merkezler oluşturur. Vestibüler sistemin oldukça karmaşık bir anatomisi ve fizyolojisi vardır. Bu bölümde vestibüler sistemin çalışma prensibi ve anatomisinden çok, sık görülen klinik durumlardan ve bu durumlara yaklaşımlardan bahsedilecektir. Ancak nöro-otolojik muayeninin anlaşılabilmesi için konudan kısaca bahsetmek gerekmektedir. Vestibüler sistemin reseptörleri kemik ve membranöz labirintte yer alır. Semisirküler kanallardaki reseptörler ile açıl hareketler, otolitik organlar olan utrikulus ve sakkulusdaki reseptörler ile de doğrusal hareketler algılanır (9,10).

Baş hareket halindeyken görüntülerin foveaya düşmesi ve görüntü netliğinin korunması **Vestibülo Oküler Refleks (VOR)** sayesinde olmaktadır. Normalde başın bir tarafa hareketi sırasında gözler aksi istikamette aynı hızda ve amplitüdde hareket eder. Komadaki hastada bu refleksin muayenesi için taş bebek arazi değerlendirmesi yapılmaktadır. Bilinci açık hastada yatak başında VOR'ı değerlendirmek için **Head Impulse Test (HIT)** (baş savurma testi) kullanılır.

Bazalde sürekli aktif olan bir vestibüler tonus söz konusudur ve her bir semisirküler kanal farklı yollar aracılığıyla oküler motor nükleuslarla bağlantılıdır. Başın hareket ettiği düzleme göre ilgili semisirküler kanal aracılığıyla hareket algılanır. Farklı düzlemlerde HIT yapmak mümkündür. En sık kullanılan ve yapması kolay olan horizontal düzlemde bakılan HIT'dir (11).

Baş horizontal düzlemde bir tarafa doğru çevrildiğinde, o taraftaki lateral semisirküler kanallar tarafından hareket algılanır ve oluşan aksiyon potansiyeli vestibüler nükleusa iletilir. İlgili semisirküler kanalın bağlantıda olduğu oküler motor nükleuslara uyarı ulaşır ve baş sola çevrildiğinde sol vestibüler nükleus, sağ lateral rektus ve sol medial rektusta aktivasyon, sağ vestibüler nükleusta ise respirokal olarak inhibisyon meydana gelir. Bu sayede eğer bireyin VOR'si intakt ise, baş hızlıca bir tarafa çevrildiğinde gözler de aynı hızla aksi yöne hareket edecek ve fiksasyon korunacaktır.

Baş sallama testi, başın 30 derece öne eğilip horizontal kanalın yere paralel hale getirilmesini takiben, 20 sn kadar hızlı şekilde sağa ve sola başın çevrilmesidir. Özellikle Frenzel gözlüğü ile yapılırsa nistagmusu yakalamak daha kolay olacaktır. Vestibüler tonusta bir asimetriden şüphelenildiği durumlarda, spontan nistagmusu olmayan veya fiksasyon ortadan kaldırılmasına rağmen nistagmusu çıkmayan bir bireyde nistagmusu tetiklemek için yapılabilir. Baş sağa sola çevrilerek ardışık vestibüler girdi oluşturup, asimetrinin ortaya çıkarılması hedeflenmektedir. Baş sallama sonrasında, hızlı fazı sağlam tarafa vuran nistagmus varlığı periferik vestibüler etkilenmeyi gösterir. Eğer baş hareketinden farklı düzlemde nistagmus ortaya çıkarsa, yani horizontalde baş sallanmasına karşın vertikal nistagmus gözlenirse 'perverted nistagmus' 'sapmış baş sallama nistagmusu' denir ve santral bir patolojiye işaret eder.

Dinamik görme keskinliği VOR'yi test etmek için yatak başında yapılabilecek bir diğer testtir. Önce baş sabitken hastanın yakın görme kartında okuyabildiği en iyi sıra tespit edilir. Sonrasında baş 2Hz'lik frekansla, 10-15 derece kadar yanlara doğru çevrilirken tekrar kartı okuması istenir. Hastanın okuma kartında 2 sıra kaybetmesi durumunda bilateral VOR hasarı akla gelmelidir.

Göz hareketlerinin değerlendirilmesi vestibüler muayenenin ayrılmaz bir parçasıdır. Spontan göz hareketleri, yavaş takip, sakkadik hareketler ve istemsiz göz hareketi varlığı değerlendirilir. İstemsiz göz hareketleri; sakkadik intrüzyonlar, sakkadik osilasyonlar ve nistagmus olarak sıralanabilir. Gözlerin vertikal düzlemde hizalanma bozukluğu olup olmadığını test etmek için ise açma-kapama/alterne kapama veya Hirsberg testi yapılabilir.

Nistagmus gözlerin ileri-geri tekrarlayıcı hareketleri olup, horizontal vertikal veya torsiyonel olabilir. Fazlarına göre sıçrayıcı veya pendüler tipte şeklinde isimlendirilir. Sıçrayıcı nistagmusun hızlı ve yavaş fazı mevcuttur, patolojik faz yavaş fazıdır, isimlendirme ise hızlı faza göre yapılır.

Vestibülo-spinal refleks (VSR) temel olarak otolitik organlardan gelen bilgileri kullanarak yerçekimi olan bir ortamda denge, duruş ve stabilitenin korunmasından sorumludur. Medial vestibülo-spinal trakt baş ve boyun kaslarını, lateral vestibülo-spinal trakt ise diğer kasları innerve eder. Vestibüler hastalıklarda ve propriosepsiyonun bozulduğu durumlarda gözler kapatıldığında denge belirgin şekilde etkilenir ve **Romberg testi** pozitifdir. Serebellar hastalıklarda ise gözler açıkken de denge bozuktur.

Vestibulo-spinal refleks üzerinden vestibüler sistemin değerlendirildiği bir diğer muayene yöntemi de **Fukuda** veya **Unterberger testi** olarak da bilinen, adımlama testidir. Bu test için hastadan kollarını öne doğru uzatması ve gözleri kapalıyken olduğu yerde, yerinde sayması istenir. Vestibüler tonus asimetrisi söz konusu olduğunda, örneğin vestibüler nevrit gibi bir klinik durumda, etkilenen tarafta vestibüler tonus azalacak, sağlam taraftan sürekli bir uyarı gelecek ve gözler kapalı olduğu için hasta o tarafa doğru dönmüş gibi algılayacak, bunu düzeltmek için farkında olmadan tam tersi yöne doğru, yani vestibüler sistemin baskılandığı tarafa doğru dönecektir (10-13).

Vestibüler sistemle otonom sinir sistemi arasındaki ilişki nedeniyle, vestibüler sistemin etkilendiği durumlarda hastalarda bulantı, kusma veya çarpıntı gibi, bazen de tam tanımlanamadıkları, nahoş olarak tarif ettikleri hisler gelişebilmektedir (13).

Sık görülen klinik tablolar:

Akut Vestibüler Sendrom:

Akut Vestibüler Sendrom (AVS) ani başlayan baş dönmesine eşlik eden bulantı, kusma, nistagmus, dengesizlik ve baş hareketlerine tahammülsüzlük ile karakterize bir klinik durumdur. Periferik veya santral vestibüler yapıların farklı nedenlerle etkilenmesine bağlı ortaya çıkar ve hastalar hem semptomlarının akut başlaması, hem de şiddetli olması nedeniyle çok endişelidirler ve genellikle acil servislere başvururlar. Hastaların neredeyse tamamı dengesizlikten, büyük bir kısmı da baş dönmesinden yakınırlar (4,5).

AVS nedeniyle acil servise başvuran hastaların yaşadıkları semptomu tarif etmekte zorlandıkları ve farklı şekillerde ifade ettikleri bilinmektedir. Bunlar arasında; baş dönmesi, dengesizlik, sersemlik, kayıkta gibi hissetme, başında hafiflik, sallanma hissi veya itiliyor gibi olma sayılabilir. Çoğu zaman semptomların birkaçını birarada söylemektedirler ve yapılan çalışmalarda hastaların semptomlarını nasıl ifade ettiklerinin tanıya olan katkısının oldukça sınırlı olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle AVS kliniği olan hastalarda klinisyenin bulguları çok önemlidir. Yatak başında yapılabilecek ve sadece 2-3 dk kadar süren birkaç manevra ile hayatı tehdit edebilecek tanılarla daha basit tanılarının ayırımı yapılabilmektedir (4,14).

AVS'nin en sık sebebi ve prototipi akut unilateral vestibülopatiler, özellikle Akut Vestibüler Nevrit (AVN) iken, klinisyenlere en çok endişe veren sebebi ise iskemik inmedir. Acil servise AVS kliniği ile başvurmuş hastaların yaklaşık %25'inde arka dolaşıma ait

iskemik inme saptanmıştır. Yani AVS kriterlerini karşılayan her dört hastadan biri inme olabilir. İnme, konuşma bozukluğu, motor veya duyuusal semptomlar varlığında kolayca tanınırken, izole sersemlik ile başvuran hastaların tanınmasında sorunlar yaşanmaktadır. Arka dolaşıma ait inmesi olan hastalarla, AVN hastalarının standart bir nörolojik muayene ile ayırımı genellikle mümkün değildir ve klinisyenler beyin görüntülemesine ihtiyaç duymaktadır. Ancak yatak başında yapılacak ayrıntılı vestibüler muayene sayesinde, AVS'de etiolojiden santral mi, yoksa periferik nedenlerin mi sorumlu olduğu çoğu hastada söylenebilmektedir. Yatak başında yapılan bu muayene HINTS olarak kısaltılan ve 3 adımda yapılan bir muayenedir. **HINTS** kısaltması; **Head Impulse**, **Nystagmus**, **Test of Skew** kelimelerinin baş harflerinden oluşmaktadır. Türkçe karşılığı olarak, baş savurma testi, nistagmus değerlendirilmesi ve gözlerin vertikal hizalanmasının değerlendirildiği skew sapma muayenesi şeklinde ifade edilebilir (4,14-16).

Akut Vestibüler Nevrit:

Vestibüler nevrit, vestibüler sinirin tek taraflı ve seçici olarak etkilendiği, akut veya subakut inflamasyonu sonucu ortaya çıkan başdönmesi, bulantı, kusma ve dengesizlik ile karakterize klinik tablodur. Sıklıkla vestibüler sinirin superior dalı etkilenir. İşitme kaybının eşlik etmesi durumunda labirintit veya nörolabirintit olarak da isimlendirilir. AVN'de semptomlar nonspesifik olmasına karşın, nörolojik muayene bulguları çok tipiktir. HINTS değerlendirilmesi yapılmalıdır.

HIT sırasında hastanın başı iki elle tutulur, sabit bir noktaya bakması istenir (örneğin klinisyenin gözleri), ve baş horizontal semisirküler kanallar yer ile paralel olacak şekilde, 30 derece kadar öne eğilir. Hastaya başının hızlıca çevrileceği ve bu sırada göz temasını kaybetmemesi, aynı noktaya bakmaya devam etmesi gerektiği söylenir. Hastanın başı ani, beklenmedik şekilde, hızlıca sağ veya sol yana çevrilir. Özellikle başı çevirme hızı önemlidir. Başın 15-20 derece çevrilmesi yeterlidir. Birkaç kez tekrarlayıp test etmek gerekir. Eğer hastanın VOR'si intakt ise, hasta klinisyenle göz temasını korur. Eğer VOR bozursa, gözler baş ile birlikte sürüklenir ve hasta göz temasını sağlayabilmek için yakalayıcı bir sakkad yapar. Yakalayıcı sakkad varlığında, sakkadın görüldüğü taraf için HIT pozitif denir (Şekil 1) (4). Genellikle periferik patolojilerde HIT pozitif saptanır. Ancak bunun istisnaları da söz konusudur. Özellikle ponsun lateralindeki infarktlarda HIT pozitif olabilir. Bu durumda hastanın öyküsüne ve muayenesindeki diğer parametrelere göre yorum yapılmalıdır.

HINTS değerlendirmesinde ikinci sırada **Nistagmus** değerlendirilmesi yer almaktadır. Vestibüler nistagmusun en önemli özelliklerinden birisi yön **değiştirmemesidir**. Örneğin sağ vestibüler nevriti olan bir hastada, primer pozisyonda baskın vektörün horizontalde olduğu, horizonto-rotatuar, spontan, sola çakan nistagmus vardır. Sola baktığında nistagmusun şiddeti artar, sağa baktığında ise nistagmusun şiddeti azalır ama yönü değişmez, sola çakmaya devam eder. Vestibüler tonustaki asimetri nedeniyle ortaya çıkan bu durum, sağda vestibüler tonusun azalması ile ilişkilidir. Bu asimetri değişmediği için de, nistagmusun yönü hasta ne tarafa bakarsa baksın değişmeyecek ve hep sola çakmaya devam edecektir. Santral nistagmuslarda ise bakış yönüyle nistagmus yönü değişir. Sağa bakışta sağa, sola bakışta sola çakan bir nistagmus varsa bunu periferik neden ile ilişkilendirmek mümkün değildir. Nistagmus muayenesi sırasında fiksasyonun etkisi değerlendirilmelidir. Eğer fiksasyon ortadan kaldırılırsa (frenzel gözlüğü kullanılması, loş ortamda muayene edilmesi veya yukarı bakarken sağa-sola bakışın test edilmesi) nistagmus daha belirgin hale gelir. Fiksasyon ortadan kaldırılıncaya nistagmusun artması periferik vestibüler hastalık için oldukça tipiktir. Santral nistagmuslarda fiksasyon ile nistagmus değişmez (16,17)

AVN'de skew sapma yani gözlerin vertikalde hizalanma bozukluğu olmaz. Skew sapma varlığını değerlendirmek için gözler sabit bir noktaya bakarken alterne kapama yapılır. Hastanın gözleri alterne olarak kapatılıp açılır ve bu sırada gözlerin hareketi izlenir. Skew sapma durumunda gözlerin hizalanması bozulmuştur ve bir göz yukarı doğru hareket ederken, diğer göz aşağı hareket eder. Varlığı santral patolojiye işaret eder (14,15). AVN için HINTS muayenesi bulguları Tablodaki sıralanmıştır (4). Bu bulgular vestibüler sinirin superior dalının etkilenmesi durumunda görülür. Çok nadir olmakla birlikte inferior dalının izole olarak veya daha baskın olarak etkilenmesi söz konusu olabilir. Inferior dal posterior semisirküler kanalı innerve ettiği için, lezyonunda hastada aşağı çakan rotatuar nistagmus görülecektir. Ayrıca HIT sırasında horizontal kanal test edildiğinden ve inferior dal tutulumunda horizontal kanal etkilenmeyeceği için hastada HIT negatif olur. Ancak posterior kanala yönelik HIT yapılırsa yakalayıcı sakkad saptanabilir. HIT muayenesi sırasında dikkat edilmesi gereken noktalar vardır. Hastanın VOR'si etkilenmiş olmasına rağmen, hafif periferik tutulum varsa, usülüne uygun muayene yapılmadığı zaman veya gizli sakadların varlığında yatak başında yapılan HIT ile yalancı negatiflik olabilir. Baş çevirme hareketinin ani, beklenmedik ve hızlı olması gerekmektedir. Özellikle başı çevirme hızı önemlidir. Başın 15-20 derece çevrilmesi yeterlidir. Birkaç kez tekrarlayıp test etmek gerekir.

Vestibüler nevrit tedavisi temel olarak semptomatik tedavi ve vestibüler rehabilitasyon ile santral kompansemanın sağlanması şeklindedir. Kortikosteroidlerle ilgili tek bir randomize kontrollü çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmada metilprednizolonun özellikle ilk 1 ay içinde uygulanırsa periferik vestibüler fonksiyonlara olumlu etkisinin olduğu gösterilmiştir. Metilprednizolonun 80-100mg/gün dozundan başlanarak 3-4 hafta içinde azaltılarak kesilmesi önerilir. Vestibüler tonustaki asimetri için tedavinin en önemli aşaması ise vestibüler rehabilitasyondur. Bu şekilde santral kompanseman sağlanır (18,19).

Beyin Sapı ve Serebellar Enfarkt:

Akut Vestibüler Sendromun santral nedenleri arasında ilk sırada serebrovasküler olaylar yer almaktadır. Özellikle arka dolaşıma ait iskemilerin bu hastalarda dışlanması gerekmektedir.

Santral nedenli AVS hastalarında baş dönmesi ve bulantı daha geri plandayken, denge bozukluğu ön planda olur, ancak AVS'de semptomatolojiden çok, muayene bulgularıyla tanıya gidilmesi gerektiği bilinmektedir. HINTS muayenesinde santral nedenleri düşündürülen bulgular sırasıyla; HIT'in negatif olması, santral patternde nistagmus görülmesi ve skew sapmanın olmasıdır (Tablo). Spontan olarak saptanan saf vertikal veya rotatuar nistagmus, yön değiştiren nistagmus varlığında santral nedenler düşünülmelidir. Posterior Inferior Cerebellar Arter (PICA) enfarktı ve Anterior Inferior Cerebellar Arter (AICA) infarktlarına ait farklı muayene bulguları izlenir (Tablo). Özellikle AICA infarktları periferik patolojilerle karışabilir. AICA infarktlarında hem vestibüler hem de kohlear tutulum bir arada olursa işitmenin de etkilendiği bir AVN tablosu gibi görülebilmektedir. AICA infarktlarının değerlendirildiği bir çalışmada hastaların %68'inde (56/82) işitme kaybı olduğu gösterilmiştir. Tanısal özgüllüğü artırabilmek için işitmenin de değerlendirildiği **HINTS-plus** kullanılması önerilir (4,20).

AVS ile acil servise başvuran tüm hastalara difüzyon sekansının olduğu beyin MRG yapılmaktadır. Ancak enfaktın küçük olması durumunda ve arka dolaşıma ait inmelere ilk 24 saatte MRG'nin duyarlılığı düşük bulunmuştur. Görüntüleme ile HINTS muayenesinin karşılaştırıldığı, inme için bir ve/veya daha fazla risk faktörü olan hastaların dahil edildiği bir çalışmada, MRG ilk 48 saatte %12 yalancı negatif saptanmıştır. Buna maliyet de eklenince,

HINTS muayenesinin önemi ve yararı daha göze çarpmaktadır (4,14,21).

Benign Paroksizmal Pozisyonel Vertigo:

Erişkinlerde tekrarlayan başdönmesinin en sık sebebidir. Genellikle baş pozisyonu veya vücut postüründeki değişikliklerin tetiklediği, kısa süren, başdönmesi, sersemlik ve dengesizlik ataklarıdır. Ataklar gerçek dönme ilüzyonu ve bulantı kusmanın eşlik ettiği şiddetli ataklar olabileceği gibi, hafif sersemlik hissi olarak da gerçekleşebilir. En önemli özelliği mutlaka pozisyonel bir tetikleyicinin olmasıdır ve bu tetikleyici çoğu zaman yatak içinde bir taraftan diğer tarafa dönme veya yataktan kalkmadır. Hastaların bir kısmı sürekli bir sersemlikten yakınsalar da, ayrıntılı sorgulandığında semptomların epizodik olduğu ve tipik olarak 1 dk dan kısa sürdüğü görülecektir. Hikayenin tipik oluşu ile tanıdan şüphelenilir ve pozisyonel testlerde etkilenen semisirküler kanalın uyarılması ile hastanın semptomatik olması ve kanala özgül nistagmusun ortaya çıkmasıyla kesin tanı konulur.

Utrikül ve sakkül içinde yer alan tüylü hücreler, kalsiyum karbonat partiküllerinin (otokonion) gömülü olduğu jelatinöz otolitik membran ile kaplıdır. Utriküler makuladan kopan otokonionların semisirküler kanalların içine düşmesi nedeniyle BPPV kliniği ortaya çıkar (22). Bu otokonionlar kanal içinde serbest hareket edebileceği gibi (kanalolitiazis), kupulaya yapışık olarak da (kupulolitiazis) bulunabilirler. Çoğu hastada klinik tablodan kanalolitiazis sorumlu olup, %80-85 oranında posterior semisirküler kanal etkilenir (8,23). Etiyoloji net değildir. Ancak yaşlılarda daha sık görülmekte, osteoporoz ve D vitamini ile ilişkili olduğu ileri sürülmektedir. Viral enfeksiyonlar, başın uzun süre belli pozisyonda tutulması (diş tedavisi, uzun süre yatmayı gerektirecek sağlık problemleri) ve travma diğer nedenleri arasında sayılmaktadır. BPPV'de rekürrens sık olduğu bilinmektedir.

BPPV kliniği olan hastalarda en sık posterior kanal etkilendiği için öncelikle bu kanalı test edecek bir manevra tercih edilir. Bunun için Dix-Hallpike veya yan yatırma testi yapılır. Sağ posterior kanal BPPV söz konusuysa hastada Dix-Hallpike testinde sağa yatırıldığı sırada yukarı çakan torsiyonel nistagmus görülür. Torsiyonel bileşen sağ kulağa doğrudur. Nistagmusun gözlenmesi için frenzel gözlüğü avantaj sağlar. Tanı konulmasını takiben etkilenen kanala göre uygun repozisyon manevrası ile tedavi edilir. Posterior kanal için Epley veya Semont manevraları kullanılır.

Hastanın tipik öyküsü olmasına rağmen Dix-Hallpike testinde atak tetiklenmiyorsa, spontan remisyon söz konusu olabilir veya lateral kanallar etkilenmiştir. Lateral semisirküler kanalların test etmek için Roll testi yapılmalıdır. Bu test sırasında jeotrofik (yere doğru çakan) veya apojeotrofik (yerin aksi yönüne çakan) horizontal nistagmus ortaya çıkabilir ve nistagmusun şiddetine göre etkilenen tarafa karar verilir. Apojeotrofikte nistagmusun şiddeti sağlam tarafta daha fazlayken, jeotrofikte patolojik tarafta daha fazladır. Jeotrofik lateral kanal BPPV için Barbeque veya Gufoni manevraları uygulanabilir (8,24,25).

Meniere Hastalığı:

Endolenfatik hidropsa bağlı ortaya çıkan, başdönmesi, bulantı, kusma, tinnitus, kulakta dolgunluk ve işitme kaybı atakları ile karakterize spontan epizodik vestibüler bir sendromdur.

Etiyolojisi iyi bilinmemekle birlikte, genetik, çevresel faktörler, immün mekanizmalar ve inflamatuvar nedenler suçlanmaktadır. Hastalığın diğer vestibüler sendromlardan ayırdettirici en önemli özelliği tipik olarak düşük frekanslarda sensorinöral işitme kaybı eşlik etmesidir. Ataklar saatler sürmekte ve bu ataklardan sekeler kalarak kalıcı işitme kaybı söz konusu olmaktadır. Tedavide vestibülosupresanlar, diyet, tuz kısıtlaması, dirençli olgularda enjeksi-

yonlar ve hatta vestibüler sinire yönelik ablatif tedaviler kullanılmaktadır (26).

Vestibüler Migren:

Migrene bağlı ortaya çıkan bir vestibüler sendromdur. Tanı Uluslararası Barany ve Başağrısı Dernekleri Vestibüler Migren Kriterleri'ne göre konulur (27). Vestibüler semptomlar ile başağrısı birlikte veya birbirinden bağımsız ortaya çıkabilir ve bu da tanı konusunda problemlere yol açabilmektedir. Vestibüler migren tanısı koyabilmek için öncelikle başka bir vestibüler bozukluk veya hastalık olmaması gerekir. Geçmişte veya o sırada migren kriterlerini karşılayan bireylerde, epizodik vestibüler semptomlar varlığında tanı akla gelir. Bu olgularda hareket duyarlılığı ve taşıt tutması sık görülen bir bulgudur. Vestibüler semptomatoloji oldukça zengindir. Kendisi veya etraf dönüyor gibi olma, sersemlik hissi gibi ataklar spontan olarak ortaya çıkabileceği gibi, baş pozisyonu, hareket

veya görsel uyaranlarla tetiklenebilir. Nörolojik muayene sıklıkla normaldir. Santral pozisyonel nistagmus, bakışla uyarılan nistagmus, yavaş takip bozuklukları gibi özgül olmayan hafif vestibülo-oküler nörolojik muayene bulguları olabileceği bilinmektedir (26,28).

Vestibüler migrenin tedavisinde tıpkı migrende olduğu gibi tetikleyicilerden kaçınmak ilk sırada yer alır. Akut atak sırasında dimenhidrinat, prometazin, metoklopramid veya domperidon gibi ajanlar, sumatriptan, opioidler, non steroid anti-inflamatuvar ajanlar ve profilakside flunarizin, sennarizin, venlafaksin, amitriptilin, SSRI'lar, beta-blokerler, asetazolamid ve lamotrijin gibi tedavilerin farklı oranlarda faydası olduğuna dair gözlemler ve çalışmalar mevcuttur. Vestibüler rehabilitasyon ve yaşam tarzı değişikliklerinden oldukça yarar sağlandığı bilinmektedir (26,29).



Şekil. Sağda Head Impulse Test pozitifliği. Baş hızlıca sağa çevrildiğinde gözler başla birlikte sağa sürükleniyor ve hasta hedefe bakaşını sürdürebilmek için yakalayıcı sakkad yapıyor. (4)

Tablo. Akut vestibüler nevrit, AICA enfarktı ve PICA enfarktı muayene bulguları (4)

	Akut Vestibüler Nevrit	AICA enfarktı	PICA enfarktı
Head Impulse Test	Nistagmusun hızlı fazının tersi tarafta pozitif	Etkilenen tarafta pozitif	Bilateral Normal
Nistagmus	Spontan Yön değiştirmez Horizontalde hakim	Daha çok santral nistagmus özellikleri	Daha çok santral nistagmus özellikleri
Skew sapma	Yok	Görülebilir	Görülebilir
Vasküler risk faktörleri	Düşük	Yüksek	Yüksek
İşitme kaybı	Tipik olarak yoktur	Sıklıkla var	Yok

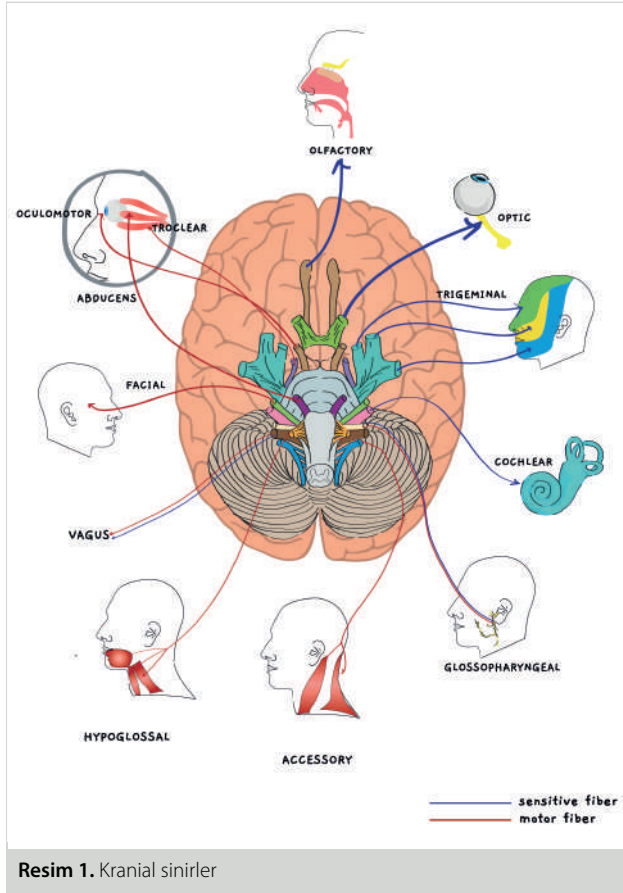
KAYNAKLAR

1. Biousse V, Newman NJ. Neuro-Ophthalmology Illustrated. 2nd Edition. Thieme Medical Publishers, 2016.
2. Aydın O'dwyer P, Kansu, T, Torun N. Nöro-Oftalmoloji El Kitabı. Güneş Tıp Kitabevleri, 2008.
3. Bennett JL. Optic neuritis. Continuum (Minneapolis) 2019; 25(5, Neuro-Ophthalmology): 1236-1264.
4. Leonard AL, Anthony CA. Neuro-ophthalmology. The Practival Guide. 1st Edition. Thieme May 4, 2005).
5. Morrow MJ. Ischemic optic neuropathy. Continuum (Minneapolis) 2019; 25(5 Neuro-Ophthalmology): 1215-1235.
6. Ahmed H, Khazaeni L. Optic Disc Drusen. 2022 May 14. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan.
7. NORDIC Idiopathic Intracranial Hypertension Study Group Writing Committee. Effect of acetazolamide on visual function in patients with idiopathic intracranial hypertension and mild visual loss: the idiopathic intracranial hypertension treatment trial. NORDIC IIHT Study Group. JAMA. 2014;311(16):1641-1651.
8. Glisson CC. Approach to Diplopia. Continuum (Minneapolis) 2019; 25(5, Neuro-Ophthalmology): 1362-1375.
9. Kısabay A, Özdemir HN, Gökçay F, Çelebisoy N. Risk for generalization in ocular onset myasthenia gravis: experience from a neuro-ophthalmology clinic. Acta Neurol Belg. 2022 Apr;122(2):337-344.
10. Witthayaweerasak J, Rattanalert N, Aui-Aree N. Prognostic factors for conversion to generalization in ocular myasthenia gravis. Medicine (Baltimore) 2021 May 14;100(19):e25899.
11. Hendricks TM, Bhatti MT, Hodge DO, Chen JJ. Incidence, Epidemiology, and Transformation of Ocular Myasthenia Gravis: A Population-Based Study. Am J Ophthalmol. 2019 Sep;205: 99-105.
12. Kim KH, Kim SW, Shin HY. Initial Repetitive Nerve Stimulation Test Predicts Conversion of Ocular Myasthenia Gravis to Generalized Myasthenia Gravis. J Clin Neurol 2021 Apr;17(2):265-272.
13. Doughty CT, Guidon AC. Diagnostic testing for ocular myasthenia gravis: Stronger together. Neurology 2020;95:563-564.
14. Alaraj AM, Oystreck DT, Bosley TM. Variable ptosis after botulinum toxin type a injection with positive ice test mimicking ocular myasthenia gravis. J Neuro-Ophthalmol 2013; 33: 169-171.
15. Martin TJ, Corbett JJ. Neuro-Ophthalmology. The requisites. Mosby (October 29, 1999).

Kranial Sinir Hastalıkları

Prof. Dr. Şebnem Bıçakçı

Sağ ve solda birer tane olmak üzere 12 çift kranial sinir vardır (**Resim 1**). Temel fonksiyonları, baş ve boyun ile ilgili motor ve duysal girdilerin sağlanması, özel duyu organların innerve edilmesi, pupil, tükrük bezi, solunum, kan basıncı ve yutkunma gibi parasempatik fonksiyonların gerçekleşmesidir. 1., 2., 8. kranial sinirler sırasıyla koklama, görme, işitme ve denge gibi özel duyu, 4., 6., 11. ve 12. kranial sinirler saf motor, 5., 7., 9. ve 10. kranial sinirler motor ve duysal görevini gerçekleştirirler. 3., 7., 9. ve 10. kranial sinirler ise mikst sinirlerdir, parasempatik sinir lifleri taşırlar. Muayeneleri sırasında elde edilen bulgular, tutulumun lokalizasyonun belirlenmesi açısından çok önemlidir. Burada "**kranial sinir hastalıkları**" başlığında, konu bütünlüğü açısından, **özel duyu sinirleri (olfaktor, optik, vetibülo kohlear sinir), okülomotor sinirler, trigeminal sinir, fasiyal sinir, medulladan çıkan kranial sinirler** şeklinde, öncesinde her bir kranial sinirin fonksiyonel anatomisi, yatak başı muayenesi ve ardından sık karşılaşılan hastalıkları anlatılacaktır. Metnin sonunda **Tablo 2**'de multipl kranial sinir tutulumlarını içeren sendromlardan bahsedilecektir(1,2).



Resim 1. Kranial sinirler

Özel Duyu Sinirleri

Olfaktor Sinir

Koku alma olfaktor sinirin fonksiyonudur. Koku ve tat duyuları kimyasal duylardır. Özelleşmiş reseptörleri burun boşluğunda

yer alır. Bu yapılar, kimyasal uyarınları algılayıp, bilgileri nöral sinyallere dönüştürür. Uyarıların santral uzantıları kribriform tabakada çaprazlaşır. Olfaktor bulbus santral sinir sisteminin bir uzantısı olarak kabul edilir. İkincil duysal nöronları içerir. Aksonları frontal lobların alt yüzünde traktus olfaktoryusu oluşturur. Septal bölge ve temporal lob anatomik sonlanma bölgesi olarak düşünülmektedir(1,2,3).

Muayene; hasta gözleri kapalıyken, burun deliklerinden her biri parmak ile kapatılarak, açık olanın önüne yaklaştırılan, burun mukozasını irrite etmeyen ve herkesçe bilinen kokular kullanılarak (kahve, nane, limon gibi) yapılır(2).

Olfaktor Sinir Hastalıkları

Anozmi, olfaktor sinirin fonksiyon bozukluklarında ortaya çıkan koku duysusu yokluğudur. Yaygın nedenleri arasında, nazal ve paranazal hastalıklar (%23), üst solunum yolu enfeksiyonları (%19), kafa travması (%15), idiyopatik maruziyet, toksinler (%10-25), yaşlanma, nörodejeneratif hastalıklar, konjenital nedenler yer alır. Üst solunum yolu enfeksiyonları ve soğuk algınlığı hem geçici hem de kalıcı koku alma bozukluklarına neden olabilir. Nazal ve sinüs hastalıklarından kaynaklanan koku alma bozuklukları, çoğunlukla geçici özellik taşırlar(4).

Covid 19 ve Anozmi

Covid 19 hastalarında, tat ve koku bozukluğu, %50 oranından daha fazla bildirilmiş, ortalama 2-3 hafta içerisinde spontan olarak iyileşmesi beklenmektedir. Sonrasında devam eden semptomların varlığı (long-covid) tanımlanmış, bu kliniğin olası başlıca nedenleri; iletim disfonksiyonu, nöroepitelyumun veya olfaktor duyu nöronlarının hasar görmesi ve santral işlev kaybı olarak düşünülmektedir(4,5).

Kallmann Sendromu

X'e bağlı geçiş gösteren olfaktor bulbus ve traktusların hipoplazisi veya aplazisine bağlı olarak gelişen, hipogonadizmin eşlik ettiği herediter bir bozukluktur(6).

Foster Kennedy Sendromu

Anterior fossa yerleşimli, olfaktor oluk menenjiomu gibi orbito-frontal bölgeyi içine alan tümöral bası nedeniyle ortaya çıkan bu durum, %1'den az görülmektedir İpsilateral olfaktor ve yakın komşuluğunda optik sinir, tümöre bağlı direkt bası, kontralateral optik sinir ise kafa içi basınç artması sendromu (KİBAS) nedeniyle etkilenir. Sonucunda ipsilateral optik atrofi ve anozmi, kontralateral papil ödem gelişir. Anozmi eşlik etmiyorsa tablo izole optik sinir patolojisine (asimetrik kompresyona) bağlı olabilir (**Psödo-Foster Kennedy Sendromu**)(7).

Kadmiyum, toluen gibi toksinler, B₁₂, B₆, veya A vitamini eksikliği, çinko metabolizması bozukluğu, beta bloker, anti-tiroid, dihidropiridin, ACE inhibitörü ve intranasal kokain, kullanımı anozmiye neden olabilir. Kafa travması sonucu gelişmişse, rinore, diabetes insipidus eşlik edebilir. Anozmi rinore si olan hastalarda yüksek oranda görülmektedir (%50-80). Dejeneratif demansta, erken dönemde Parkinson hastalığının tüm formlarında anozmi tanımlanmaktadır(4).

Optik Sinir

Görme optik sinirin fonksiyonudur. Retinadaki ganglion hücrelerinin uzantısı ve retina ile beyni birbirine bağlayan bir lif demetidir. Fotorseptörler ışık enerjisini aksiyon potansiyeline dönüştürür. Ortaya çıkan uyarı, ganglion hücrelerine ulaşır, bu hücrelerin aksonları, retinanın sinir lifi tabakasını oluşturur. Retina içinde seyri boyunca myelinsizdir, lamina kribrozayı geçtikten sonra oligodendroglialar tarafından oluşturulan myelin kılıfı ile çevrilir. Fovea bölgesinden köken alan ganglion hücre aksonları, optik sinirin temporal bölgesinde papillomaküler lifler olarak adlandırılır. Bu lifler santral görmeyi sağlar.

Optik disk ya da papilla optik sinirin intraoküler kısmının oftalmoskopik olarak görünen uç noktasıdır. 1.5-2.0 mm çapa sahip, eliptik disk şeklinde retinadan ayrıldığı bölgedir. Işık reseptörü içermediği ve görme alanında fizyolojik kör noktadan sorumlu olduğu akıld tutulmalıdır(1,2).

Optik sinire ait nazal lifler, hipofiz bezinin hemen üzerinde kiazmada çaprazlaşır, temporal lifler ise çaprazlaşmadan devam eder. Karşı tarafın nazal, aynı tarafın temporal lifleri, **optik traktusu** oluşturur. Çaprazlaşma sırasında inferiyor kadrandan gelen lifler, karşı optik sinir içerisinde kısa süre ilerler ve geri döner (**Wilbrand dizi**). Aynı zamanda üst nazal liflerin bir kısmı da ipsilateral optik traktus içerisinde döngü oluşturarak karşı tarafa geçmektedir. Optik traktusa ait lifler talamusun lateral genikülat çekirdeğinde sinaps yapar. Sonrasında **optik radyasyon** adını alarak temporal ve parietal lobların derinliklerinden geçip oksipital lobların iç yüzlerindeki primer görme korteksine (**kalkarin korteks**) ulaşır(1,2,8).

Işık refleksi; ilgili lifler optik traktus içinde talamusa uğramadan pretektal bölgeye geçer. Burada posteriyor komissür ile bilateral innervasyon gerçekleşir. Pretektumdan çıkan aksonlar okülomotor nükleer kompleksin **Edinger-Westphal subnükleusu** ile sinaps yapar. Işık karşısında konstriktörleri uyarıp, her iki gözde (direkt ve indirekt) pupilin küçülmesini sağlar(2).

Muayene; görme keskinliği, renk görme, görme alanı, ışık refleksi/pupil afferent defekt ve göz dibi muayenesi ile tamamlanır. Amaç afferent sistemin değerlendirilmesidir(4). Pupil muayenesi ve hastalıkları okülomotor sistem başlığında anlatılmaktadır(9).

Görme keskinliği; yakın görme, yaka kartları ile her bir göz için ayrı ayrı 30 cm'den okunabilen en küçük harftir. Presbiopi varlığı dikkate alınmalıdır. Uzak görme ise yine her bir göz ayrı olmak üzere, yatak başında 6 m'den parma saydırma, poliklinik şartlarında ise uzak eşeli kullanılarak tamamlanır. Hastanın klinik durumuna göre parmak sayma, el hareketini görme ya da ışığı fark etme test edilmelidir. Bebeklerde görme keskinliği optokinetik nistagmusun varlığı ile veya bir göz kapatıldığında huzursuzluğunun artması ile değerlendirilebilir. Pinhole refraksiyon kusurunun bilinmediği durumlarda yardımcı olacaktır(9).

Görme alanı; yatak başında konfrontasyon tekniği kullanılmaktadır. Periferden parmak getirme ya da tüm kadranda par-

mak saydırma, kadranda ellerin ya da renklerin karşılaştırılması ile değerlendirilme tamamlanır(9).

Göz dibi; optik diskte ödem, sınırlarda bölgesel silinme, atrofi, gelişimsel değişiklikler, fizyolojik çukur, cup/ disk oranı, damarlarda dolgunluk, arter ve venlerin çapı, venöz pulsasyon değerlendirilmelidir. (**Fotoğraf 1**).



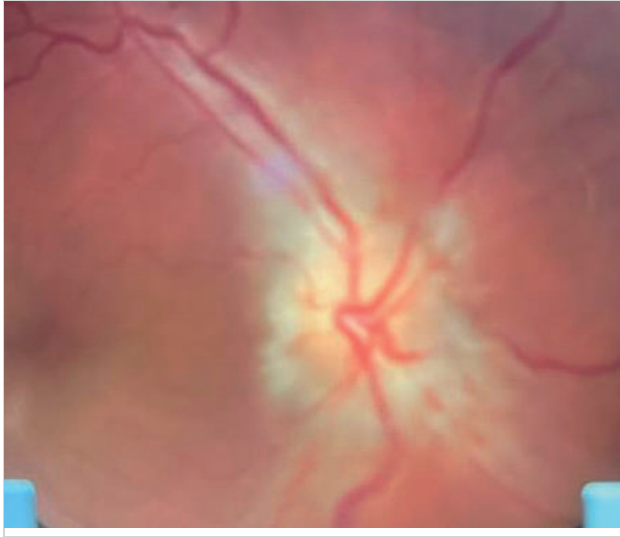
Fotoğraf 1. Normal optik disk

Renk görme; Ishihara kartları hastaya gösterilerek ve her iki göz ile ayrı ayrı rakamları okuması istenir. Gösterilen kartın, okunan karta oranı kayıt edilmelidir(9).

Sallanan fener testi; retina veya optik sinirin tek taraflı veya asimetric tutulumuna bağlı, her iki pupile ardışık ışık düşürüldüğünde etkilenen göz, sağlam olanı kadar hızlı yanıt veremeyecektir. Ardışık uyarıların sonunda pupil yanıtı beklendiği gibi miyozis değil midriyazis şeklinde olacaktır (relatif afferent pupil testi pozitif (**RAPD + Marcus Gun pupil**))(2).

Eşit olmayan pupil **anizokori** olarak tanımlanmaktadır. Anevrizma basısı, subaraknoid kanama, sistemik ya da topikal oftalmik ilaç kullanımı, başağrıları, travma, oftalmolojik hastalıklar, otonomik ganglion patolojisi gibi yaşamı tehdit edebilen ya da iyi huylu nedenler etiolojisinde gelişebilir. Bu başlığa ileride yer verilecektir.

Papilödem; beyin omurilik sıvısı ile çevrilmiş olan optik sinirde, artmış intrakranial basınca bağlı ortaya çıkan fundoskopik değişikliklerdir(2) (**Fotoğraf 2**).



Fotoğraf 2. Papil ödem

Modifiye Frisén Skalası, papilödem için tasarlanmıştır. Buna göre 5 evreden oluşmaktadır(10).

Grade 0: Normal optik disk.

Grade 1: Peripapiller retinayı kapatan C şeklinde retina sinir lifi tabakası ödemi vardır. Temporal disk hattı normaldir.

Grade 2: Ödem çevresel özellik taşır, vasküler yapılarda silinme izlenmez (düşük grade papilödem).

Grade 3: Bir ya da daha fazla büyük damar diski terk ederken ödem tarafından örtülür (orta derecede papilödem).

Grade 4: Disk üzerindeki büyük damarların bir bölümünün kısmen silinmesi (belirgin papil ödem).

Grade 5: Diskteki tüm damarların kısmen yada tamamen silinmesi (şiddetli papilödem).

Optik Sinir Hastalıkları

İnflamatuvar Optik Nöropati

Optik sinirin inflamasyonu optik nevrit (ON) olarak tanımlanır. İdiopatik, otoimmün, fokal, sistemik enfeksiyona sekonder pek çok nedene bağlı gelişebilir. En sık nedeni **akut demiyelinizan optik nöropati** dir. Çoğunlukla unilaterale, ağrılı görme kaybı, birkaç gün içerisinde ortaya çıkar. Ağrı inflamasyonun göstergesidir. Altta yatan mekanizma net değildir. Otoimmün reaksiyonun miyelin kılıfına zarar verdiğine inanılmaktadır. Otoimmün hastalıklarla birlikte görülmektedir. HLA DRB1 ve HLA-B27 arasında neden-sonuç ilişkisi saptanmıştır. Otoimmün reaksiyonları hızlandırdığı bilinen viral hastalıkların ON ataklarına neden olabileceğini düşünülmektedir. Demiyelinizan bir hastalığın ilk klinik belirtisi olabilir. Yıllık insidansı 0.56-5.1/100.000 olarak belirlenmiştir. 20-40 yaş, kadın cinsiyet (K:E 2:1), Kafkas ırkı risk faktörleri arasındadır. Çocukluk çağında bilateral görülebilir. Tekrarlayan ON epizodları ile multipl skleroz (MS), nöromiyelitis optika spektrum bozuklukları (NMOSB) ve miyelin oligodendrosit glikoprotein-IgG (MOG) gibi hastalıkların ortak mekanizmaları paylaştığı tahmin edilmektedir. MOG-IgG ON'de optik disk ödemi şiddetlidir. NMOSB, MOG-IgG ilişkili ON ciddi görme kaybına neden olup ve sıklıkla bilateraldir, MS hastalarının %15-20'sinde ilk atak ON dir. Tanılı olguların yarısında son 15 yıl içinde en az bir ON atağı öyküsü bildirilmiştir. Başlangıçta ilk ON atağının ardından 15 yıl içinde MS gelişme olasılığı %50'dir. Tekrarlayan ON, MS veya NMOSB geliştirme riskini artırır,

ON'lu hastaların prognozu altta yatan etiyolojiye bağlıdır. Göz hareketi ile ağrı genellikle günler veya haftalar içinde düzelir. Görme keskinliği ve renk algısı iki haftadan üç aya kadar iyileşir ve hastaların yaklaşık %90'ı altı ayda normale yakın fonksiyona ulaşır. Hastaların sadece %3'ünde 5 yıl sonra daha kötüdür. Görme keskinliği, hafif renk görmede azalmadan total görme kaybına kadar değişebilir. Hafif bulguların varlığında Ishihara kartları ile her iki gözü değerlendirmek yol göstericidir. Hastaların hemen hemen yarısında fundus muayenesi normaldir (**retrobulber nevrit**). Objektif muayene bulgusu sallanan fener testi ile elde edilen pozitif RAPD dir. Görme alanı, optik koherens tomografi, manyetik rezonans görüntüleme (MRG), serolojik testler ve BOS analizi, ayırıcı tanıda yardımcı olabilir. Doğru MRG modaliteleri uygulanarak demiyelinizan lezyonlar değerlendirilmez. Herhangi bir tedaviye başlanmaksızın görme işlevi haftalar veya aylar içinde normale yakın seviyelere döner. Bununla birlikte, kortikosteroid tedavisi ile görsel iyileşme hızlanır. Üç gün intravenöz metilprednizolon (günde bir kez 500-1000 mg) ardından on bir gün boyunca oral prednizolon (günde bir kez 1mg/kg) önerilmektedir. Optik nevrit tedavi çalışması (ONTT) sonuçlarına göre kombine kortikosteroid rejimi, ilk epizod optik nöritli hastaların görme yollarındaki iletimi konservatif tedaviye göre daha erken iyileştirdiğini göstermiştir. Görüntüleme çalışmalarında karakteristik lezyonlar varsa, sonraki atakları geciktirmek için immün modüle edici tedaviler düşünülmelidir. Erkek hastada görüntülemeye demiyelinizan lezyon (-) ve optik disk kabanklığı söz konusu ise diğer nedenler açısından araştırılmalıdır. (11,12).

İskemik Optik Nöropati

Optik sinir globun arkasında 6 ila 12 kısa posteriyor siliyer arter ağı tarafından beslenir. Herhangi bir seviyede ortaya çıkan iskemik süreç, iskemik optik sinir hastalıklarının gelişimine neden olur. Görmeyi tehdit eden ciddi bir hastalık grubudur. Bu nedenle hızlı tanı ve tedavi zorunludur. Optik sinir başının perfüzyon bozukluğu, görme alanında karakteristik pattern gelişimine neden olur, santral ve segmental özellik gösterir. Anteriyör ve posteriyör olmak üzere ikiye ayrılır. Anterior iskemik optik nöropati (AION), çok daha yaygın görülür AION arteritik (AAION) ve arteritik olmayan (NAAION) şeklinde iki başlıkta değerlendirilir(13).

AAION; ileri yaş hastalığıdır (>70). Kısa posterior siliyer arterlerin inflamatuvar ve trombotik olarak tıkanmasından kaynaklanmaktadır. Sistemik vaskülit ile ilişkilidir, dev hücreli arterit (DHA) en yaygın nedendir. DHA'nin sistemik semptomları arasında temporal bölgeye lokalize ağrı, saçlı deride hassasiyet, masseter kas iskemisine bağlı çenede çiğneme sırasında yorulma sayılabilir. Diğer daha az spesifik bulguları kilo kaybı, ateş, gece terlemeleri, halsizlik ve depresyondur. Hastaların çoğunda tanı anında polimiyalji romatika eşlik eder. Proksimal kas gruplarında ağrı ve sertlik ile karakterizedir. Görme kaybı, %70 olguda şiddetlidir (20/200'den az). %20'sinde ise ışık algısı dahi yoktur. Tedavi edilmez ise hastaların yaklaşık %50'sinde günler içinde, diğer gözde görme kaybı ve bu hastalıkla ilişkili inme, aort diseksiyonu gibi hayatı tehdit eden başka komplikasyonlar görülebilir. Eşlikçi semptomların sorgulanması, duyarlı testlerin hızlıca uygulanması (CRP, sedimantasyon, biopsi, doppler) ve herhangi bir engelleyici durum olamaması halinde tedavinin erken başlaması önem taşır. Gerekli görüldüğünde, CBC, ESR, CRP örnekleri alındıktan hemen sonra sonuç beklenmeden yüksek doz kortikosteroid başlanmalıdır. Ayrıca NAAION açısından kan basıncı takibi, lipid profili, kan şekeri ve HbA1c dahil olmak üzere tüm vasküler olası risk faktörleri gözden geçirilmeli, kullandığı ilaçlar, gece hipotansiyonu ve uyku apne sorgulanmalıdır. (13,14).

NAAION; etiyolojik nedeni bilinmemektedir. Anatomik yapıdaki varyasyon, yani optik diskin yapısal kalabalıklığı şu ana kadar tartışılan önemli bir nedensel faktördür. Bu tür diskler "**riskli disk**"

olarak kabul edilmektedir. Riskli disklerde, kanlanmayı zayıflatan, kılcal dolmuş basıncında hasara yol açan, kritik bir seviyenin altına düşmeye neden olan herhangi bir stres faktörünün otoregülasyonu bozduğu düşünülmektedir. Sistemik hipertansiyon, diabetes mellitus, hiperlipidemi, pıhtılaşma bozuklukları, uyku apne, gece hipotansiyonu, fosfodiesteraz inhibitörleri (sildenafil), anemi, sigara, migren, optik sinir başı drusenleri bu stres faktörleri içerisinde yer almaktadır. (1,2,13,14).

ABD'de her yıl tahmini 6000 yeni vaka tanımlanmaktadır. AİON, olguların yaklaşık %85'ini oluşturur, daha çok erkek ve beyaz ırk etkilenmektedir. Görme kaybı akut, subakut veya kademeli olabilir. Genellikle ağrı eşlik etmez. Çoğunlukla sabah uandıktan sonra ortaya çıkar. Retina kanaması veya belirgin optik disk ödemi mevcuttur. Akut aşamada etkilenen tarafta, tipik olarak artan perfüzyon (hiperemi) ile birlikte yaygın veya segmental (genellikle üst veya alt) optik disk ödemi, optik sinir başı yakınında küçük kanamalar görülebilir. Diğer gözde, küçük cup (risk altındaki disk, cup-disk oranı 0,2 veya daha az) olabilir. Eğer diğer göz etkilenmişse, akut dönemde etkilenen gözde ödem, daha önce tutulan gözde atrofi (Psödo Foster Kennedy sendromu) olarak yorumlanır. Koroid, normalde floresean anjiyografide retina arterlerinden 3-5 saniye önce dolar. AAION'da gecikmiş koroid dolumu söz konusudur. Disk ödemi zamanla atrofiye dönüşür. Prognoz iyi değildir, görme kaybı genellikle kalıcıdır. Sistemik steroidlerin hemen uygulanmasından sonra, çok az hastada kısmi iyileşme gözlenmiştir(1,2,13).

PION; çok daha nadir görülmektedir. Perioperatif çoğunlukla spinal, kardiyak, baş ve boyun prosedürleri sırasında kan kaybı, uzamış anestezi süresi ve hipotansiyon, optik sinirin perfüzyon bozukluğuna yol açan başlıca nedenlerdir. Akut dönemde optik disk ödemi olmaksızın tek veya iki taraflı görme kaybı olabilir; birkaç ay sonra optik atrofi yerleşir. Nadir görülür bir dışlama tanısı olarak kabul edilmektedir. (1,2,13).

İdiyopatik İntrakranial Hipertansiyon

İdiyopatik intrakranial hipertansiyon, sekonder bir neden bağlı olmaksızın, normal beyin omurilik sıvısı bileşimi ile birlikte olan kafa içi basınç artışıdır. Yıllık insidansı yaklaşık 3:100,000 ve sıklıkla genç obez kadınlarda görülür. Tanı konulmasında gecikme ve etkin tedavi uygulanmaması halinde ciddi baş ağrısı ve görme kaybına neden olur. İlerleyici görme kaybı ile optik atrofiye bağlı körlük yaratabilir. (15,16).

Baş ağrısı (%92) ve geçici görme kayıpları (%72) en sık görülen belirtilerdir. Baş ağrısı frontal, retroorbital bölgede, zonklama ve basınç hissi şeklindedir. Günlük karekterde, sürekli ve öksürmekle, ayakta durmakla artar. Migrenöz özellikte olabilir, migren eşlik edebilir. Geçici görme kaybı, bulanık görme ve fotopsi papilödem ile ilişkili semptomlar olarak kabul edilmektedir. Başlıca görme alanı kusurları kör noktada genişleme, çekosentral skotom ve konantrik daralmasıdır. Artmış intrakranial basınç artışı nedeniyle genişlemiş kör nokta klasik defektir. Nazal inferior görme alanı kaybı disk seviyesindeki sinir aksonlarının optik kanal içinde sıkışması nedeniyle ortaya çıkar. Tanı lateral dekübit pozisyonunda BOS açılış basınç ölçümü ile konur. BOS biyokimyası ve sitolojisi mutlaka normal olmalıdır. Bu hastalarda nörogörüntüleme boş sella, optik sinir kılıfının BOS aralığının genişlemesi ve düzgün duvarlı, akım ile ilişkili olmayan venöz sinüs darlığı veya kollapsı dışındaki durumlar ayırıcı tanıda başka nedenleri araştırmayı gerektirir(15,16).

Vestibülökohlear Sinir

Duyusal afferent sinirler içerisinde yer alır. Vestibüler ve kohlear olmak üzere iki ayrı komponenti vardır. Kohlear bölümü duy-

ma, vestibüler kısmı ise denge, koordinasyon ve uzaysal navigasyon ile ilişkilidir(1,2).

İşitsel bölümün hücre gövdeleri, kohleanın spiral ganglionu içinde yer alır. Ses dalgaları, timpanik membranda toplanır ve işitsel kemikçikler yolu ile iç kulağa ya da labirente iletilir. Amaç işitsel uyarının elektriksel uyarıya çevrilmesidir. Baziler membran üzerinde özelleşmiş nöroepilelial hücrelerde striosilya adı verilen özelleşmiş reseptörler vardır. Sesli uyarın baziler membranın yer değiştirmesine neden olur. Kıl hücrelerinin tabanında sonlanan duyu liflerine iletilir. Bu yapıların bipolar uzantıları 8. kranial sinirin kohlear komponentini oluşturmaktadır. Kohlear sinir, fasiyal ve intermedius sinirlerin komşuluğunda, internal oditör kanaldan geçerek, pons bileşkesinden üst medullaya girer. İki kola ayrılarak anterior ve posterior kohlear nükleuslarda sinaps yaptıktan sonra, bu seviyenin hemen üzerinde bir çapraz gerçekleşir. Ventral ponsa geçer, karşı tarafta yer alan lateral lemnisküse katılır ve sonrasında inferior kollokulusa, daha sonra da medial genikülat cisme ulaşır. Medial genikülat cisim işitmede özel duyuusal bir nükleustur. Buradan çıkan lifler transvers temporal giruslar (**Heschl girusu**) ve planum temporalede sonlanır(1,2).

Muayene; hastanın görüşme sırasında eğilerek duyma çabası, yüksek sesle konuşma, telefon ile konuşmama, gürültülü ortamda konuşulanları anlama güçlüğü gibi işitmenin azaldığına dair kayıtlar dikkatlice not edilmeli, otoskopik değerlendirme mutlaka yapılmalıdır.

Yatak başında fısıltı, baş ve işaret parmaklarının birbirine sürülme, saat ya da diapozon sesi, tek kulak kapatılarak ya da açık birbirleri ile karşılaştırma yapılarak değerlendirilir. Ayrıca hava ve kemik yolunun değerlendirilmesi için diapozon ile Rinne, Weber, Schwabach testleri tamamlanır(17).

Rinne testi; hava ve kemik yolu karşılaştırılır. Titreşim başlatılan diapozon, önce mastoide daha sonra ses kaybolunda aynı kulağın önüne getirilir. Ses normalde hava yolu ile kemik yolu süresine göre 2 kat daha uzun süre işitebiliyor olması gerekir (Rinne (+)). İletim tipi işitme kaybında kemik yolu süresi hava yolu süresinden daha uzundur (Rinne (-)). Sensorinöral işitme kaybında hem hava hem de kemik yolu etkilenebilir. Şiddetli bir sensorinöral işitme kaybında, kemik yolu tamamen kaybolur, hava yolu kısmen korunur(1,2) (**Tablo 1**).

Tablo 1. İşitme Kayıpları

İşitme kaybı	Rinne	Weber
İletim tipi işitme kaybı	Kemik iletimi>Hava iletimi Rinne (-)	Etkilenen tarafa lateralize
Sensorinöral işitme kaybı	Kemik iletimi< Hava iletimi Rinne (+)	Sağlam tarafa lateralize

Weber testi; hem ileti, hem de sensorinöral işitme kaybında etkilenen kulağı belirlemek için uygulanır. Diapozon orta hatta burun kökü ya da verteks üzerine konur. Normalde her iki tarafta eşit ses duyulması beklenir. Eğer iletim tipi bir işitme kaybı varsa, hasta tarafta, sensorinöral işitme kaybı varsa sağlam tarafta daha yüksek işitilecektir. (1,2)(**Tablo 1**)

Schwabach testi; muayene eden kişinin işitmesi normal ise hastanın kemik ve hava iletimini muayene eden ile karşılaştırması esasına dayanır.

Kohlear Sinir Hastalıkları

Ortaya çıkan temel semptom işitmede azalma ya da işitme kaybıdır (**hipoakuzi, anakuzi**). **Hiperakuzi** fasiyal sinir felcinde stapez kasının paralizisine bağlı gelişebilir. Migrende, epileptik

nöbetlerde yada ilaç kullanımı ile ilişkili olabilir. **Presbiakuzi** yaşlanmaya bağlı işitme kaybıdır.

İletim tipi işitme kaybında sesin kohleaya aktarılmasında engel vardır. Dış kulak yolunda tıkanmalar, timpanik membran perforasyonu, orta kulak hastalığı, östaki tüpünü tıkayan nazofarinks hastalıklarında iletim tipi işitme kayıpları görülür. Sensorinöral işitme kaybı ise, kohlea ya da santral bağlantılarının hastalıklarında ortaya çıkar. Akustik travma, Meniere hastalığı, enfeksiyon, konjenital durumlar, tümör, travma, toksin yada ilaçlar, yaşlanma primer olarak kohleayı etkiler, vasküler, inflamatuvar, ya da neoplastik olaylar ise santral nedenlere yol açarak sensorinöral işitme kaybını neden olur(2,17,18).

Tinnitus

Kulakların zil çalması, çınlaması anlamına gelmekte, oldukça sık görülmektedir. Objektif tinnitus hem hasta hem de hekimin işitebildiği sestir. İnternal juguler ven, juguler bulb, arteriyovenöz malformasyon, fistül, kavernöz hemanjiyom, anevrizma, vasküler stenoz (özellikle karotid arterlerin), vasküler tümör ve intrakranial hipertansiyondan kaynaklanan çeşitli vasküler gürültülerle ilişkili olabilir. Subjektif tinnitus ile daha sık karşılaşılır. Etiyolojide en sık etken gürültüye maruz kalmak olarak belirlenmiştir. Presbiakuzi ve diğer sensorinöral işitme kayıplarına eşlik eder. Önemli bir nedeni otosklerozdur. Pulsatil tinnitus nabızla senkronize hissedilen şeklidir(19).

Vestibüler Sinir

Tüysü hücreler vestibüler yapının periferik reseptörleridir. Tüysü hücrelerden çıkan afferent uyarılar vestibüler (Scarpa) gangliondaki bipolar nöronların periferik uzantıdır. Bu reseptörler özelleşmiş yapılardır. Baş hareket ve pozisyon değişiklikleri, yer çekimi sonucu ortaya çıkan endolenf hareketi nöral impulsları değiştirir. Mekanik uyarı aksiyon potansiyeline dönüşür. Tüysü hücreler (siller) utrikül ve sakkül makülasında ve semisirküler kanalların kupulasında olmak üzere 5 farklı alanda yerleşmişlerdir. Utrikül ve sakkül **otolit** organlar olarak adlandırılır. Yerçekimi bağlı etkileri, lineer hızlanmayı ve baş pozisyonunu takip etmek için tasarlanmışlardır. Semisirküler kanallar ise labirentin açılma ivmelenme veya rotasyonunu tespit etmek için tasarlanmış kinetik bölümlünü oluştur(1,2,17,18).

Vestibüler gangliyonun çıkan vestibüler lifler süperior (Bechterew), lateral (Deiters), medial (Schwalbe) ve inferior vestibüler nükleuslara, semisirküler kanaldan çıkan bir grup lif ise doğrudan serebelluma gider. Utrikülüs ve sakkülustan başlayan liflerin çoğu lateral ve inferior, semisirküler kanallardan başlayan lifler ise superior ve medial vestibüler nükleuslarda sonlanır. Vestibüler nükleuslar, vestibüler afferent projeksiyonlar dışında serebellum, servikal spinal kord ve komşu retiküler formasyondan impuls alır. Nükleuslar arasında karşılıklı yoğun komissural bağlantılar vardır. Lateral ve inferior vestibüler nükleuslar, vestibulospinal refleks, superior ve medial nükleuslar vestibulo-oküler refleks için önemli rol oynar. Vestibulokortikal sistemde vestibüler nükleuslar, talamus ve korteks olmak üzere üç sinaptik durak mevcuttur. Vestibulo-talamo-kortikal projeksiyonlar vestibüler, proprioseptif ve görsel sinyalleri entegre ederek ve gövde orientasyonu ile ilgili bilinçlilik durumunun ortaya çıkmasını sağlar(1,2).

Muayene; vestibulo oküler reflekslerin (okülofokal refleks, baş savurma (head impuls test), dinamik görme keskinliği, kalorik yanıt), vestibulospinal reflekslerin (past pointing, Romberg, Fukuda adımlama) ve spontan var olan ya da çeşitli manevralarla ortaya çıkarılan nistagmusun yorumlanmasıdır(2,17,18).

Vestibulo oküler refleks; baş hareketi sırasında gözler baş ile aynı hızda ve ters yönde hareket eder. Amaç görsel fiksasyonun sürdürülmesidir. Vestibüler nükleuslar ile beyin sapında yer

alan ekstraoküler nükleus ve bağlantıları değerlendirilir. Bilinci açık hastalarda **baş savurma testi (head impuls test (HIT))** yapılır. Hasta muayene edenin alınına ya da burnuna sabit bakarken baş her yönde ani ve hızlı bir şekilde hareket ettirilir. Eğer bu refleks bozulmuş ya da kısmen etkilenmiş ise baş ve göz hızı eşit değildir. Göz hareketi geride kalır ve gözler fiksasyonu korumak için yakalayıcı ya da düzeltici sakkad yapmak zorunda kalırlar **HIT (+)**. Aynı tarafta vestibüler sinir ve bağlantılarının etkilenmiş olduğu anlamına gelir. Dinamik görme keskinliği ise başın sağa sola hareketi sırasında oküler fiksasyonun bozulması ve snellen kartında normalde mevcut görme keskinliğinin 3 sıra daha aşağıda belirlenmesidir. Bu durum vestibüler fonksiyonlarda bozulma anlamına gelmektedir.

Kalorik test beyin sapı bütünlüğünü değerlendirmek amacıyla yapılır. Baş horizontal kanalın maksimum yanıt vereceği pozisyona getirilir, timpanik membranın intakt olduğundan emin olduktan sonra, sıcak ve soğuk su ile uyarı verilir (COWS (cold opposite, warm same)). Nistagmusun hızlı fazı dikkate alınarak değerlendirilir. Ortaya çıkan nistagmus süresinde kulaklar arasında %20 den fazla fark varsa, az olan tarafta lezyon varlığı düşünülür. Timpanik membran bütünlüğü korunmamış ise hava ile yapılmalıdır(2,17,18).

Nistagmus; spontan yön değiştirmeyen nistagmus, vestibüler yapıların periferik bağlantılarında lezyon olduğunu göstermektedir. Bu lezyon nistagmusun yavaş fazı ile aynı yöndedir. Bulgular net değilse, baş sallama (**head shaking**), testi ile belirginleşebilir. Hasta gözleri kapalı iken yaklaşık 30 sn süre ile horizontal eksende baş ileri geri sallanarak nistagmus indüklenebilir. Eğer yön değiştiriyor, vertikal eksende ortaya çıkıyorsa santral bağlantıların etkilendiği anlamına gelmektedir(1,2,17).

Öyküsü ne olursa olsun başdönmesi/dengesizlik ile başvuran tüm hastalarda eğer yapılabiliyorsa pozisyonel testler yapılmalıdır. Dix-Hallpike, yana yatırma veya head roll manevraları pratikte çok sık uygulanmaktadır. Test yapılmadan önce hasta ayakta iken spontan nistagmus varlığı dışlanmalıdır. Etkilenen kanala yönelik yapılan testler sırasında ortaya çıkan latent bir periyodun ardından gelişen, yorulma özelliği taşıyan nistagmus, benign paroksizmal pozisyonel vertigo (BPPV) açısından tanılabilir değer taşımaktadır(17,18).

Vestibulo spinal refleks; Romberg testi, normal, tandem ve Fukuda yürüme testi ile vestibulospinal yolak değerlendirilir. Gözler kapatılarak yapılan Romberg testi sırasında bir tarafa doğru düşme, o tarafta vestibüler hipofonksiyonu, birden fazla yöne sınırlanma santral nedenleri düşündürmelidir. Tabana sünger konularak ya da tek ayak üzerinde durulması istendiğinde, test daha duyarlı hale gelir. Tandem yürüyüşü düz bir zeminde bir ayağın ucu ile diğer ayağın topuğu bitişik olacak şekilde yürümez. Düz yürüme sırasında belirgin olmayan ataksi bu şekilde belirginleşebilir. Fukuda yürüme testinde hasta gözlerini kapatarak 50 adım yerinde sayma hareketi yapar. Başlangıç pozisyonuna göre 30 derecelik dönme anlamıdır. Çevreden testi yönlendirecek ses gelmemelidir. (2,17).

Vestibüler Sinir Hastalıkları

Vertigo vestibüler sistemde asimetric nöronal aktivite sonucu ortaya çıkar. Hastalar başdönmesi ve dengesizlik yakınmaları nedeniyle bir sağlık merkezine başvururlar. Poliklinik başvurularında bu hastaların yaklaşık %93'ü BPPV, akut vestibüler nöronit (VN), vestibüler migren (VM) veya Ménière hastalığı (MH) olarak tespit edilmiştir. Etiyolojik nedenine göre periferik ve santral nedenler olarak 2 gruba ayrılır. Periferik (iç kulak, vestibüler sinir) ve santral (beyin sapı, beyincik) vestibüler sistemin işlev bozukluğundan kaynaklanmaktadır. Periferik tutulumun en yaygın ne-

denleri sırasıyla, BPPV, MH, akut tek taraflı vestibülopati/VN, bilaterale vestibülopati (BV), vestibüler paroksizmi (VP) ve 3. mobil pencere sendromları (superior semisirküler kanal dehissansı sendromu ve perilemf fistülü) dir. Santral nedenler %10 civarındadır. İnme, multipl skleroz, yer kaplayan oluşumlar, travma ve psikojen nedenler başlıcalarıdır. VM santral nedenler içerisinde (20, 21).

Zamansal seyir, eşlik eden semptom(lar), hızlandırıcı, düzenleyici faktör(ler) tanıda önem taşımaktadır. Zaman ve tetikleyici faktörler göre, **1. Akut vestibüler sendrom (AVS), 2. Epizodik vestibüler sendrom (EVS) 3. Kronik vestibüler sendrom (KVS):**olarak üç grupta değerlendirilebilir(20,21).

AVS; Vestibüler çekirdeğin nöronal ateşleme hızının asimetrisine neden olan akut, tek taraflı, periferik veya santral vestibüler lezyonu sonucu ortaya çıkar. Bulantı, kusma ve baş hareketi intoleransı ile ilişkili, ani başlangıçlı, 24 saatten uzun süren "**sürekli**" yoğun rotasyon hissidir. Genellikle, akut periferik vestibülopati olarak sınıflandırılan, vestibüler nörit veya labirentit olarak bilinen semptomların viral bir nedenden kaynaklandığı varsayılmaktadır. Genellikle tek yöne vuran nistagmus vardır, en yaygın nedeni akut VN dir. İnme ve diğer daha az yaygın nedenler, yaklaşık %20 civarında görülmektedir.

EVS; Spontan ya da uyarı sonrası gelişen ataklar, 24 saatten daha kısa sürebilir, vertigo atakları ve remisyon dönemleri vardır. Görülme sıklığına göre spontan ortaya çıkanlar, VM, MH, geçici iskemik atak, VP, uyarı sonucunda ortaya çıkanlar ise BPPV, ortostatik hipotansiyon ve panik ataktır. Çoğunlukla hastanın atak dışı bulguları normaldir. Bu nedenle tanının netleşmesi için hastanın atakta sırasında başvurması ya da bir merkeze ulaşamıyorsa video kaydı alınması önerilir. O esnada ortaya çıkan nistagmusun özellikleri (yönü ve karekteri) ayırıcı tanı için çok önemlidir(20,21, 22).

KVS: Tipik olarak, süregelen, hafif dengesizlik ve oryantasyon bozukluğu vardır. EVS sonrasında gelişebilir. Bilateral MH, BV, VM'in iktal dönemi, epizodik ataksi ve spinoserebellar ataksi, VP nedenleri arasındadır(21).

Ayrıcı tanı, hasta özgeçmiş ve yeni başlayan öyküsünün net bir şekilde anlaşılması, oküler-motor, serebellar ve vestibüler sistemlerine ait muayene ip uçlarının doğru değerlendirilmesi ile mümkündür. (17).

Okulomotor Sinirler

Okulomotor Sistem, görsel uyarı ile bütünleştirici olarak binoküler görmeyi esas alan bir sistemdir. Bu oluşumun içerisinde 3.(okulomotor), 4.(trohlear)ve 6.(abdusens) kranial sinirler, ve bu sinirlerin santral bağlantıları yer alır. Supra ve internükleer kontrol mekanizmaları binoküler fiksasyonu korur ve düzenler.

Okulomotor Sinir

Oküler motor sinirlerin en büyüğüdür. Bu sinire ait nükleuslar inferiyor mezensefalonda süperiyor kollikulus düzeyinde yerleşmiş, dört çift nükleustan oluşan kompleks bir yapıdır. Altı adet ekstraoküler kasın 4'ü,(lateral rektus ve süperiyor oblik dışında) lavator palpebralis süperiyor ve pupil sfinkteri bu kranial sinir tarafından uyarılmaktadır. Her iki lavator palpebralis süperiyor kasına ait tek nükleus vardır. Ayrıca parasempatik lifler Edinger-Wesphal nükleusundan silier gangliona iletilerek pupilin sfinkter kontrolü gerçekleşir. Parasempatik lifler sinirin yüzeyine yakın yerleşimlidir. Medial longitudinal fasikulus (MLF) ile yakın komşuluk içerisinde. MLF, nükleuslar arasında bağlantıyı sağlar. N.Ruber ve subtransia nigra komşuluğunda interpedinküler fossadan beyin sapını

önden terk eder. Posteriyor serebral, süperiyor serebellar arterlerin komşuluğunda ve posteriyor komminikan arterlere paralel olarak ilerler. Temporal lobun hemen medialinde tentorium serebellinin serbest kenarında seyredir. Kavernöz sinüs lateralinden geçerek, süperiyor orbital fissürden orbitaya girer. Kavernöz sinüste 4, 5₁, 5₂, 6, karotis ve perikarotid sempatikler ile birlikte seyredir. Kavernöz sinüsten itibaren süperiyor ve inferiyor olmak üzere iki dala ayrılır. Parasempatik lifler alt dal içinde yer alır. Silier ganglion ulaşan bu lifler, postganglionik, kısa silier sinir olarak silier kasi ve sifinter pupillayı innerve eder. Orbitaya girdikten sonra optik sinir, abduzens siniri, santral retinal arter ve rektus kasları ile birlikte Zinn halkasında yer alır(1,2,23).

Trohlear Sinir

En küçük kranial sinirdir. Aşağı mezensefalonda gri cevherinde, akuaduktusun önünde, inferiyor kollikulus hizasında, okülomotor sinir nükleer kompleksinin hemen alt kısmında trohlear motor nöronlardan köken alır. İnce bir yapıya sahiptir. Akuadukt çevresinde posteriyorda ilerler, anterior velumda çaprazlaşıp, beyin sapını posteriyordan terk eder. Bu özelliği taşıyan tek kranial siniridir. Posteriyor serebral ve süperiyor serebellar arterler arasından tentorium boyunca uzanmaktadır. Kavernöz sinüsten sonra, süperiyor orbital fissür yolu ile orbitaya girer, Zinn halkasından geçmeden okulomotor siniri çaprazlayarak, orijin aldığı nükleusun karşı tarafındaki süperiyor oblik kasını innerve eder. Ektramedüller lezyonlarda ipsilateral tutulum söz konusudur(1,2).

Abduzens Siniri

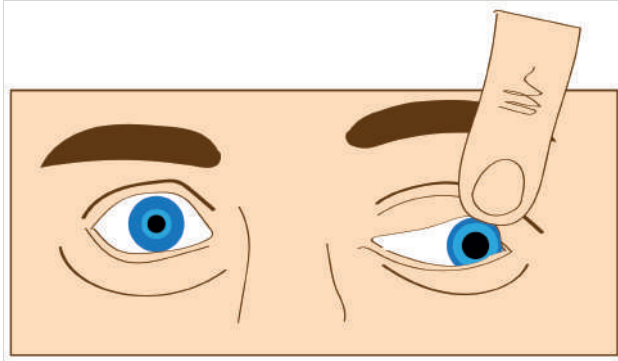
Pür motor bir kranial sinirdir. Nükleusu pons orta alt bölümünde, fasiyal sinir ve paramedian pontin rediküler formasyonun (PPRF) ve piramidal traktusun yakın komşuluğundadır. Nöronlarının yarısı aynı taraf dış rektusa kasına giderken, diğer kısmı MLF ile karşı taraf okülomotor kompleksin medial rektus alt nükleusuna ulaşır. Serebello pontin açıdan beyin sapını terk eder. Petröz apeks ve posteriyor klinoid arasında, Dorello kanalından daha sonra da kavernöz sinüs ve süperiyor orbital fissür içerisinden geçer. Kavernöz sinüs içerisinde serbesttir. Lateral rektus kasını innerve eder(1,2).

Okülomotor Sistem ve Supranükleer Bakış Kontrolü

Amaç, objenin fiksasyonunu korumaya yönelik supranükleer kontroldür. Bu kontrolde sakkadik, yavaş takip, verjans, fiksasyon, optokinetik, vestibülo oküler refleks sistemleri rol oynar. Kontralateral horizontal sakkadik düzenlemede frontal konjuge bakış alanı (FKBA), ponsta ipsilateral PPRF ve PPRF'den impulsların ilgili okulomotor sinire ulaşmasını sağlayan MLF, vertikal bakışta ise mezensefalonda MLF'in rostral intertisiyel nükleusu görev alır. MLF, mezensefalondan üst torasik spinal korda kadar uzanan bir lif demetidir. 6. kranial sinir nükleusu ile karşı taraf 3. ve 4. kranial sinir nükleuslarının bağlantısını sağlayarak, lateral bakışı koordine eder. Ayrıca 5., 7., 8., 11. ve 12. kranial sinirler ve üst servikal sinir motor nükleusları ile bağlantıları vardır(2).

Muayene; göz kapağı, primer pozisyon dahil 9 eksende göz hareketleri ve pupil değerlendirilir. Kısıtlılık(lar), bir hizada olup olamama, çift görme (**diplopi**) varlığı ayrıntılı bir şekilde dökümanite edilmelidir(2).

Okülomotor sinir felcinde göz kapağında pitoz, gözde "aşağı ve dışarı"deviasyon vardır. Pupil etkilenbilir ya da korunur. Akomodasyon yapamaz. Fiksasyon bozulur, diplopi gelişir ancak pitoz nedeniyle, göz kapağı kapandığı için hasta genellikle çift görmekten yakınmaz(2) (**Resim 2**).

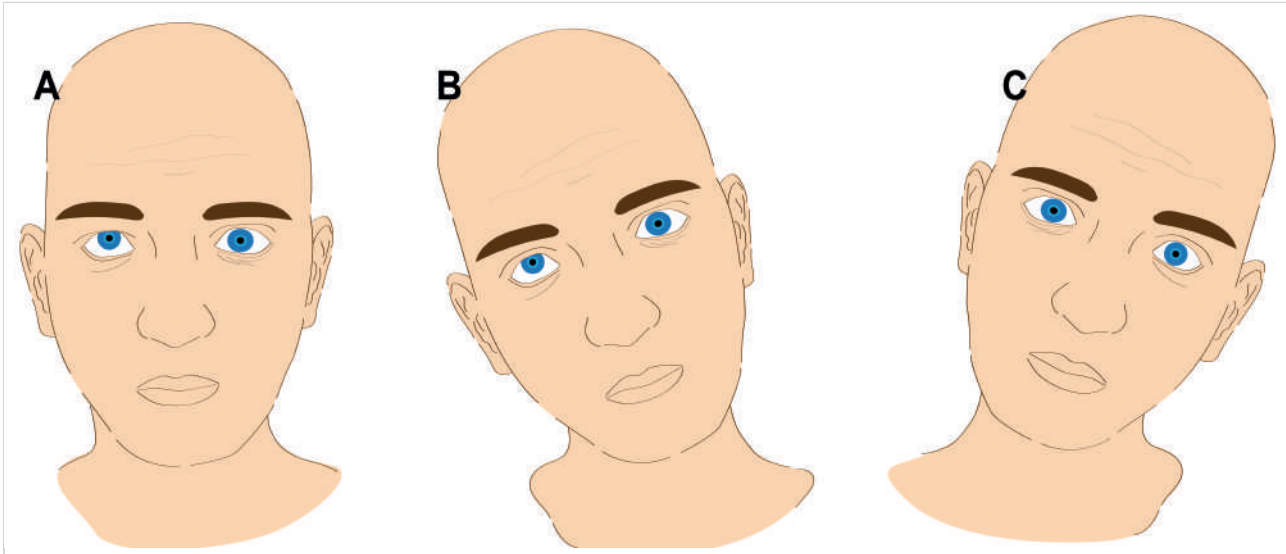


Resim 2. Okülomotor sinir felci

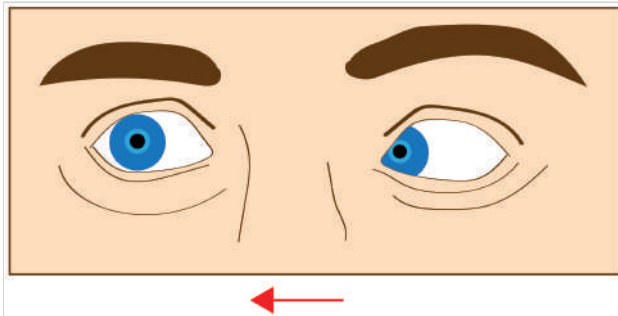
Trohlear sinir felcinde, aşağı bakış sırasında diplopi tanımlanır. Bu nedenle zayıf süperiyor oblik kas görüş alanından uzaklaşacak şekilde hasta başını ters yöne eğme ihtiyacı duyar. Tutulan gözde dikey içe bakma çabası sırasında, görüntülerin eğik veya döndürüldüğünde ortaya çıkan torsiyonel diplopiden yakınıdır. Örneğin sağda trohlear felç varsa, sağ süperiyor oblik tutulumu gelişir. Sağ göz aşağı ve içe doğru bakımaya zorlandığında vertikal diplopi maksimumdur.

Bielshowsky baş eğme testi; hastanın başı iki yana eğilerek diplopiye düzelleme ya da belirginleşme sorgulanır. Kötüleşen tarafta trohlear sinir felci var anlamına gelmektedir(2) (Resim 3a,b,c).

Abdusens felcinde etkilenen gözde tamamen ya da kısmen abdüksiyon yapılamaz. Göz primer pozisyonede içe deviyedir(2) (Resim 4).



Resim 3. a. Trohlear sinir felci, b. Trohlear sinir felci Bielshowsky baş eğme testi, c. Trohlear sinir felci Bielshowsky baş eğme testi



Resim 4. Abdusens siniri felci

Pupil; muayene esnasında oda yarı karanlık olmalıdır. Çaplarda eşitlik, aydınlık ve karanlıkta değişiklik, yakın refleks yanıt değerlendirilir. Işık refleksi ile birlikte optik sinir tutulmuşu düşünülen olgularda sallanan fener testi yapılmalıdır. Her iki pupil arasında 0.1 mm fark anizokori olarak yorumlanır. Gerekli durumlarda farmakolojik ajanlar kullanılarak tanı gözden geçirilmelidir(2).

Okülomotor Sinir Hastalıkları

Bu kompleks yapının hastalıkları, fonksiyonel anatomi rehberliğinde başlangıç, eşlik eden bulgular ve kliniğin seyri ile ayrın-

tılı olarak değerlendirilir. Bulgular hayati önem taşıyan bazı hastalıkların habercisi olabilir. Serebral korteks veya supranükleer bağlantılardan kaynaklanıyorsa konjuge bakış parezisi ortaya çıkar. Nükleer ve fasiküler seviyede vasküler, demiyelinizan ve yer kaplayan lezyonların etiolojisinde gelişebilir. Posterior komünikan arter, posterior serebral arter, superior serebellar arter, kavernöz sinüs içerisinde karotis interna komşuluğu, bu vasküler yapılardan kaynaklanan bir anevrizmanın sinire direkt basısı ya da anevrizma çevresindeki subaraknoid kanama tutulumuna neden olabilir. Benzer şekilde ekstradural hematoma ve temporal lobun herniasyonu okulomotor sinirin felcine yol açar. Kavernöz sinüste 4., 6. kranial sinirler ve 5. kranial sinirin birinci divizyonunu içine alan birden çok kranial sinirin total ya da parsiyel tutulumu söz konusudur. Perikarotid sempatik lifler etkilenebilir. Diyabetes mellitus, mukor, Toloso-Hunt, hipofiz apopleksi, anevrizma, karotiko-kavernöz fistül, sistemik IgG4 ilişkili hastalık ayırıcı tanıda araştırılmalıdır. Orbital bölgesinde travma, tümör ve orbital apex sendromu nedenler arasındadır.

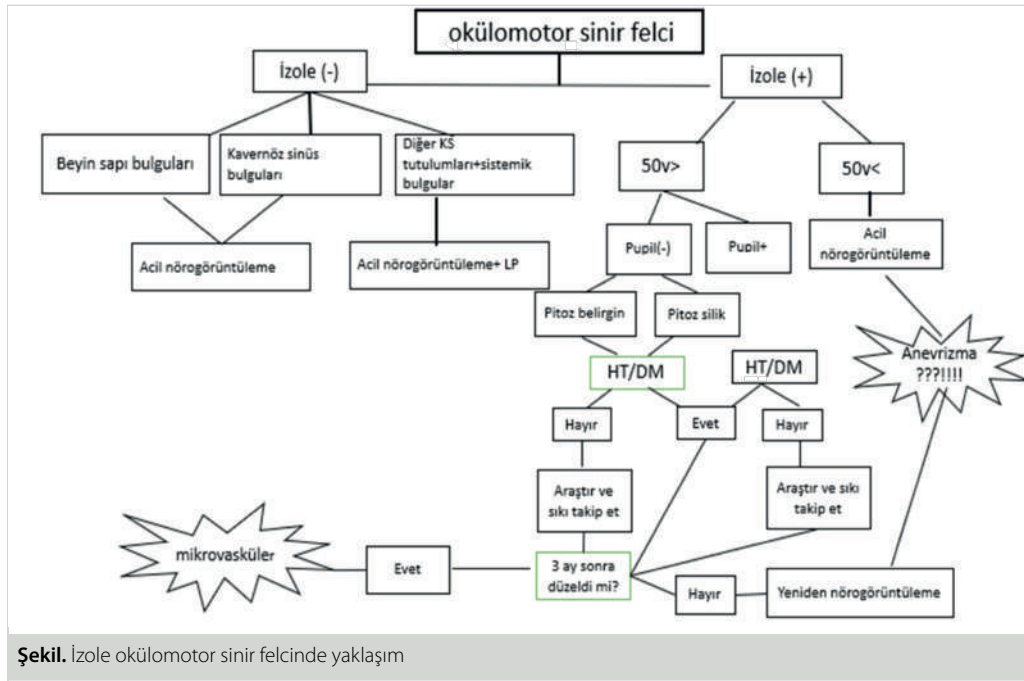
İzole okülomotor sinir felcinin en sık nedeni diyabetes mellitus, hipertansiyon, sistemik ateroskleroz ve kollajen vasküler hastalıkların neden olduğu mikrovasküler iskemidir. Vasküler risk faktörlerinin varlığında, orta ya da ileri yaşlarda (>50-60), izole, bazen ağrılı, pupilin genellikle korunduğu ya da hafif düzeyde etkilendiği, total ya da parsiyel tutulum olabilir. Haftalar, aylar içerisinde düzelleme gözlenir. Prognoz genellikle iyidir. Etiyoloji net değilse

araştırılmalıdır. Kan basıncı takibi, tam kan sayımı, kan şekeri, HbA-1c ve CRP dahil tüm biyokimyasal incelemeler planlanmalıdır(24).

Üçüncü sinir felci yaşamı tehdit eden anevrizmaların önemli bir belirtisidir. İnsidansı çalışmaların yapısına göre değişmektedir. %10-30 civarında tahmin edilmektedir. K=E, çocuk ve genç erişkinlerde daha az görülür. Anevrizma saptanan hastaların başvuru nedeni %86 pitoz, %43 pupil tutulumudur. Karotis anevrizmaları diğerlerine göre daha yavaş seyirli, daha iyi huyludur. İzole olmayabilir, pupil etkilenmesi daha az sıklıkla görülür. Posteriyor komminikan arter anevrizmaları pupil tutulumu varlığında ve daha gürültülü seyretmektedir(24,25).

Edinilmiş 3.kranial sinir felcinde hayati risk olasılığının erkenden hızlıca tanınması çok büyük önem taşır. Toplum temelli bir çalışmada yeni gelişen (edinilmiş) 3. kranial sinir felci olguları değerlendirilmiştir. Etiyolojide mikrovasküler iskemi (%42), travma (%12), tümör ve bası (%11), beyin cerrahisi girişimi (%10) ve anevrizma kaynaklı bası (%6) tespit edilmiştir. Bu çalışmada inme (%4), nedeni belirlenemeyen (%4), hipofiz apopleksi (%2), Tolosa-Hunt sendromu (%2) ve dev hücreli arterit (%1) olarak belirlenmiştir. Araştırmacılar karsinomatoz menenjit, oftalmoplejik migren, kavernoöz sinüs trombozu ve postviral felç alt gruplarını diğer başlığı

altında birleştirmişlerdir(%5). Pupil tutulumu, mikrovasküler etiolojide %17 (10 hasta), kompresif etiolojide ise, %64 (16 hasta) saptanmıştır. Bu sonuca göre anizokori tek başına mikrovasküler ve bası etiolojisini ayırt etmekte yetersiz kalmaktadır. 3. kranial sinir felçlerinde ağrı bulgusu varlığı, klinisyeni yönlendiren önemli bir belirtedir. Ancak bu çalışmada mikrovasküler etioloji belirlenen hastaların %54-88'inde, anevrizmalı hastaların ise %78-92'sinde ağrı saptanmıştır. Ağrının niteliği ile ilgili veriler de ayırıcı tanıda yetersiz kalmıştır. Bu nedenle edinilmiş üçüncü sinir felçleri için başlangıçta mutlaka etkin bir nörogörüntüleme önerilmektedir. MRI, ek intrakranial patolojileri belirlemek amacıyla daha hassas bir görüntüleme yöntemidir. Bu grup hastada pupil bariz bir şekilde etkilenmiş, klinik ilerleyici ve gürültülü seyrediyor ise, çok hızlı bir klinik değerlendirme ardından en kısa zamanda ulaşılabilen doğru görüntüleme modalitesi tercih edilmelidir. Temporal herniasyon ya da anevrizma şüphesi varsa, acilen BT ve bir sonraki aşamada BT anjiyografi yapılmalıdır. Eğer incelemeleri ve etkin görüntüleme yöntemleri tamamlanmış ancak net bir sonuca varılmamış ise yakın takip ile, inceleme yöntemleri tekrarlanmalıdır(25,26) Bu grup hastada algoritmik yaklaşım yol gösterici olacaktır.(Şekil) (26).



Şekil. İzole okülomotor sinir felcinde yaklaşım

Myastenia gravis (MG) hastalarının %80'inde hastalığın başlangıcında veya seyirinde diplopi vardır. Asimetrik ve hatta tek taraflı pitoz diplopiye eşlik edebilir. Gün içerisinde değişkenlik gösteren, pupil tutulumunun eşlik etmediği, ağrısız, 3. kranial felcine akla gelmelidir(24).

Trohlear Sinir Hastalıkları

Trohlear sinir felci, doğuştan veya travma sonrası gelişebilir. Beyin sapının dorsalinden çıkan tek sinirdir. Çok uzun bir seyri vardır, bu özelliği onu yaranalmaya karşı savunmasız hale getirir. Oftalmoloji kliniklerinde sık görülmektedir. Çoğu idiyopatik olarak değerlendirilen olgunun, doğuştan ve erişkin yaşlarda ortaya çıkan dekompanseman olduğuna inanılmaktadır. Genellikle dördüncü dekatta tespit edilmiştir. Erkeklerde travma nedenli olanlar daha sık görülmektedir. En yaygın nedenler sırasıyla konjenital (%49-76), hipertansiyon (%18) travma (%18), diyabetli hipertansiyon

(%5), beyin cerrahisi girişimi (%3), intrakranial neoplazmalar (%1), tek başına diyabet (%1) ve Herpes Zoster (%1) olarak belirlenmiştir. Olguların %4'ünde neden saptanamamıştır(27).

Bilateral troklear sinir felcinde, travma (orta derecede frontal kafa travması) etiolojide sık görülen bir nedendir. Nadir nedenler arasında psödötümör serebri, menenjiom, Lyme hastalığı ve Guillain-Barre sendromu sayılabilir. Trohlear sinir yokluğu (kranial disinervasyon sendromu) ya da süperior oblik tendonunun anormallikleri konjenital nedenler arasında yer alır. MG tüm oftalmoparezilerde ayırıcı tanıda değerlendirilmelidir(27).

Süperior oblik myokimi; zaman zaman ortaya çıkan süperior oblik kasının spazmodik kasılmasıdır Geçici vertikal diplopi ve monoküler ossilopsiye neden olmaktadır. Etiyolojisi net değildir(27).

Abdusens Sinir Hastalıkları

Hastaların başvuru nedeni binoküler yatay diplopidir. Etkilenen tarafta ipsilateral lateral rektus kasında güçsüzlük gelişir. Binoküler görüşü sürdürmek ve diplopi derecesini azaltmak için bir baş çevirme hareketi gözlenebilir.

Altıncı kranial sinir erişkinlerde en sık etkilenen oküler motor sinirdir. Çocuklarda 2.5:100.000 görülür. 4. kranial sinirden sonra ikinci sırada görülmektedir. Neoplazmlar, travma ve mikrovasküler nöropati en sık sebeplerdir. Bir kısmında neden belirlenemez. Kötü kontrol edilen diabetes mellitus, abduşens sinir felci için önemli bir risk faktörüdür. Beraberinde görme kaybı, başağrısı, kusma, travma, işitme kaybı, yakın zamanda lomber ponksiyon ve viral hastalık öyküsü varlığı sorgulanmalıdır(28).

Nükleer ve fasiküler nedenler içerisinde, iskemi, metabolik, enfeksiyöz, demyelinizan hastalıklar yer almaktadır. Nükleer lezyonlarda fasiyal sinirin nükleusu ile yakın komşuluğu nedeni, her iki sinirin birlikte tutulumu söz konusu olabilir(28).

Subaraknoid aralık seviyesinde KİBAS nedenleri araştırılmalıdır. Başağrısı, mide bulantısı, kusma ve papilödem varlığı dikkatli değerlendirilmelidir. Diğer nedenler arasında anevrizma, karsinomatöz menenjit, girişimsel uygulamalar (örn. spinal anestezi, lomber ponksiyon sonrası), inflamatuvar lezyonlar (örn. sarkoid, lupus), enfeksiyon (örn. Lyme hastalığı, sifiliz, tüberküloz, Cryptococcus) yer almaktadır(28).

Komplike otitis media, mastoidit, sinüs trombozu ve kafatası kaide fraktürü, petroz apeks seviyesinde 6 kranial sinir felçlerine yol açmaktadır. Kavernoöz sinüs trombozu, kavernoöz sinüs fistülü ve internal karotis anevrizması veya diseksiyonu, enfeksiyöz ve inflamatuvar hastalıklar bu seviyede tutuluşa neden olurlar. Orbital lezyonlar 6. kranial sinir felcine neden olabilir(28).

Gürültülü başlangıç, bilinen malinite öyküsü, travma, çoklu fokal nörolojik bulgular, eşlik eden şiddetli başağrısı, bilinç bulanıklığı, yüksek ateş, bulantı, kusma varsa görüntüleme yer kaplayan oluşumu dışladıktan sonra, LP yapılmalıdır. İzole ağrısız ya da hafif ağrılı felçlerinde DHA açısından sedimantasyon ve C-reaktif protein planlanmalıdır. MG mutlaka dışlanmalıdır(28).

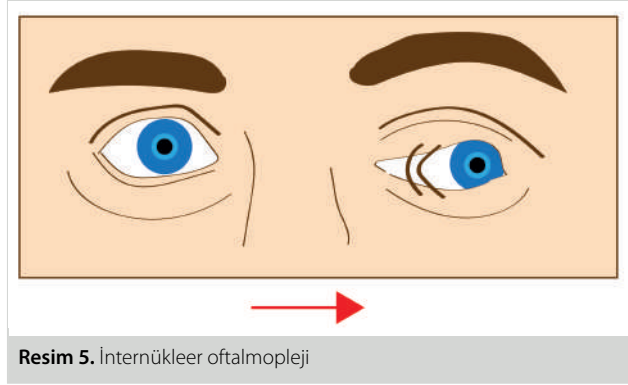
Başlıca Oküler Motilite Bozuklukları

Zorlu Bakış Deviyasyonu

Hastada gözler bir yana deviyeye olmuş ise öncelikle olayın santral kaynaklı olduğu düşünülmelidir. Beraberinde nöbet aktivitesi, aynı tarafta ya da karşı tarafta güç kaybı gözlenebilir. Gözler sola doğru deviyeye ise afazi eşlik edebilir. Zorlu deviyasyon ve ipsilateral parezi PPRF'yi (pons) kontralateral parezi ise FKBA'yi içine alan (frontal lob) bir lezyon olduğuna işaret etmektedir(2,29).

İnternükleer Oftalmopleji (İNO)

MLF tutulumuna bağlı gelişmektedir. Lezyonun beyin sapında olduğuna dair önemli bir ipucudur. Lateral bakışın gerçekleşmesi sırasında bilgiler kontraletaral medial rektusa ulaşamaz, MLF lezyonu olan tarafta içe bakış gerçekleşemez. Dışa bakan gözde bir kaç atımlık nistagmus ortaya çıkar. Bilateral olabilir (BİNO). Genç hastalarda MS, yaşlı hastalarda vasküler hastalıklara bağlı daha sık görülmektedir. Pupil tutulumu ve pitoz olmaması oküler motor sinir felcinden ayırt edilmesini sağlamaktadır. Kavşak, troid hastalıkları ve Wernicke ensefalopatisinde psödo İNO görülebilir(29) (Resim 5).



Resim 5. Internükleer oftalmopleji

Bir Buçuk Sendromu

İpsilateral MLF ve PPRF'nin birlikte tutuluşuna bağlı ipsilateral horizontal bakış felci ve İNO birlikte. Medial pons lezyonu bu tabloya neden olur. Sadece sadece lezyonun karşı tarafında dışa bakışın gerçekleşebildiği bir oküler motilite bozukluğudur(29) (Resim 6).

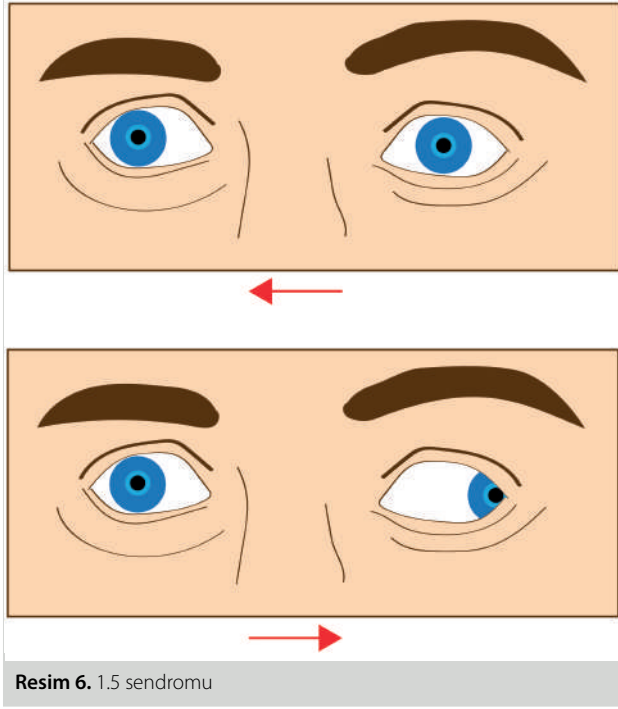
Anizokori

Fizyolojik anizokori normal popülasyonda %10-20 görülmektedir. Başlıca anizokori nedenleri, üçüncü sinir felci, Adie tonik pupil, Horner sendromu, farmakolojik midriyazis, farmakolojik miyozis, travmatik midriyazis, fizyolojik anizokoridir. İris sfinkter travması, akut açılı kapanması glokomu ayırıcı tanıda dikkate alınmalıdır(1,2).

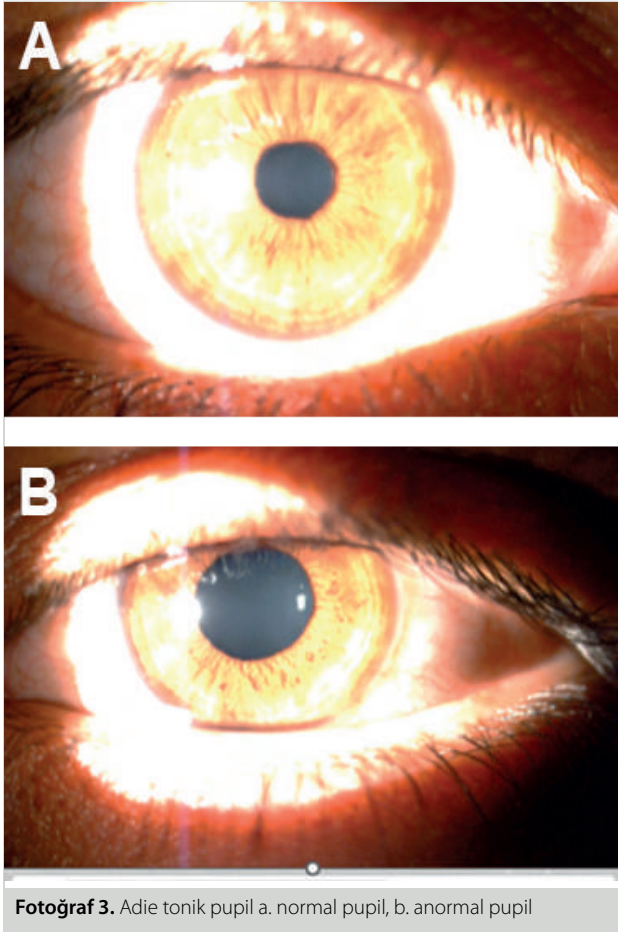
İzole pupil genişlemesi, üçüncü sinir felci olarak kabul edilmez. Eşlik eden çok hafif düzeyde pitoz veya anormal ekstraoküler hareket kısıtlılığının belirlenmesi için dikkatli bir değerlendirme yapılmalıdır. Ağrı anevrizma basısı ya da subaraknoid kanama açısından önemli bir ipucudur. 3-5 mmlik anevrizma ve diğer bası nedenlerinin değerlendirilmesi açısından MR görüntüleme modaliteleri, 1-2 mm'ye kadar küçük olanlarda ise BT anjiyografi duyarlıdır. Atın standart konvansiyonel anjiyografidir.

Adie Tonik Pupili

Büyük pupil anormaldir. Daha sık genç kadınlarda görülür. Etkilenen pupilde ışık refleksi zayıf, yakın refleksi yanıt normaldir. (Işık yakın disosyasyonu). Eşlik eden kranial sinir felci yoktur. Genellikle iyi huyludur, sonrasında tonik bir yanıt gelişebilir. Adie sendromu çoğunlukla idiyopatikdir. Sifiliz, suçiçeği, insan parvovirüs-B19, insan immün yetmezlik virüsü ve Lyme hastalığı gibi siliyer ganglionu etkileyen enfeksiyonlardan kaynaklanabilir. Covid 19 virüsü enfeksiyonu ile ilişkili olgular bildirilmiştir. Ayrıca DHA, Sjögren sendromu, poliarteritis nodoza, sarkoidoz, sistemik lupus eritematozus, amiloidoz, Guillain-Barré sendromu, Vogt-Koyanagi-Harada hastalığı gibi otoimmün bozukluklarda, paraneoplastik süreçlerde, migrende bildirilmiştir. Virüs tarafından siliyer sinir veya ganglionun doğrudan ya da gecikmiş bir başışıklık aracılı mekanizma ile tutulumundan kaynaklandığı düşünülmektedir. Tanı klinik ve uygulanan farmakolojik test ile konulmaktadır. Bu amaçla denerjasyon aşırı duyarlılığını saptamaya yönelik seyreltilmiş pilokarpin testi tonik pupillanın saptanmasında duyarlı bir yöntemdir. Standart farmakolojik ajan olarak genellikle seyreltilmiş %0.125 pilokarpin önerilmiştir. Karşılaştırılmalı çalışmalar sonucunda %0.0625 grubunda %0.125 grubuna göre anlamlı yanıt elde edilmiştir(30,31) (Fotograf 3a,b).



Resim 6. 1.5 sendromu



Fotoğraf 3. Adie tonik pupil a. normal pupil, b. anormal pupil

Farmakolojik ajanlar hem (daha sık) midriyazise hem de miyozise neden olabilirler. Nazal vazokonstriktörler, skopolamin-

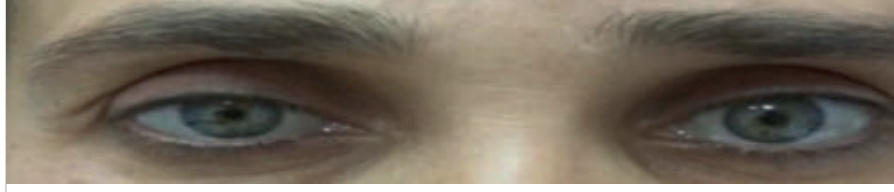
patchler, glikopirolat deodorantlar ve boru çiçeği gibi çeşitli bitkiler midriyazise, opiyatlar, klonidin, organofosfatlar, pilokarpin ve prostaglandinler miyozise neden olabilir. Sistemik olarak alınan ilaçların her iki göz bebeğini etkileyeceği anizokoriye neden olmayacağı unutulmamalıdır.

Horner Sendromu

Anormal pupil küçük pupildir. Klasik triyad ipsilateral miyozis, pitozis ve anhidrozdur. Alt göz kapağında ters pitoz varlığı nedeniyle yabancı enoftalmus görüntüsü vardır. (Fotoğraf 4) Pupillanın karanlıkta genişlemesi gecikir, yakın disosyasyon oluşmaz. Okülo sempatik liflerin birinci sıra nöronları posterolateral hipotalamusta bulunur, lateral beyin sapından geçerek C8-T1'de intermediolateral gri kolonunda Budge ve Waller'ın siliospinal merkezine uzanır. Bu yapıların herhangi birinde hasar santral Horner sendromuna neden olmaktadır (%13). İkinci sıra nöronlar (preganglionik sempatik nöronlar), Budge ve Waller'ın siliospinal merkezinden çıkar. mediastinal bölgeden akciğer apeksinden geçer, common karotid arterin bifurkasyon seviyesinde bulunan superior servikal ganglionda sinaps yapar. Akciğer apeks (pancoast tümörü), tiroid patolojileri gibi nedenler preganglionik Horner sendromuna neden olmaktadır. Geniş bir seride, malinitenin preganglionik Horner sendromu vakalarının yaklaşık %25'ini oluşturduğu belirlenmiştir. Üçüncü sıra nöronlar (postganglionik sempatik nöronlar) ise superior servikal gangliondan başlar, internal karotid arter duvarında ilerler ve kavernöz sinüse doğru devam eder. Süperiyor orbital fissürden geçerek orbitaya girer. Uzun posteriyor silier sinirler aracılığı ile iris dilatatör kaslarında sonlanır. İnternal karotise lokalize vasküler, inflamatuvar olaylar, bu bölgeye ait travma ve girişimsel yaklaşımlar, kavernöz sinüs patolojileri, ve trigeminal otonomik başağrıları post ganglionik Horner sendromuna yol açar. Kokain (%4-10), norepinefrin geri alımını bloke ederek 45-60 dakika sonra normal pupilde dilatasyona neden olur. Horner sendromu'nda, pupil minimal olarak genişler veya hiç genişlemez. 0,8 mm lik fark Horner sendromu tanısını destekler. Apraklonidin (%0.5-1) kullanımdan 30-45 dakika sonra anormal göz kapağı yükselir ve pupil genişler. Normal pupil değişmeyecek veya biraz daha küçük olacaktır. Beklenen miotik pupillada 15.-5 mmlik bir farkın gözlenmesidir. Göz kapağının retraksiyonu tanısız önem taşımaz. Apraklonidine bağlı denervasyon duyarlılığı minimum 36 saat ve bir hafta veya daha uzun sürebilir. Hidroksiamfetamin (%1) uygulandıktan sonra pupil genişlemesi post ganglionik Horner sendromu'nu doğrular(2,29,32,33).

Trigeminal Sinir

Yüzün duyuşal ve motor innervasyonunda rol oynar. Her iki trigeminal sinir yüzün farklı bölgelerine uzanan üç duyuşal daldan oluşur ve trigeminal ganglionda birleşir. Bu dallar oftalmik (5₁), maksiller (5₂) ve mandibular (5₃) dallardır. **Oftalmik dal**; burun köprüsü, burun kanatları, üst göz kapağı, vertexe kadar alın, lakrimal bez, nazal septum, nasal kavite, alın lateral duvarı, etmoid sinüs, tentorium serebelli, **mandibular dal**; yanak, alın laterali, burun kenarı, üst dudak, üst dişler ve diş etleri, damak, nazolaring, posteriyor nazal boşluk, ön meninkler, ön kranial fossa, **maksiller dal**; yanak iç kısmı, lateral kafa derisi, şakak, dış kullak yolu girişi, timpanik membran, temporomandibular eklem, mandibula, alt dişler ve diş etleri, dilin 2/3 ön kısmı, alt dudak, çene, ön ön meninkler ve ön kranial fossasının duyuşal innervasyonunu sağlar. Motor kısmı tüm çiğneme kaslarını innerve eder. Çiğneme ve beyin sapı, çene refleksi arkında rol oynar. 5₁ dalı, ayrıca pupil dilatasyonundan sorumlu sempatik sinir liflerini içerir.



Fotoğraf 4. Sağda Horner sendromu

Sinirin duyuşal kısmının hücre gövdesi Gasser (semilunar) ganglionda bulunur. En büyük duyuşal gangliondur. Ganglion hücrelerinin santral aksonları, orta ponsa girdikten sonra inen ve çıkan dallara ayrılır. Çıkan dallar taktil ve hafif basınç duyuşunu taşıyır ve ana duyuşal çekirdekte sinaps yapar. İnen lifler ağrı ve ısı duyuşunu ileterek spinal trigeminal traktusun uzun inen dallarını oluşturur. Bu yapı pontomedüller bileşkedeki spinal kordun üst segmentine kadar (C2-C3) uzanır. Proprioseptif afferentler ise mezensefalik nükleusta sonlanır. Masseter, temporal ve pterigoid kasları innerve eden 5. sinirin motor parçası midponstaki trigeminal motor nükleustan orijin alır. Çok geniş anatomik yayılımı nedeniyle hem motor hem de duyuşal dalların tamamının herhangi bir nedene bağlı etkilenmesi çok nadirdir. Beyin sapına lokalize bir çok patolojide bu sinirin ait ipuçlarını yakalamak lokalizasyonun belirlenmesi açısından önemlidir. Muayenede elde edilen his kaybı ya da ağrının sınırları lokalizasyonun belirlenmesine yardımcı olur. (1,2,34) (Resim 7).



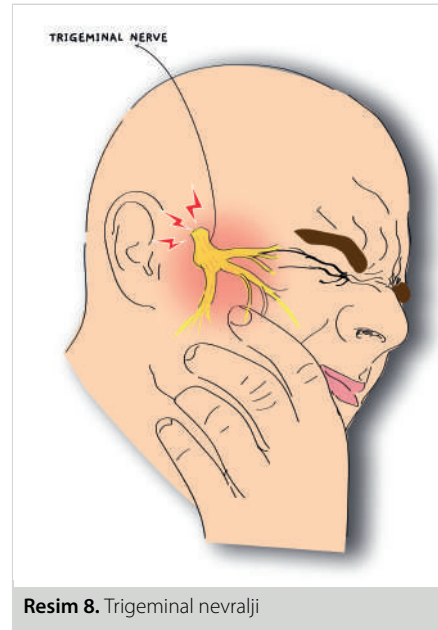
Resim 7. Trigeminal sinirin duyuşal dağılımı

Muayene; dokunma, ağrı ve ısı üç divizyonda karşılaştırılarak muayene edilir. Çiğneme kaslarının muayenesi ile motor fonksiyonları değerlendirilir. Çene kitlendiğinde masseter ve pterigoid kasların kitlesi palpe edilir. Hastanın çenesini öne, sağa, sola itmesi istenir ve iki taraf birbirini ile karşılaştırılır. Kornea ve çene refleksi en sık muayene edilen reflekslerdir. Kornea refleksinde efferent kol fasiyal sinirdir. Çene refleksinde ise hem afferent hemde efferent trigeminal siniridir(34).

Trigeminal Sinir Hastalıkları

Trigeminal Nevralji

En sık görülen nevralsi formudur. Genel popülasyonda 4.3/100000 oranında görülür. Kadınlarda (3/2) ve ileri yaşlarda daha siktir. Unilateral, 5₂,5₃ dallarında, elektrik çarpar özellikte, hastanın yüzünü buruşturmasına neden olan, birkaç saniyeden 1-2 dakikaya kadar süren, yineleyen çok şiddetli bir ağrıdır. Tetik noktalarına yapılan yüzü yıkama, yemek yeme, çiğneme, tıraş olma gibi herhangi bir uyarı, ağrının orta çıkmasına neden olur. İdiopatik formunda duyuşal ve motor defisit beklenmez. Semptomatik formun etiolojisinde, travma, vasküler, neoplastik ve demyelizan hastalıklar bildirilmiştir. Görüntülemeye baziler arterin küçük dallarının, proksimal sinir köküne basısı gösterilmiştir. Bu bası demyelinizasyona neden olur. Bu nedenle ayrıntılı görüntüleme çalışmaları değerlidir. Tedavide karbamazepin ilk seçenektir. Semptomatik olgularda etiolojiye yönelik tedavi planlanmalıdır. Ayrıca girişimsel tedavi seçenekleri mevcuttur(35) (Resim 8).



Resim 8. Trigeminal nevralsi

Atipik yüz ağrılarında ağrı şiddeti, tetik noktanın varlığı, ataklar halinde ortaya çıkması ve ağrı sırasında eşlik eden yüz buruşturma hareketi (ağrılı tik) ile ayırt edilebilir.

Trigeminal Nöropati

Genellikle travma sonrası ortaya çıkar. Her üç dal (5_{1,2,3}) ya da bu dalların alt divizyonları, (en sık supratrohlear, supraorbital, infraorbital dallar) etkilenir. Travma ve eşlik eden duyu kaybının varlığı ayırıcı tanıda önemli ipuçlarıdır. Ağrı parsiyel rejenerasyona eşlik eder. İmmun aracılı bağ doku hastalıklarında izole trigeminal nöropati sık görülür. İnnervasyon alanlarında ağrılı durumlarda olası nedenler araştırılmalıdır(36).

SUNCT/ SUNA

Primer baş ağrıları içerisinde 3. alt başlıkta trigemino-tonomik baş ağrıları içinde yer alır. 5₁ trasesinde nevralsi form ağrıları ve eşlik eden otonomik bulguların varlığı tipik özelliğidir. Trigeminal nevralsi ile karıştırılmaktadır. İlgili bölümde ayrıntılı olarak anlatılacaktır.

5. kranial sinir, migren fizyopatolojisinde temel rol oynayan trigemino-vasküler sistemin önemli bir paydaşdır. Bu konu ilgili başlıkta anlatılacaktır

Fasiyal Sinir

Motor, duyuşal ve parasempatik (sekretomotor) sinir liflerini içeren mixt tip bir kranial sinirdir. Esas fonksiyonel olarak motor bir sinirdir. Yüzün mimik kaslarının tamamını innerve eder. Duyuşal komponenti (nervus intermedius) göreceli olarak küçüktür. Dilin ön 2/3 tat duyusu ve external oditör kanalın anterior duvarının duyusunu taşır. Tat lifleri trigeminal sinirin bir dalı olan lingual siniri çaprazladıktan sonra, bu duyuya ait bilgileri traktus solitarius iletim korda timpaniye katılır. Sekretomotor lifler petrosus süperficialis major, lakrimal, sublingual ve submaksiller bezleri korda timpani yolu ile innerve eder. Ponsta 6. kranial sinirin nükleusuna yakın komşuluktur ve onu çevreler. İnternal oditör meatusa akustik sinir ile birlikte girer. Ana motor, parasempatik ve duyuşal olmak üzere üç adet nükleusu vardır. Ana motor yüz kaslarının kontrolünden sorumludur. Kulak kaslarını, diğastrik kasın arka karnını, stapedius kasını ve stilohyoid kasını da innerve eder. Duyuşal yüz ifadesi limbik ve ekstrapiramidal sistemlerin etkisi altındadır. Fasiyal sinirin parasempatik nükleuslarını süperior salivator ve lakrimal nükleuslar oluşturur. Motor çekirdeğin posterolateralindedir. Süperior salivator nükleusa hipotalamustan efferent ve soliter traktusun çekirdeğinden tat ile ilgili bilgiler ulaşır. Süperior salivator nükleus, sublingual, submandibular tükürük bezlerini, ayrıca palatin ve nazal bezleri innerve eder. Lakrimal nükleusa duyuşal tepkiler hipotalamustan, duyuşal tepkiler (irritasyon) ise trigeminal sinirden gelir. Beyin sapından fasiyal sinire giden parasempatik efferent yol nervus intermediustan geçer. Tat liflerinin birinci sıra nöronları genikulat gangliondadır. İkinci sıra nöronları beyin sapında traktus solitariusun çekirdeğinde sinaps yapar. Çaprazlaşır ve medial lemniskustan talamusa geçer, burada üçüncü sıra nöronlarla sinaps yapar. Üçüncü sıra nöronlardan gelen efferentler, postsentral girus ve insuladaki duyuşal korteksin tat alanında sonlanır. Bazı projeksiyonlar hipotalamusa ulaşmaktadır(1,2,37).

Muayene; atrofi ve fasikülasyon, yüzde istem dışı bir kasılma olup olmadığı, konuşma sırasında mimik kaslarının hareketleri değerlendirilir. Silik bulguların anlaşılması zor olabilir. simetrik nazolabiyal oluklar, eş zamanlı spontan göz kırpmaların varlığı kayıt edilmelidir.

Hastaya sırtması söylenerek, dişlerin açıkta kalması sırasında yüz ifadesinde ve gözlerin sıkıca kapatılması sırasında tüm yüzde ortaya çıkan asimetrik görüntü tutulum açısından anlamlıdır. Kırpıkların ne kadar gömüldüğü, hekimin açma çabasına gösterilen karşı yanıt ve her iki gözün birbiri ile karşılaştırılması önemlidir. Hekimin küçük parmağı ile açılabilen göz kapatmanın güçsüz olduğu anlamına gelir.

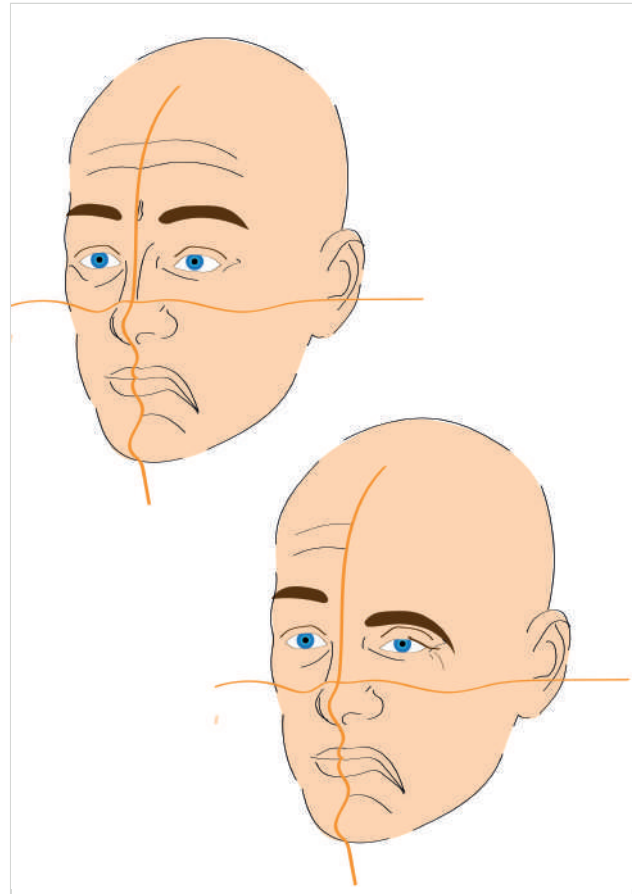
Fasiyal sinir, kornea refleksinin afferent koludur. Görev aldığı çok sayıda orbikularis okülü refleksi vardır ve pratikte en çok kullanılan **Glabella tap** refleksidir. Bu refleks sonucu ortaya çıkan göz kırpmaya hareketini Parkinson hastaları bloke edemezler.

Bell fenomeni; gözlerin sıkıca kapatılması gözlerin göz kürelerinin yukarı dönmesine neden olur ve normal bir yanıtır(1,2,37).

Sensoriyel fonksiyonların değerlendirilmesi sırasında acı, ekşi, tatlı, tuzlu olmak üzere dört primer tat değerlendirilir. Eğer periferik fasiyal paralizde tat duyumu bozulmuş ise lezyon korda timpaninin proksimalidir. Tat duyumu kaybına **agözi** denilmektedir. Göz yaşı fonksiyonları sorgulanır.

Fasiyal Sinir Hastalıkları

Periferik ve santral olmak üzere ikiye ayrılır. Periferik fasiyal paralizde, ipsilateral yüzün hem alt hem de üst mimik kaslarının hepsinde flask güçsüzlük vardır. Alında kırışıklık yoktur. Göz açık ve nazolabiyal oluk silinmiştir. Ağız köşesi düşüktür, mimik kaslarını kullanamaz. Düzleşmiş alın çizgileri ve nazolabiyal oluk **periferik**, nükleer ve infra nükleer lezyonlara bağlı gelişir. Eşlikçi olarak hiperakuzi, azalmış göz yaşı, tat kaybı sinirin hangi seviyede etkilendiğini gösterir. Normal alın çizgileri ve silinmiş nazolabiyal oluk **santral** fasiyal paraliziyi düşündürmelidir. (**Resim 9**).



Resim 9. Santral ve periferik fasiyal sinir felci

Bell Paralizisi

En sık görülen fasiyal sinir hastalığıdır. 23/100.00 ve K=E dir. Kadınlarda özellikle gebelik son trimester ve postpartum döneminde daha yüksek oranda bildirilmiştir. Diabet ve hipertansiyon varlığı risk kabul edilir. Otopsi ve cerrahi çalışmaları viral etiyoloji şüphesini destekler. İdiopatik olarak değerlendirilen olguların büyük çoğunluğu postviral etiyolojik zeminde gelişen olgulardır.

Başlangıç akutur, birkaç gün önce kulak arkasında ağrı tanımlanır, çoğu olguda ilk 2 günde, tamamında ise ilk 5 gün içerisinde klinik yerleşir. Tat bozukluğu birkaç haftaya kadar devam eder. Latent herpes virüsünün reaktivasyonu, Lyme, sarkoidoz ve familial hastalıklarında Bell paralizisi tekrarlayabilir. Randomize klinik çalışmalar ve metaanalizlerin sonucunda oral glukokortikoid

tedavisi desteklenmektedir. Semptomların başlamasından (<72 saat) sonra mümkün olan en kısa sürede, 10 gün boyunca günde iki kez 25 mg veya alternatif olarak prednizolon 5 gün boyunca günde iki kez 60 mg, ardından 6. günden itibaren doz her gün 10 mg azaltılarak sonlandırılması önerilmektedir. Özellikle motor sin-kinezi ve otonomik işlev bozukluğu açısından faydalı olduğu gösterilmiştir. Antiviral tedavi sonuçları halen çelişkilidir. Göz kapağı tam kapanmıyorsa, suni gözyaşı ve gece nem tutucu, göz siperi uygulanabilir(37,38).

Ramsey Hunt Sendromu

Genikulat ganglionunun herpes zoster virüs enfeksiyonuna bağlı gelişir. Beraberinde external oditör kanalda döküntü mevcuttur. Ayrıca kulak ağrısı, işitme kaybı ve/veya çınlaması, baş dönmesi, bulantı, tat değişikliği veya kaybı, kuru ağız eşlik edebilir. En kısa zamanda antiviral tedavi başlanmalıdır(39).

Bilateral Fasiyal Paralizi

Guillian-Barré sendromunda, nadiren HIV enfeksiyonunda ve sarkoidoz hastalarında görülebilir.

Hemifasiyal spazm

Fasiyal kasların tek taraflı, ağrısız, değişken şiddette düzensiz kasılmasıdır. Özellikle 5-6 dekat içerisinde, kadınlarda daha sık bildirilmiştir. Baziler arterin sinir üzerine yaptığı basının demyelinizasyona ve efaptik iletinin aktive edilmesine neden olduğu, ortaya çıkan ektoptik uyarının sonucunda geliştiği görüşüne inanılmaktadır. Dekompresif cerrahi sonrasında efaptik iletinin kaybolduğu tespit edilmiştir. Genelde orbikülaris oküliden başlayarak aynı tarafta diğer kaslara yayılır. İstemli ve refleks hareketler sırasında ortaya çıkar ya da belirginleşir. Etiyolojik neden saptanamayan olgularda medikal tedavi olarak, karbamazepin, baklofen, gabapentin önerilmekte, cevap alınamayan durumlarda botulinium toksin uygulamalarıyla, 4-5 aylık düzelmeler sağlamaktadır(37).

Fasiyal Miyokimi

Hemifasiyal spazmdan daha ince tekrarlayıcı kas aktiviteleridir. Demyelinizan hastalıklarda, beyin sapında yer kaplayan oluşumlarında ve geçirilmiş fasiyal sinir felçlerinin iyileşme periyotlarında ortaya çıkabilir(37).

Santral Fasiyal Paralizi

Sinirin supranükleer tutuluşudur. Yüzün üst kısmındaki kasların innervasyonu bilateralidir. Bu nedenle supranükleer lezyonlarda yüzün üst kısmı korunur. Alt yüz kasları ise kontralateral innerve olur, alt kısımda güçsüzlük vardır. Duyusal ve istemli hareketler esnasında disosiyasyon görülebilir. Varyasyonları olabilir, üst kısım etkilense bile bulgular periferik kadar belirgin değildir(37).

Medulladan Çıkan Kranial Sinirler

Glossofaringeal Sinir

Vagus siniri ile yakın komşuluktur. Fonksiyonları birbirine benzer, hem motor hem de otonom dalları vardır. Dilin posteriyör 1/3 kısmında özel tat duyumuna ait sensoriyel lifleri taşımaktadır. Farinks, tonsil, timpanik membranın internal yüzeyi ve dış kulak derisine duyuusal innervasyon sağlar.

Kortikal innervasyonu bilateral olarak gerçekleşir. Primer motor korteksten orijin alan lifler dorsolateral medullada nükleus ambiguusta sinaps yaptıktan sonra medullayı 3-6 kök halinde terk eder. 10 ve 11. kranial sinirlerin komşuluğunda yer alır. Daha sonra bu kökler birleşir ve tek bir sinir olarak juguler forameni geçer. Juguler foramenin kaudalinde üstte juguler, altta petrozal ganglionlar mevcuttur. Kafatasını terk ettikten sonra karotid kılıf içerisinde common karotis, internal karotis, internal juguler ven, sempatik

pleksuslar, derin servikal lenf nodları, vagus, aksesoryus ve hipoglossus ile komşudur. Trigeminal, fasiyal, vagus ve servikal sempatik sinirlerle önemli bağlantıları vardır. Timpanik, karotid, faringeal, m. kökler, tonsiller ve lingual sinirler olmak üzere altı terminal daldan oluşur. Faringeal kasların çoğu glossofaringeus ve vagus sinirleri tarafından innerve edilir. Ayrıca parotis bezine, ağız ve farinks posteriyöründeki müköz membrana parasempatik uyarı sağlar. Otonom lifleri primer olarak inferiyör salivator nükleustan kaynaklanır, aynı zamanda vagusun dorsal motor nükleusundan (DMN) dal alır. Tek başına innerve ettiği tek kas stilo-faringeal kıştır. Karotid dalı internal karotid arterden aşağı doğru inerek karotid sinüs ve karotid cisimciğe ulaşır. Kemoreseptörlerinden impuls taşır ve soliter traktus nükleusunda sonlanır. Kalp hızı, kan basıncı ve solunum refleks kontrolünde rol oynar.

Muayene; fonksiyonlarının önemli bir bölümü diğer sinirlerle paylaşılıp, innerve ettiği yapıların çoğuna ulaşamadığı için, muayene sırasında dil kökü, farinks, tonsiller bölge ve yumuşak damağa ağrı ve dokunma ile ortaya çıkan, yabancı cismin oral kaviteden ileriye gitmesine engel olmaya yönelik, koruyucu bir yanıt olan **gag refleksi** değerlendirilir. Refleksin afferent kolu glossofaringeal, efferent kolu ise glossofaringeal ve vagus sinirinden oluşur. Bu refleksin merkezi medullada yer almaktadır. İncelemede iki ark birbiri ile karşılaştırılır, istirahat halinde, tutulan tarafta palatal arkta hafif düşüklük gözlenmektedir. Motor fonksiyonu vagus sinirinin fonksiyonlarından ayırt edilemez. Rutin uygulamada tat duyusuna bakılmaz(1,2).

Glossofaringeal Sinir Hastalıkları

İzole lezyon nadir görülür. Genellikle diğer kranial sinirlerle, özellikle vagus ile birlikte tutulur. Sinir trasesi boyunca basıya neden olan yer kaplayan oluşumlar, otonomik tutulumun eşlik ettiği Guillain-Barré sendromu başlıca nedenler arasındadır.

Glossofaringeal Nevralji

Farinks ya da tonsiller bölgenin bir tarafından köken alan, konuşma, yemek yeme, öksürme ve yutkunma ile tetiklenen nevralsi form şiddetli ağrı ataklarıdır. Ağrı çene arkasına, kulağa kadar yayılabilir(40).

Karotid Sinüs Hipersensivitesi

Karotis bifurkasyonunda yer alan karotis sinüse uygulanan basınca abartılı bir yanıt olup bradikardi, vazodilatasyon ve hipotansiyon ile sonuçlanır. Bu yanıt klinik olarak senkop veya presenkop olarak kendini gösterir. Mortal seyredebilir. (2).

Vagus Siniri

En uzun ve en geniş dağılım gösteren kompleks bir kranial sinirdir. Medullada 9. kranial sinirin hemen altından kök demetleri halinde çıkar. Daha önce bahsedildiği gibi glossofaringeal sinir ile fonksiyonları birbirinin içine geçmiştir. Nükleus ambiguus, DMV, trigeminal sinirin spinal traktus nükleusu, soliter traktus nükleusu ile bağlantılıdır. Motor lifleri nükleus ambiguus ve DMN'den çıkar. Nükleus ambiguus, larinks, farinks ve damağın çizgili kaslarına motor lifler gönderir. Bazı parasempatik nöronlar nükleus ambiguus ile bağlantılıdır. Bunlar kalbin innervasyonundan sorumludur. Esas parasempatik kısım kendi adıyla anılan DMN nükleustan kaynaklanır. Kalp, diğer torasik ve abdominal organlara visseral motor lifler gönderir. Otonom lifler, otonom sinir sisteminin kraniosakral bölümünün preganglionik lifleri olarak medullayı terk eder. Hangi organı innerve ediyorsa ona yakın gangilyonda sonlanır(1,2).

Süperiyör ve inferiyör vagal ganglionlar sensoriyel özellik taşır. Süperiyör servikal ganglion farinks, larinks, kulak kanalı, timpanik membranın eksternal yüzeyi, posteriyör fossanın meninksle-

rinden ağrı, ısı ve dokunma duyusunu taşır. Bu somatik afferent lifler, trigeminal sinirin spinal traktus nükleusunda sinaps yapar. Talamus ve sensoriyal kortekste sonlanır. Farinks, larinks, vagal innervasyonu olan organlar, aortadaki baroresetörler ve kemoreseptörlerden gelen genel visseral afferentleri taşıyan lifler inferior vagal ganglionun periferik uzantılarıdır. Bu lifler traktus solitariusun kaudal kısmında sonlanır. Vagus okülökardiyak refleksi, kusma ve öksürme refleksi, hıçkırık, esneme, karotid sinüs refleksi gibi reflekslerde rol oynar.

Supranükleer innervasyonu bilateral ve çapraz olarak gerçekleşmektedir. Kortikobulber traktustan inen lifler, yine glossofaringeal sinire benzer şekilde nükleus ambiguusta sinaps yapar. Major motor dalları faringeal, süperiyör laringeal ve rekürren dallardır. Stilofaringeus ve tensor veli palatini hariç, yumuşak damak, farinks ve larinksin çizgili kaslarının tamamını innerve eder. Vokal kordları da innerve eder. Kafatasını 9 ve 11. kranial sinirlerle birlikte juguler forameninden terk eder. 10 major terminal dalı vardır, büyük bir kısmı toraksa gitmektedir(1,2,41).

Muayene; vagus sinirinin motor dalları glossofaringeus siniri ile aynı dağılım özelliği gösterdiği için motor muayene sırasında glossofaringeus sinirinde bahsedilen gag refleksi değerlendirilir. Bilateral tutulumunda tensor veli palatini fonksiyon düzeyine göre damak sarkar, gag refleksi bilateral alınamaz. Farinks tutulumunda konuşma ve yutma bozulur. Muayene sırasında yutma ve konuşma değerlendirilmelidir. Konuşma fonksiyonunda bozulma (**disfoni**), yutmada fonksiyonunda bozulma (**disfaji**) varlığı, motor dal fonksiyonun etkilendiğini gösterir. Aspirasyon riski vardır. Vokal kordlar, nefes alma, konuşma ve öksürme sırasında rol oynar. Bu fonksiyonlarda bozulma vagus siniri tutan hastalıklar görülür.

Vagus Siniri Hastalıkları

Unilateral lezyonda yumuşak damak, farinks, larinks güçsüzlüğü gelişir. Vokal kordlarda paralizinin en sık nedeni rekürren laringeal sinirden birinin lezyonudur. Unilateral tutulumlarda tutulan tarafta gag refleksi yoktur. Otonom refleksler etkilenmez. Kardiyak ve gastrointestinal belirtiler önemli değildir. Bilateral vagus sinirinin komple tutulumunda taşikardi, solunum düzensizliği, kusma ve gastroparezi ortaya çıkar ve yaşla bağdaşmaz. Özellikle ağrı, korku, kaygı sonucunda vagal aktivitenin artmasına bağlı, bradikardi, hipotansiyon, senkop gelişir. Beyin sapı lezyonlarına bağlı palatal myoklonus ya da mikrotremor görülebilir. Süperiyör laringeal nevralsi larinksten köken alarak kulağa kadar yayılan nadir görülen bir nevralsidir(1,2).

Spinal Aksesuar Sinir

Saf motor sinirdir. Ortak bir demet halinde ilerleyen iki sinir kombinasyonudur. Daha küçük olan kısım vagus sinirinin özel visseral afferent parçasıdır. Dorsal vagal nükleustan katkı almaktadır. Vagusun kardiyak dallarına parasempatik katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Ana parça ise spinal parçadır. C₂ den C₆'ya kadar uzanan ventral boynuzlarda yer alan spinal aksesuar çekirdeklerdeki özel visseral efferent motor hücrelerden kaynaklanır. Foramen magnumdan kafatasına girer, 9 ve 10. kranial sinirle eşlik ederek juguler forameninden çıkar. C₂ ve C₃ sternokloidmastoid (SKM), C₂ ve C₄ ise trapezius kasının innervasyonunu sağlar. MLF aracılığı ile okülomotor, trohlear, abduzens ve vestibüler çekirdekler arasında bağlantı vardır. Bu bağlantılar baş ve gözlerin işitsel, vestibüler ve diğer uyarılarla koordinasyonunda önemli rol oynar. Her iki kasın supranükleer kontrolü bilateraldir. Sağ hemisfer uyarısı, başı sola çevrilir. Diğer boyun kasları ile birlikte başın aynı taraftaki omuza doğru eğilmesini ve bir yandan diğer yana çevrilmesini sağlar. Trapezius kası ise başı geriye ve aynı tarafa çeker, aynı zamanda skapulayı yükseltir, geriye çeker ve döndürür.

Muayene; iki kasın fonksiyonları değerlendirilir. Elle palpe edilmeli, tonus ve hacim olarak muayene edilmelidir. Hastanın başı bir yana tümüyle çevirilerek ve öyle tutması istenir, güçlü bir dirence karşı belirgin bir dönme güçsüzlüğü ile karşılaşılır ise sinir paralizisi düşünülebilir. Tek taraflı SKM tutulumu, dinlenme halinde diğer kasların etkisi ile fark edilemeyebilir. İki SKM birlikte tutulmuş ise alına direnç uygulanma sırasında hastanın eğmeye çalışması ile ya da başını bir yandan diğer tarafa döndürmesi ile değerlendirme tamamlanır. Trapezius kasının hafif düzeyde güçsüzlüğünde omuzda düşme, kas kitlesinde zayıflama, ileri derecede güçsüzlüğünde ise omuzda sarkma gözlenir.

Spinal Aksesuar Sinir Hastalıkları

Bilateral innervasyon nedeniyle supranükleer tutuluş orta düzeyde işlev kaybına yol açar. Hemiplejik hastalarda muayenede başın hemiplejik tarafa döndürülmesinde hafif ya da belirgin düzeyde bir güçsüzlük, olabilir, trepeziusun güçsüzlüğü ile omuz düşebilir. Epileptik nöbetler sırasında, lezyon lokalizasyonuna doğru, lezyonun karşı tarafına başın deviyasyonu, ekstrapiramidal hastalıklarda aksiyel rijidite, kore, atetoz, distonik devinimler gözlenebilir. Nükleer lezyonlarda motor nöron hastalığı, sringobulbi, sringomyeli ve alt beyin sapını etkilenen diğer patolojilerde atrofi ve fasikülasyon eşlik edebilir. Kafa kaide kırıkları, menenjit, medullaya ya da juguler foromene bası yapan, infiltre eden diğer durumlarda infranükleer lezyonlar ortaya çıkar. Boyun arka üçgeninde hemen cilt altında seyrettiği için travma, herhangi bir nedene bağlı başı sinirde fonksiyon kaybına neden olabilir. Bu lezyonlarda genelde trapezius işlevi etkilenir. Ayrıca, kavşak hastalıkları, fasiyoskapulohümorale distrofi, polimiyozit, myotonik distrofi diğer nedenler içinde yer alır(1,2,42).

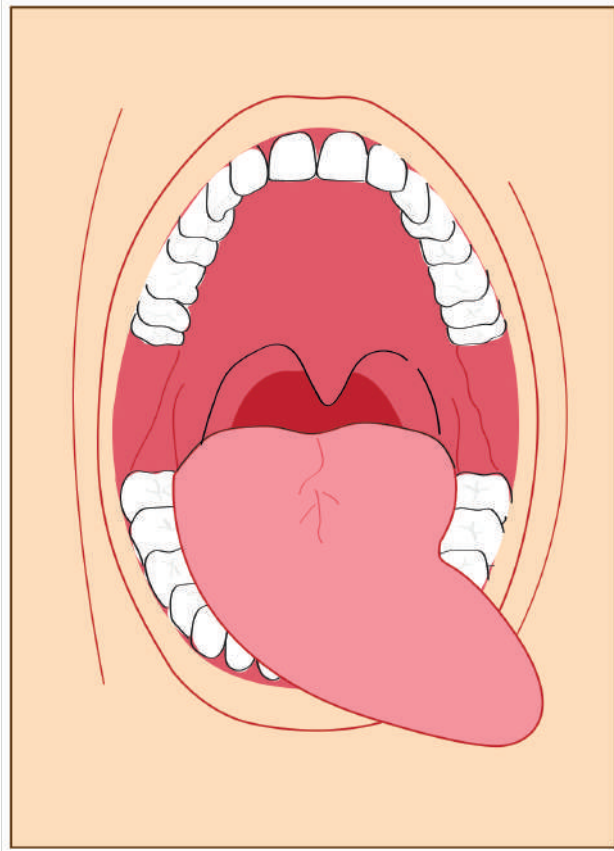
Hipoglossal Sinir

Hipoglossal sinir dil kaslarını innerve eden somatik motor bir sinirdir. Ventral medulladan birkaç kök olarak yükselir. Kafatasını hipoglossal forameninden terk eder. Palatoglossus dışında, dilin tüm kaslarını innerve eder. Genioglossus (dili dışarı çıkarır), silitoglossus (dil kökünü geri çeker), hypoglossus (üst yüzeyini konveks haline getirir) kaslarını innerve eder. İntrinsik kaslar, dili kısaltma, daraltma, eğme gibi dilin şeklini değiştirirler.

Muayenede; inspeksiyonda fasikülasyon, atrofi dikkatlice değerlendirilmelidir. Hastadan dışardan yanaktan el yada dil basacağı ile bastıldığında dili içerden itmesi istenir. Güçsüzlük belirtilerinde, Felcinde ağızda yemeği tutmak gibi istemli dil hareketleri yapılmakta zorlanılır ya da yapamaz.

Hipoglossal Sinir Hastalıkları

Unilateral hasar varsa, güçlü genioglossus kaslarının aşırı çalışması nedeniyle dil dışarı çıktığında hasarlı tarafa, ağız içindeyken sağlam tarafa doğru deviyeye olacaktır (**Resim 10**). Sinir kökü lezyonları nadir görülür. Supranükleer lezyonlar serebral kortekste, internal kapsülde kortikobulber yolakta serebral pedinküllerde veya ponsta lokalize olabilir. Supranükleer lezyonlarda genelde atrofi görülmez. Ancak yavaş fakat spastik dil hareketleri nedeniyle koordine olmayan bir dil yapısı ortaya çıkar. İnfranükleer ve nükleer lezyonlar ipsilateral atrofiye neden olur. Alt motor nöron hastalığında fasikülasyon gözlenir. Unilateral lezyonlar sağlam hipoglossal sinir tarafından telafi edilebilir. Bilateral lezyonlarda ise hasta dilini dışarı çıkaramadığı için konuşma ve yutma ile ilgili ciddi zorluk yaşar. Özellikle tümör, enfeksiyon veya travma gibi birçok nedenden dolayı tek taraflı olarak hasar gelişebilir. Karotis endarterektomide olduğu gibi cerrahi girişimler unilateral, radyoterapi ise bilateral tutuluşa yol açar.



Resim 10. Hipoglossus sinir felci

İlerlemiş ALS, progresif bulbar palsy, bulber ALS, motor nöron hastalığı şiddetli dil atrofisine, glossopleji, fasikülasyonlara neden olmaktadır. Alkolizm, parkinsonizm ve parezi durumlarında dilde titreme görülebilir.

Boyun-Dil Sendromu

Genellikle boyunun hızlı bir şekilde dönmesiyle, başın üst kısmının bir tarafında veya başın arkasında, ipsilateral dilde ağrı oluş-

maktadır. Nedeni tam olarak bilinmemekte, C2 sinir basısının bu ağrıya neden olduğu ileri sürülmüştür.

Obstrüktif uyku apnesinde, genioglossus kası tonusunun azalması, dilin geri çekilmesi ve trakeaya hava akışını engellemesine neden olabilir(43).

Bulber Paralizi

Progresif bulber ve psödobulber olmak üzere iki tip bulber paralizi vardır. Benzer klinik özellikleri olmasına karşın farklı mekanizmalar rol oynamaktadır. Progresif bulber paralizi bulber inner-vasyonlu kasları etkileyen motor nöron hastalığıdır. Medullada nükleer veya fasiküler seviyedeki kranial sinirlerin (9.,10.,11.ve 12.) bilateral fonksiyon kaybı anlamına gelir. Çiğneme güçlüğü, palatal zayıflık, disfoni, disfaji, alt kranial sinirlerin innerve ettiği kaslarda fasikülasyon ve atrofi eşlik eder. Psödobulber paralizde ise benzer şekilde disfaji, disfonu vardır, ancak fasikülasyon eşlik etmez. Bilateral supranükleer etkilenme söz konusudur(2).

Multipl Kranial Sinir Sendromları

Kranial sinirler bazı lokalizasyonlarda anatomik ortak yolu (beyin sapı, kavernöz sinüs, sifonoid fissür, petröz apex, juguler foramen gibi) paylaşmaktadır. Muayenede birden fazla kranial sinirin tutulumunun saptanmış olması, bu ortak yolların etkilendiğini düşündürmektedir. Multipl kranial sinir sendromları nöroloji tarihinde o zamanki zor koşullarda, büyük emekler harcarak bu sendromu tanımlayan değerli meslektaşlarımızın adları ile anılmaktadır. Bu sendromlar, fonksiyonel anatominin anlaşılması açısından eğitici olmalarının yanı sıra, tanının ancak otopsi çalışmaları ile konulabildiği dönemlerde, nörolojik bilimler dalına yoğun emek harcamış, öncü klinisyenlerin adları ile anılmaları nedeniyle de önem taşımaktadır.

İnceleme yöntemleri çok ileri noktalara ulaşmış olması rağmen; günümüzde klinik değerlendirme, nöroloji alanında hala altın standarttır. Yukarıda metin içerisinde sıkça vurgulandığı gibi muayenede kranial sinirlere ait ipuçları doğru tanı ve kullanılacak inceleme yönteminin endikasyonu açısından büyük önem taşır. Ayrıca incelemeyi değerlendiren uzmanın standart bakış açısından çıkıp, farklı modalitelerin etkin kullanımında rehber olacaktır. Multipl kranial sinir sendromları lokalizasyonları ve klinik bulguları **Tablo 2**'de toplanmıştır(1,2).

Tablo 2. Multipl Kranial Sinir Sendromları

Sendrom	Lokalizasyon	Kranial sinirler +	Bulgular
Rochon-Duvigneau	Süperiyör orbital fissür	3,4,6, ve 5. V1 divizyonu	Oftalmaparezi, 5 ₁ hipoestezi, propitozis
Jacod	Orbital apex	2,3,4,6, ve 5. V1 divizyonu	Görme kaybı, oftalmaparezi, 5 ₁ hipoestezi, propitozis
Foix (Tolosa-hunt)	Kavernöz sinüs	3,4,6, ve 5. V1 divizyonu,	Oftalmaparezi, 5 ₁ hipoestezi, perikarotid tutulumuna bağlı, Horner sendromu
Gredenigo	Petröz kemik apexi	5,6	Dışa bakış kısıtlılığı, yüz ağrısı, hipoestezi
Serebello-pontin köşe	Serebello-pontin köşe	5,7(±),8	Yüzde uyuşukluk, fasiyal güçsüzlük (±), iştih kaybı, dengesizlik
Vernet	Juguler foramen	9,10,11	Yutma güçlüğü, SCM ve trapez kas güçsüzlüğü
Coller – sicard	Posteriyör laterokondiler bölge	9,10,11,12	Yutma güçlüğü, SCM ve trapez kas güçsüzlüğü, dilde güçsüzlük
Villaret	Retroaringeal	9,10,11,12	Yutma güçlüğü, SCM ve trapez kas güçsüzlüğü, dilde güçsüzlük ve Horner sendromu

Tablo 2. Multip Kranial Sinir Sendromları

Sendrom	Lokalizasyon	Kranial sinirler +	Bulgular
Tapia	Dil tabanı ve piriform fossa	10,12	Unilateral dil ve vokal kord paralizisi
Garcin	Kafa kaidesi	1-12 (unilateral /bilateral)	Görme kaybı, oftalmoparezi, yüz ağrısı, hipoestezi, fasiyal güçsüzlük, işitme kaybı, yutma güçlüğü, SCM ve trapez kas güçsüzlüğü, dilde güçsüzlük
Parinaud	Dorsal mezensefalon	Parsiyel 3	Yukarı bakış kısıtlılığı, konverjans retraksiyon nistagmusu, ışık yakın disosiasyonunu, dilate pupiller
Benedikt	Mezensefalon tegmentum	3	Unilateral 3, ataksi , kontrateral hemiparezi, tremor
Claude	Mezensefalon taban	3	Unilateral 3, ataksi, tremor
Nothnagel	Mezensefalon tectum	3	Unilateral ya da bilateral 3.sinir , ataksi
Millard-Gubler	Pons	6 (±)7	Horizontal bakış kısıtlılığı, ipsilateral 7, kontrateral hemiparezi
Foville	Pons	7	Horizontal bakış kısıtlılığı, ipsilateral 7, kontrateral hemiparezi
Raymond	Pons	6	Dışa bakış kısıtlılığı , kontrateral hemiparezi
Wallenberg	Lateral medulla tegmentum	5, 9, 10	İpsilateral yüz, kontrateral vücut yarısında ağrı, ısı duyu kaybı, ipsilateral yumuşak damak güçsüzlüğü, ipsilateral öğürme refleks kaybı, ipsilateral Horner sendromu, ipsilateral ataksi, gövde ataksisi, yön değiştiren nistagmus
Avellis	Medulla tegmentum	10	İpsilateral vokal kord paralizisi,
Babinski-nageotte	Medial ve lateral medulla	Parsiyel 5 (spinal trakt), parsiyel 9,10 (nükleus ambiguus soliter trakt,12 (±)	Yumuşak damak, farinks dil (±) dil 1/3 posteriyor tat duyu kaybı, azalmış yüzde ağrı ısı duyu, ataksi, Horner sendromu, kontrateral hemiparezi, arka kordon etkilenmiş, yüz el duyu (±)
Avellis	Medulla tegmentum	10, nükleus ambiguus	Yumuşak damak, farinks dil (±), kontrateral yüz el duyu (±), SCM, trapezius ve dil kaslarında güçsüzlük atrofi
Schmidt	Alt meduller tegmentum	nükleus ambiguus, 11	Yumuşak damak, farinks, larinks ipsilateral parsiyel SCM, trapezius güçsüzlüğü
Cestan-chenais	Meduller tegmentum	nükleus ambiguus,	Yumuşak damak, farinks, larinks ipsilateral güçsüzlük, serebellar ataksi, Horner sendromu, arka kolon tutulumu, kontrateral hemiparezi
Alternan hipoglossal hemipleji	Medial medulla	12	İpsilateral dilde güçsüzlük, kontrateral yüzün korun korunduğu hemiparezi, posteriyor kolon ±

* Metinde geçen illüstrasyonlarda verdiği destek için ÇÜ Güzel Sanatlar Fakültesi 4. Sınıf Öğrencisi Gülsüm Yıldız'a teşekkürlerimi sunarım.

KAYNAKLAR

- Ropper AH, Brown RH. Adams and Victor's Principles of Neurology. 9th ed. New York: McGraw-Hill, 2009.
- William W. Campbell. DeJong's The Neurologic Examination. 7th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Lippincott Williams & Wilkins, 2013.
- Li X, Lui F. Anosmia. [Updated 2022 Jul 4]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan- Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482152/>
- Hajikhani B, Calcagno T, Nasiri MJ. Mohammad et al. Olfactory and gustatory dysfunction in COVID-19 patients: A meta-analysis study. Physiological Reports 2020;8:1-7.
- Bayrak AF, Karaca B, İşlek A ve ark. Covid 19 Sonrası Uzamış Koku Bozukluğu Olan Hastaların Koku Terapisi ile Değerlendirilmesi. KBB-Forum 2022;21:102-111.
- Kim SH. Congenital Hypogonadotropic Hypogonadism and Kallmann Syndrome: Past, Present, and Future. Endocrinol Metab (Seoul). 2015;30:456-66.
- Musa MJ, Zeppieri M. Foster Kennedy Syndrome. [Updated 2022 Jul 1]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan- Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK582149/>
- Kansu T. Optik Sinir Anatomisi ve Fizyolojisi. In O'dwyer Aydın P, Kansu T, Torun N (eds). Ankara Nörooftalmoloji El Kitabı Ankara:Güneş Tıp Kitapevleri, 2008:9-18.
- Kansu T. Afferent Sistem (Muayene ve Tanı). In O'dwyer Aydın P, Kansu T, Torun N (eds). Ankara Nörooftalmoloji El Kitabı Ankara:Güneş Tıp Kitapevleri, 2008:9-18.
- Frisen L Swelling of the optic nerve head: a staging scheme. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1982;45:13-18.
- Guier CP, Stokkermans TJ. Optic Neuritis. [Updated 2022 Apr 30]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan- Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557853/>
- Newman NJ. The Optic Neuritis Treatment Trial. Ophthalmology 2020;127(4S):172-173.
- Singla K, Agarwal P. Optic Ischemia. [Updated 2022 Jul 11]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan- Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560577/>

- hing; 2022 Jan-Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536924/>
16. Akçakaya NH, Akçakaya MO, Sencer A ve ark . İdiyopatik İntrakraniyal Hipertansiyon: Tanı ve Tedavi Yaklaşımı. *Turk J Neurol* 2017;23:43-50
 17.). Çelebisoy N, Çelebisoy M. *Vertigo*. Ankara:Güneş Tıp Kitapevleri, 2008.
 18. Bordoni B, Mankowski NL, Daly DT. Neuroanatomy, Cranial Nerve 8 (Vestibulocochlear) [Updated 2022 May 29]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537359/>
 19. Grossan M, Peterson DC. Tinnitus. [Updated 2022 Apr 30]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430809/>
 20. Bıçakçı Ş. Baş Dönmesi Olan Hastaya Yaklaşım. *Türkiye Klinikleri (Nöroloji Özel Konular Nöro-otoloji)*2022;8-13.
 21. Strupp M, Dlugaiczky J, Ertl-Wagner BB, et al. Vestibular Disorders Diagnosis, New Classification and Treatment. *Dtsch Arztebl Int*. 2020;117:300-10.
 22. Dlugaiczky J, Lempert T, Lopez-Escamez JA. Recurrent Vestibular Symptoms Not Otherwise Specified: Clinical Characteristics Compared With Vestibular Migraine and Menière's Disease. *Front. Neurol*. 2021;12:674092.
 23. Joyce C, Le PH, Peterson DC. Neuroanatomy, Cranial Nerve 3 (Oculomotor) [Updated 2022 Mar 28]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537126/>
 24. Modi P, Arsiwalla T. Cranial Nerve III Palsy. [Updated 2022 Jul 4]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526112>
 25. Incidence and Etiologies of Acquired Third Nerve Palsy Using a Population-Based Method. Fang C, Leavitt AJ, David O. *Hodge DO JAMA Ophthalmol*. 2017;135: 23-28.
 26. Ettinger AB, Weisbrot DM. *Neurologic Differential Diagnosis.A Case Based Approach*. Cambridge University Press, 2014.
 27. Khanam S, Sood G. Trochlear Nerve Palsy. [Updated 2022 Mar 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK565850/>
 28. Graham C, Mohseni M. Abducens Nerve Palsy. [Updated 2022 Jul 10]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482177/>
 29. Feroze KB, Wang J. Internuclear Ophthalmoplegia. [Updated 2022 Jun 27]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441970/>
 30. Sarao MS, Elnahry AG, Sharma S. Adie Syndrome. [Updated 2022 Jul 11]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531471/>
 31. Yoo YY, Hwang JM, Yang HK. Dilute pilocarpine test for diagnosis of Adie's tonic pupil. *Scientific Reports* 2021;11:1-8.
 32. Khan Z, Bollu PC. Horner Syndrome. [Updated 2022 May 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500000/>
 33. Kanagalinga S, Miller N. Horner syndrome: Clinical perspectives. *Eye Brain* 2015;7: 35-44.
 34. Huff T, Daly DT. Neuroanatomy, Cranial Nerve 5 (Trigeminal) [Updated 2021 Nov 14]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482283/>
 35. Shankar Kikkeri N, Nagalli S. Trigeminal Neuralgia. [Updated 2022 Jul 9]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554486/>
 36. Veerapaneni KD, Kapoor N, Veerapaneni P, et al. Trigeminal Neuropathy. [Updated 2022 Jun 6]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556126/>
 37. Walker NR, Mistry RK, Mazzone T. Facial Nerve Palsy. [Updated 2022 Jul 4]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549815/>
 38. Heckmann JG, Urban PP, Pitz S. The Diagnosis and Treatment of Idiopathic Facial Paresis (Bell's Palsy). *Dtsch Arztebl Int* 2019;116:692-702.
 39. Crouch AE, Hohman MH, Andaloro C. Ramsay Hunt Syndrome. [Updated 2022 May 1]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557409/>
 40. Shah RJ, Padalia D. Glossopharyngeal Neuralgia. [Updated 2022 Feb 17]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541041/>
 41. Kenny BJ, Bordoni B. Neuroanatomy, Cranial Nerve 10 (Vagus Nerve) [Updated 2021 Nov 14]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537171/>
 42. Bordoni B, Reed RR, Tadi P, et al. Neuroanatomy, Cranial Nerve 11 (Accessory) [Updated 2022 Jul 18]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507722/>
 43. Kim SY, Naqvi IA. Neuroanatomy, Cranial Nerve 12 (Hypoglossal) [Updated 2021 Nov 14]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532869/>

Nörogenetik

Prof. Dr. Nerses Bebek

Nörogenetik hastalıklar, nöroektoderm ve ilgili yapıların farklılaşmasını ve işlevini etkileyen bir veya daha fazla gendeki bir kusurun neden olduğu klinik hastalıklar olarak tanımlanır. Nörolojik hastalıklar kromozomal bozukluklar, tek gen defektleri ve kompleks kalıtım gibi farklı genetik kalıtım şekilleri göstermektedir (1). Birçok hastalıkta tek gen mutasyonları aydınlatılmıştır ve DNA testleri klinik uygulamada sıklıkla kullanılmaktadır. Buna rağmen nörogenetik hastalıkların çoğunun altında kompleks kalıtım yatmaktadır. Genetik bilim alanında son yıllarda yaşanan teknolojik devrim olarak nitelenebilecek gelişmeler nörogenetik hastalıkların tanı ve tedavisine de ciddi katkı sağlamıştır. Yeni nesil dizileme teknolojilerinin gelişmesi, özellikle tek gen kaynaklı nadir nörolojik hastalıkların genetik tanısına ulaşılabilirliği arttırmıştır (2). Nörogenetiğin bu değişen boyutuna nörologların daha fazla hakim olması hastalıkların tanısı, danışmanlığı ve ileri tedavi stratejilerinin gelişmesini hızlandıracaktır (3). Bu bölümde klinik açıdan önem taşıyan nörogenetik kavramlar güncel bir özet halinde ele alınacaktır. Hastalıklara ait klinik ve moleküler genetik bilgiler ilgili bölümlerde ayrıca ele alınmıştır.

İnsan Genomu ve Organizasyonu

Diğer tüm canlılarda olduğu gibi insanın da biyolojik süreçlerini gerçekleştirebilmesi için genetik bilgisini içeren bir genoma ihtiyacı vardır. Genomun temelinde deoksiribonükleik asit (DNA) yapısında olan bir nükleik asit molekülü vardır. Koronavirüsler gibi ribonükleik asit (RNA) virüslerinin genomu RNA molekülünden oluşur. Bu ekosistemde DNA molekülünü paketleyen, eşleşmesini sağlayan, gerektiği yerde aktive eden veya susturan çok sayıda protein ve RNA molekülü de görev alır. Bu sistem büyük oranda hücre çekirdeğindedir, bir kısmı da hücrelerimizde değişken sayıda mevcut bulunan mitokondri organellerinde bulunur (2).

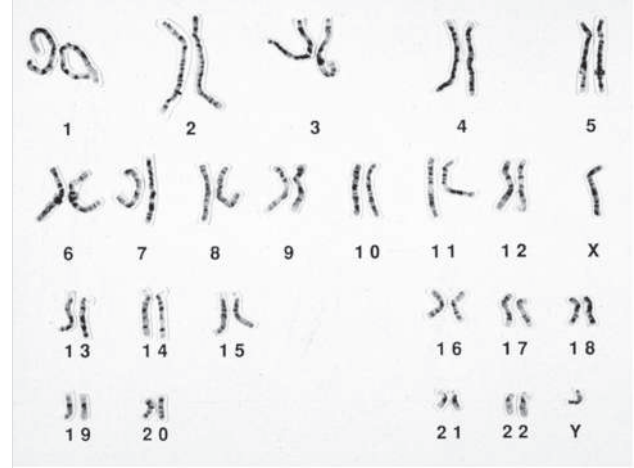
Nükleik asitler:

DNA ve RNA molekülleri şeker (DNA'da deoksiriboz ve RNA'da riboz) ve fosfat iskeletine bağlı nitrojenli bazlardan oluşan polimerlerdir. Şeker-fosfat iskeletinde köprü görevi gören fosfat grubu, bir şeker grubunun 3. karbonunu bir sonra gelen şeker grubunun 5. karbonuna fosfodiester bağları ile bağlar. DNA bazları çift halkalı pürinler (Adenin; A ve Guanin; G), tek halkalı pirimidinler (Timin; T ve Sitozin; C) olmak üzere dört çeşittir. RNA bazları olarak A, G ve C bazları ile T yerine urasil (U) bazı bulunur. Tüm genomumuzda yaklaşık 3,6 milyar baz çifti bulunur. Birer fosfat, şeker ve nitrojenli baz gruplarından oluşan nükleik asitlerin temel yapıtaşı nükleotid adını alır. DNA molekülü RNA'dan farklı olarak çift zincirli halde bulunur. Bu kurala göre DNA'nın iki zinciri birbirini tamamlayıcı yani komplementer niteliktedir. Bu özellik hem DNA dizisinin korunarak aynı şekilde kopyalanmasını (replikasyon) hem de DNA kodunun doğru bir şekilde RNA'ya aktarılmasını (transkripsiyon) sağlar (4).

Kromozomlar ve taşıdıkları genler:

İnsan somatik hücreleri 23 çift olmak üzere toplam 46 kromozom içeren diploid hücrelerdir. Bu çiftlerin 22 tanesi otozomdur. Otozomlar tamamen homolog kromozomlardır. Yani 22 kromozom çiftinin bir seti bireyin annesinden diğer seti de babasından gelir. Son kromozom çifti ise gonozom olarak adlandırılır (Şekil 1). Kromozomlar nükleer DNA'nın çeşitli yapısal ve fonksiyonel

proteinler ile düzenleyici RNA molekülleri ile kompleks halinde oluşturduğu dinamik ve fonksiyonel birimlerdir. Kromozomların uç noktaları telomer, orta bölgesi ise sentromer olarak adlandırılır.



Şekil 1. G bantlama yöntemi ile elde edilen normal bir erkeğe ait 46,XY karyotip

Kromozomlar üzerinde yer alan ve belki de klinik nörojenetik alanında en çok dikkatimizi çeken bölgeler genlerdir. Gen klasik tanımı ile RNA üretimi için gerekli bilgiyi içeren DNA bölgesidir. GENCODE veritabanına (<https://www.encodegenes.org/human/stats.html>) göre 60.000'in üzerinde gen bulunmaktadır. Bunların ancak 20.000 kadarı protein kodlayan genlerdir. Kalan genlerin büyük kısmı kodlamayan RNA geni sınıfındadır, bu genlerin RNA'ya transkribe olmasa da önemli biyolojik süreçlerde görev alırlar. İnsan DNA'sında gen ve ilişkili bölgelerin genomun yaklaşık %10'unu oluşturur. Kalan %90'lık bölümün çoğu tekrar dizilerinden oluşur (2).

Santral Dogma:

Moleküler biyolojinin 'santral dogması' 1970 yılında Francis Crick tarafından ortaya atılmıştır (Crick, 1970, 'Central Dogma of Molecular Biology', Nature, 227; 561-563). Bu hipoteze göre genetik bilginin akışı tek yönlüdür: (i) DNA kendini eşleyebilir yani replike edebilir ve böylece DNA'da saklanan kod korunup bir sonraki nesillere aktarılabilir (ii) DNA kodu öncelikle mRNA'lara transkripsiyon mekanizması ile aktarılır (iii) Kodlanan mRNA'lar sitoplazmaya geçer ve burada ribozomların yardımıyla kodun proteine translasyonu sağlanır (5).

Protein kodlayan genlere daha detaylı baktığımızda bu gen bölgelerinin DNA üzerinde kodlayan (ekzon) ve kodlamayan (intron) sekansları olduğunu görürüz. Öncül RNA, mRNA'ya olgunlaşırken hücre çekirdeğinde çeşitli protein ve RNA komplekslerinin yardımı ile kırılmaya uğrar (RNA splicing). Pek çok gende çok sayıda ekzon bulunur. Tek bir genin alternatif kırılması yani mRNA oluşurken farklı ekzon kombinasyonları kullanılması ile farklı mRNA'lar dolayısı ile farklı protein ürünleri elde edilebilir. Bu süreç gelişimin farklı evrelerinde ve farklı doku tiplerinde kontrollü olarak protein çeşitliliğine katkı sağlar.

Mitochondri genomu:

Mitochondri genomu intron içermeyen ve 37 gen kodlayan yaklaşık 16,6 kilobazlık dairesel bir DNA molekülünden oluşur. Bu 37 genin 24 tanesi mitokondriyel tRNA ve rRNA gibi kodlamayan RNA'lar içindir. Kalan 13 tanesi ise mitokondriye ait solunum zinciri ve oksidatif fosforilasyon enzimlerinin alt ünitelerini kodlamaktadır. Ancak mitokondriyal proteinlerin çoğu nükleer genlerce kodlanmakta ve sitoplazmik ribozomlarda sentezlendikten sonra mitokondriye taşınmaktadır. Mitokondrial genom nükleer genoma kıyasla çok küçüktür, ancak tek bir mitokondrinin yaklaşık 2 ila 10 kopya kadar dairesel DNA molekülü içerdiği ve her hücrenin yaklaşık 100 ila 1000 adet mitokondriye sahip olduğu düşünüldüğünde, mitokondrinin tüm genoma katkısı daha iyi anlaşılabilir. Zigot oluşumu sırasında nükleer genomun aksine mitokondri genomu sadece yumurta hücresinden yani anneden kalıtılmaktadır. Sonuç olarak erkekler mitokondriyal DNA'larını sonraki kuşaklara aktaramazlar ve bu nedenle mitokondriye bağlı hastalıklar sadece anneden çocuklara kalıtılabilir (6).

Genomik Varyasyonlar

Toplumlar ve bireyler arasında genetik farklılıklar genom varyasyonları olarak adlandırılır. 'Mutasyon' terimi DNA dizisinde oluşan bir değişimin kalıcı olarak bir sonraki kuşağa geçtiğini veya hücre bölünmesi yoluyla aktarılabilirdiğini ifade etmektedir. Genetik varyasyonlar çeşitli mutasyon mekanizmaları sonucu oluşur. Eğer varyasyonun hastalıkla ilişkili olup olmadığına dair yeterince kanıt yok ise o zaman önemi bilinmeyen varyasyon (variant of unknown significance; VUS) sınıfından bahsedilir.

Kromozomlar üzerindeki bölgeleri tanımlarken 'lokus' terimi kullanılır. Bir lokusta yer alan bir varyasyon hem anneden hem de babadan gelen kromozomlar üzerinde özdeş halde ise birey homozigot, eğer farklı ise heterozigot olarak adlandırılır. Bir erkekte X kromozomu sadece annesinden kalıtılır. Dolayısı ile X kromozomu üzerinde yer alan bir varyant homolog bir eşi olmadığından dolayı erkekler için hemizigottur. Bir lokus üzerinde yer alan bir varyasyonun her bir farklı DNA dizilimi o varyasyonun farklı alelleri olarak bilinir.

Polimorfik ve nadir aleller:

Bir varyasyona ait farklı aleller bireyler arasında görülme sıklıkları açısından çeşitlilik gösterebilir. Eğer bir varyasyona ait aleller yaygın ya da sıklıkları toplumda %1'in üzerinde ise bu aleller polimorfik olarak adlandırılır. Polimorfizm bazen hastalıkla ilişkili olmayan ya da selim olan varyasyon anlamında kullanılır. Çoğu durumda polimorfik alellerin özellikle nadir hastalıkları açıklaması beklenmez ama polimorfik bir varyasyonun kompleks hastalıklar için risk faktörü olabileceği düşünülmektedir.

Varyasyon türleri:

Genomumuzdaki varyant türlerini üç temel başlık altında incelenebilir:

- Sayısal kromozom anomalileri ise anöploidi (ör., monozomi, trizomi), öploidi (ör., tetraploidi) veya monoplöidi gibi kromozom sayılarını doğrudan etkileyen durumlardır. Farklı varyasyonları tespit edebilmek için farklı yöntemler uygulamak gerekebilir.
- Kısa genetik varyasyonlar (short genetic variation; SGV) tek nükleotid seviyesinde değişimler, küçük çapta inversiyon ve/veya delesyonları ve kısa tandem tekrarları içerir. SNP olarak kısaltılan tek nükleotid seviyesindeki değişimler sadece tek bazdaki değişimi işaret eder.
- Yapısal varyasyonlar en az 1 kilobazlık bir DNA bölgesini kapsayan inversiyonlar, dengeli translokasyonlar ve genomik dengesizliklerdir. Kopya sayısı değişiklikleri (copy

number variations; CNVs) adıyla bilinir ve genomda ölçülebilir bir değişikliğe sebep olurlar.

Trinükleotid Tekrar Hastalıkları

Trinükleotid tekrar genişlemesini içeren 15'ten fazla bilinen nörojenetik bozukluk vardır. Bu tekrarlar, 20-100 kopyalık küçük genişlemelerden birkaç bin birime kadar daha büyük genişlemelere kadar değişiklik gösterebilir. Bu dinamik genişlemeler, başlangıç yaşı, şiddet derecesi ve klinik bulgularda değişkenlik ile sonuçlanır. Premutasyon alelleri olarak bilinen ara aralıkta alelleri taşıyan bireyler genellikle asemptomatiktir, ancak potansiyel olarak daha da genişlemiş bir aleli çocuğuna iletebilir. Otozomal dominant yetişkin başlangıçlı bozukluklar için, taşıyıcılar hastalık başlangıcından önce asemptomatiktir. Mevcut moleküler araçlarla artık doğru tanı, presemptomatik testler ve taşıyıcı durum taraması için genişletilmiş tekrarların varlığını ve sayısını belirlemek mümkündür (7).

Nörojenetik alanında trinükleotid tekrar uzamalarının nörolojik hastalıkların bazılarında ortak bir mekanizma olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu hastalıklarda, normalde belli bir sayıda tekrar eden CAG, CTG veya GAA gibi üçlü nükleotidler hasta bireylerde çok daha fazla artmış olarak bulunur. Bazen trinükleotid tekrarının ebeveyninden çocuğa aktarılırken arttığını görürüz. Bu artış neticesinde çocukta ebeveynine göre hastalık bulgularının daha erken başladığını ve hatta hastalığın seyrinin daha ağır olduğunu görürüz. Bu durum antisipasyon olarak adlandırılır. Trinükleotid tekrar hastalıklarına örnek olarak Huntington hastalığı, miyotonik distrofi, frajil X, spinoserebellar ataksi ve Kennedy hastalığı verilebilir. Kromozom 19 üzerindeki distrofa miyotonika protein kinaz (DMPK) geninin kodlamayan bölgesindeki trinükleotid tekrar genişlemesi sonucu miyotonik distrofi oluşur. Genel popülasyonda normalde 5 ile 34 arası CTG trinükleotid tekrarı vardır. 100 tekrardan fazla genişleme miyotonik distrofi hastalığına neden olur. Tekrar sayısının artması, binlerce tekrarlama daha ağır hastalık formu ile ilişkilidir. Genişleme boyutu babadan oğula değişebilir ve jenerasyonlar arasında artma, antisipasyon denen bu klinik fenomene neden olur (8).

Kennedy'nin X'e bağlı spinobulber müsküler atrofisi, frajil X sendromu, Huntington hastalığı, herediter ataksilerin birçok formu (spinoserebellar ataksi SCA-1, -2, 3, -6, -7, -8, -12 ve -17 ve Friedreich ataksisi) ve dentatorubropallidoluysyan atrofisinin (DRPLA) nadir bir formu gibi bir çok nörojenetik hastalığa instabil üçlü tekrarların neden olduğu gösterilmiştir (9).

Huntington hastalığı (HH) gibi tekrar artışına bağlı hastalıkların pek çoğunda, hastalıkla ilişkili genin kodlayan bölgesinde yer alan CAG tekrarının genişlediğini görürüz. CAG kodonu glutamine (Q) amino asidini kodladığı için bu hastalık sınıfı poliQ olarak bilinir. Tekrar artışı protein ürününde poliQ bölgesi artışına sahip proteinlerin hücreye zarar veren yeni bir fonksiyonu olur (gain of function) (10).

Genetik ve fenotipik heterojenite:

Genetik heterojenite farklı genlerde yer alan patojenik varyasyonların benzer bir klinik tablo ile ilişkili olması durumunu ifade eder. Örneğin Charcot-Marie-Tooth herediter nöropati tip 1 (CMT1) en az beş farklı gendeki (PMP22, MPZ, LITAF, EGR2, NEFL) farklı patojenik varyasyonların sonucu oluşabilir. Benzer şekilde herediter ataksiler de yüksek genetik heterojenite gösterir. Dominant, resesif, X'e bağlı ve hatta mitokondriyal olarak kalıtılan 50'nin üzerindeki gen herediter ataksi ile ilişkilendirilmiştir. Klinik muayene genellikle hangi genin etkilendiğini belirleyemez. Dolayısı ile genetik tanı için pek çok genin bir arada taranabileceği yeni nesil dizileme esasına dayalı teknikler gerekir (8).

Fenotipik heterojenitede ise tek gende yer alan farklı varyasyonlar farklı fenotiplere yol açar. Örneğin periferik miyelin protein 22 (PMP22) 17p12 bölgesinde yer alan ve 22 kilo daltonluk bir protein kodlayan otozomal bir gendir. PMP22 proteini periferik sinir sistemi miyelininin yaklaşık %2 ile 5'ini oluşturur. PMP22 ilişkili farklı nöropatiler tanımlanmıştır: (i) PMP22 gen duplikasyonları bir Charcot-Marie-Tooth herediter nöropati tip 1'e (CMT-1A) neden olur. (ii) PMP22 delesyonları basınca duyarlı herediter nöropati (HNPP) ile sonuçlanmaktadır (iii) PMP22'deki nokta mutasyonları etkisine göre CMT1A veya HNPP'ye sebep olabilir (Bakınız: Polinöropatiler).

Genetik analize katkı sağlayan klinik ve aile bilgilerinin alınması:

Nöroloji Genetiği klinisyen ve moleküler genetikçinin ortaklaşa yürüttüğü titiz ve ayrıntılı bir çalışmadır. Tanı veya araştırma amaçlı olsa da uyulması gereken belirli basamaklar: indeks olgunun fenotipinin değerlendirilmesi, etkilenen ve etkilenmeyen aile bireylerinin incelenmesi, aile ağacının şekillendirilmesi ve yorumlanması, kalıtım modelinin anlaşılmasını takiben, moleküler genetik incelemelerin planlanmasıdır. Bu incelemeler genetik bağlantı analizi, gen haritalaması ve mutasyonların belirlenmesi, gen ürünlerinin ve hücresel görevlerinin tanımlanması gibi çeşitli olabilir, genetik mutasyonun bilinmesi, hastalık doğası ve incelenen materyel gibi özelliklere göre belirlenir (11).

I - Fenotipin tanımlanması: Öncelikle indeks olgunun değerlendirilmesi gerekir. Hastanın özgeçmişinin değerlendirilmesine antenatal dönem ile başlanmalıdır. Hastalık bulgularının başlangıç yaşı, bulguların detaylı tanımlanması (ateşli havale, psikolojik bulgular, konuşma bozuklukları gibi tüm ayrıntıları içerecek şekilde), nörolojik ve kognitif bulgular, nörogörüntüleme, elektrofizyoloji (EEG, EMG), nöropsikolojik özellikleri dokümanate edilmelidir (3). Bu bilgilerle sendrom tanımlanmaya çalışılmalıdır. Söz konusu tablonun genetik kökenli mi olduğu yanıtı her zaman kolay verilemez. Dikkatli aile öyküsü ve aile ağacı çalışması hastalığın kalıtım şeklini ortaya koymaya yardımcı olabilir. Ancak geç başlangıçlı hastalıklarda belirlemek zor olabilir. Aile öyküsünün olmamasının genetik hastalık olmadığı anlamına gelmediği akılda tutulmalıdır.

II - Ailenin değerlendirilmesi: İndeks olgunun işbirliği ile tüm aile bireyleri, özellikle aile bilgilerine hakim olmaları nedeniyle yaşlı kadınlar dinlenmelidir. Ulaşılmalara telefon, mektup, meslektaş yardımı ile ulaşılmalıdır. Mümkünse o bölgeye gidilmesi birçok bilgiye ulaşmayı sağlayabilir. Etkilenen ve etkilenmeyen her bireye ulaşılmalıdır. Ailede her birey indeks olgu ile aynı fenotipi göstermeyebilir. Örneğin idyopatik jeneralize epilepsilerde (IGE) fenotipik varyasyonlar görülebilir: juvenil miyoklonik epilepsi (JME) ve çocukluk çağı absans epilepsisi (ÇÇAE) (12). Bu arada beyin travması gibi ailesel olgulardan tamamen bağımsız fenotip gösteren bireyler bulunabilir.

III - Aile ağacı: Hastanın diğer bireyler ile ilişkisini anlaşılır bir şema halinde göstermesi açısından önemlidir. Tüm bu bilgilerle aile ağacı hazırlanmalı, ayrıntılı olmalı, her bireyden alınan bilgi ile hazırlanmalıdır. Tüm bilgiler işaretlenmelidir (İsim, doğum tarihi, ölü doğumlar, düşükler, akraba evlilikleri, evlat edinmeler). Belirli aralıklarla yenilenmelidir: doğumlar, yeni etkilenen bireyler. Sonuç olarak hastalığın kalıtım paterni belirlenebilir ve moleküler genetik incelemelere daha sağlıklı olarak karar verilebilir (13).

IV - Kalıtım paterni: Kalıtım paterni seçilecek genetik incelemeler, risk belirlenmesi açısından önem taşır. Ancak aynı hastalığın, sendromun farklı ailelerde değişik kalıtım paternleri gösterebildiği bilinmektedir. Örneğin juvenil miyoklonik epilepside (JME) bir ailede kompleks, bir diğerinde OD kalıtım görülebilir (12). Otozomal dominant (OD), otozomal resesif (OR) ve X'e bağlı resesif kalıtım gösteren aile ağacı örnekleri Şekil 2'de gösterilmiştir.

1 - Otozomal dominant kalıtım modeli:

Tek bir mutant (hasta) allelin olması hastalığın görülmesi için yeterlidir. OD kalıtım özelliği gösteren nörolojik hastalıklar içerisinde Huntington Hastalığı, Charcot-Marie-Tooth Tip 1, Spinocerebellar Ataksi, Miyotonik Distrofi en iyi bilinenlerindedir (14). Bu kalıtım şeklinin özellikleri:

1. Etkilenen bir bireyin çocuğunun % 50 hasta olma olasılığı vardır
2. Anne veya babadan kalıtılabilir
3. Tüm çocukların, cinsiyete bakılmaksızın etkilenme riski aynıdır
4. Azalmış penetrans özelliği gösterebilir. Birey defektif alleli taşır ama hastalanmaz. Fakat kendi çocuğuna aktarma riski aynıdır (kuşak atlama).

2 - Otozomal resesif kalıtım modeli:

Bu kalıtım şeklinde mutasyonlu çift allel taşıyan birey hasta olmaktadır. Spinal Müsküler Atrofi (SMA), Friedreich Ataksisi başlıca örnekleri teşkil eder (3).

1. Bir mutasyonlu allel, bir normal allel taşıyan birey "taşıyıcı" olarak tanımlanır.
2. Taşıyıcının çocuğuna mutant geni aktarma olasılığı % 50'dir.
3. Hasta bireyin çocuklarının hepsi taşıyıcı olacaktır.
4. Kalıtım anne-baba ve cinsiyete göre etkilenmez.

Her iki ebeveynin de taşıyıcı olması durumunda:

- % 25 olasılığında her iki kopya çocuğa aktarılır ve hasta olur.
- % 50 olasılıkla taşıyıcı olur. Bir mutant bir normal allel aktarılır.
- % 25 olasılığında normal alleller aktarılır ve çocuk normal olur.

Akraba evliliği özellikle OR kalıtılan hastalıklarda riski arttırmaktadır. Ancak akraba evliliği şart değildir, ebeveynlerin aynı bölgeden olması, hastalığın o bölgede sık görülmesi de yeterli olabilmektedir.

3 - X'e bağlı kalıtım modeli:

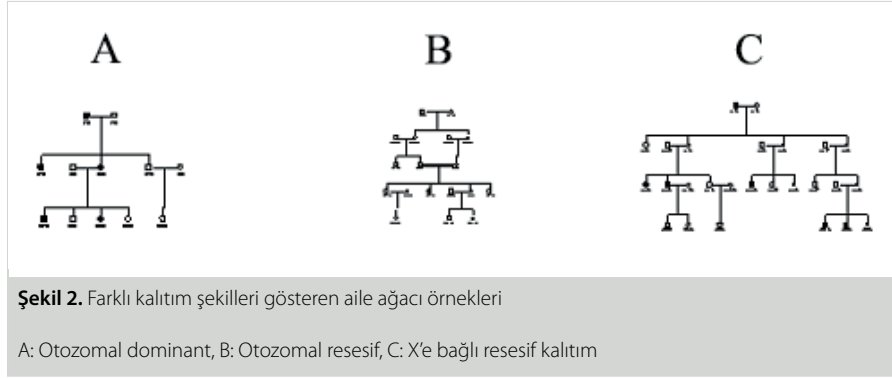
Duchenne/Becker Müsküler Distrofi, Norrie Hastalığı, Spinal ve Bulber Müsküler Atrofi (Kennedy Hastalığı) X'e bağlı kalıtım gösteren hastalıklardandır. Normal gen kopyasını taşımayan bireyler, yani tipik olarak yalnızca erkekler etkilenir.

1. X'e bağlı Resesif mutasyonu taşıyan her kadın taşıyıcıdır ve genellikle klinik bulgu göstermez.
2. Mutasyonu taşıyan her erkek hasta olacaktır (Tek bir X)
3. Taşıyıcı annenin tüm çocuklarının mutasyonu kalıtma olasılığı % 50.
4. Etkilenen babanın tüm kız çocukları taşıyıcıdır.
5. Hasta babanın erkek çocukları etkilenmez.

4 - X'e bağlı Dominant Kalıtım

Charcot-Marie-Tooth Hastalığı Tip 1 bu grupta yer alır.

1. Tek bir mutant kopyayı taşıyan birey etkilenecektir.
2. Etkilenen annenin erkek veya kız çocuklarının % 50'sine mutasyonu kalıtma riski vardır.
3. Etkilenen babanın tüm kız çocukları hastadır.
4. Erkek çocuklar etkilenmez.



Şekil 2. Farklı kalıtım şekilleri gösteren aile ağacı örnekleri

A: Otozomal dominant, B: Otozomal resesif, C: X'e bağlı resesif kalıtım

5 - Mitokondriyal kalıtım: Kearns-Sayre Sendromu, MELAS, MERRF en sık görülen mitokondriyal hastalıklardır (15).

Kalıtım normal ve mutant mitokondriyal (mt) DNA oranına göre değişir.

1. mtDNA anneden kalıtılır, babanın rolü yoktur.
2. mtDNA mutasyonu taşıyan annenin tüm çocukları etkilebilir veya asemptomatik taşıyıcı olabilir.
3. Eğer mutant mtDNA miktarının yüzdesi eşik değeri aşarsa birey etkilenecektir.
4. Normal ve mutant mtDNA karışımı heteroplazmi olarak adlandırılır.

6 - Mültifaktöryel Kalıtım: Toplumda en sık karşılaşılan mültifaktöryel hastalıklardır. Nöral tüp defektleri, yarık damak dudak gibi doğumsal anomaliler ve erişkin yaşta başlayan hastalıkların çoğunluğu bu özelliği gösterirler. Hipertansiyon gibi sistemik hastalıklar dışında nörolojik hastalıkların çoğu bu gruptadır. Örnek olarak epilepsilerin çoğu, migren, demansiyel sendromların büyük kısmı verilebilir (4). Aşağıdaki özellikler kalıtım şeklini belirler:

1. Genetik predispozisyon ve çevresel faktörlerin etkileşimi söz konusudur.
2. Belirgin bir Mendelyen (tek gen) kalıtım paternine uymaz
3. Polijenik (birden fazla genin) etkileşim söz konusu olabilir
4. Çevresel faktörlerin etkisi vardır
5. Akraba evliliği sıklığını artırır.
6. Moleküler genetik temeli belirlemek ve tanı testi geliştirmek zordur.

3. Genetik Çalışmalara İlişkin Etik Kurallar

Her tür genetik çalışma ve ailenin değerlendirilmesi, genetik incelemelerin planlanması sırasında etik kurallar titizlikle uygulanmalıdır. Başlangıçta indeks olgu ile görüşülmeli, onay alındıktan sonra aile bireyleri değerlendirmeye alınmalı, özellikle indeks olgunun işbirliği sağlanarak aile bireyleri ile öncelikle onun görüşmesi beklenmelidir. Her birey hastalık, yapılacak incelemeler, amaç, olası sonuçlar hakkında ayrıntılı olarak bilgilendirilmelidir. Araştırma, hasta ve ailesine kesinlikle amacından büyük gösterilmemeli, umut verilmemeli, olabildiğince açık davranılmalıdır (2,16).

Her birey sözlü ve yazılı bilgilendirildikten sonra yazılı olur alınmalı, 18 yaşından küçükler için ebeveyn oluru eklenmelidir. Ayrıca bölgesel etik komiteden onay alınması, çalışma hakkında ayrıntılı bilgi verilmesi gereklidir.

Varyasyonların tespiti için kullanılan genetik yöntemler

Klinik olarak değerlendirilen ailelerde yapılacak genetik incelemelere klinisyen ve genetikçi birlikte karar vermelidir. Uygun çalışma gruplarının oluşturulması, klinisyenler ve genetikçiler ara-

sında işbirliğinin sağlanması en önemli aşamadır (12). Genetik test; şüpheli klinik durumlarda genotip, mutasyon, fenotip ve karyotiple ilgili ve insan DNA, RNA, kromozom, protein veya bazı metabolitleriyle ilgili yapılan testlerdir. Bununla birlikte genetik bir hastalığa tanı koymak için her zaman genetik bir test yapılmayabilir.

DNA izolasyonu tüm genetik incelemeler için gerekli olan DNA materyelinin elde edilmesini sağlar. Her bireyden 10 cc venöz kan EDTA'lı (etilendiamintetraklorür) tüplere (mor kapaklı) alınmalıdır. Küçük çocuklarda tükürüğün toplandığı özel kapların da kullanımı mümkündür. DNA 72 saat içinde lökositlerden, doymuş tuz çözeltisi ve alkol presipitasyon yöntemi veya hazır kitler ile ayrıştırılır (17). Eğer testi yapacak olan genetik laboratuvarının farklı bir önerisi yoksa, EDTA'lı kan +4 C'de, buzdolabının yumurtalık kısmında bekletilebilir, dondurulmaması önerilir. DNA'nın bir kısmı genetik incelemelerin yapıldığı laboratuara gönderilmeli, geri kalan kısmı ise merkezde saklanmalıdır. Her aşama, özellikle örneklerin numaralanması son derece önem taşır. DNA materyeli distile su ile seyreltilerek uzun yıllar eksi 20-40 derecede saklanabilir.

Sorumlu geni saptanmış olan genetik sendromların tanısı moleküler genetik testler kullanılarak doğrulanabilmektedir (18). Bunlara örnek olarak spinal müsküler atrofi, müsküler distrofler verilebilir.

Genomumuzdaki CNV'lerin, yapısal anomalilerin ve kromozomal sayı değişikliklerinin tespit edilebilmesi için ise çoğunlukla kromozom analizleri gerçekleştirilir. Klasik bantlama teknikleri ile gerçekleştirilen karyotip analizleri mikroskop altında görülebilecek kromozom yapısal bozuklukları ile sayısal anomaliler hakkında fikir verir. Kromozomların özel bir alanının işaretlenip mikroskop altında daha net görülmesini sağlayan floresan in situ hibridizasyon (FISH) yöntemi de belirli bir yapısal anomalinin varlığını test etmek için kullanılabilir. Array yöntemleri arasında sayılabilecek karşılaştırmalı genomik hibridizasyon (array comparative genomic hybridization; aCGH) ve genom çapı SNP arrayler ile tüm genom CNV analizi yapılabilir; mikroskop ile tespit edilemeyen yapısal varyasyonlar bulunabilir. YND teknolojilerinden tüm genom dizileme yapısal varyasyonları tespit edebilen alternatif bir yöntem olarak karşımıza çıkar (19,20).

Genetik testler araştırma testleri: hastalardan alınan örnekler hastalık patolojisinin daha iyi anlaşılması ve klinik bir test geliştirilmesi amacı ile kullanılır, inceleme testleri: değerli, ancak henüz doğruluğu ve yararı genel kabul görmemiş testlerdir. Tanı testleri: tanı, tedavi ve hastalıklardan korunma amacı ile yapılan testlerdir. Sonucuda bir raporla bildirilir, genelde ücretlidir (12).

Genetik tanı testleri klinik uygulamada şüphelenilen bir hastalığın tanısını doğrulamak, ayırıcı tanıda yer alan hastalıkları dışlamak, sağlıklı bir kişide hastalığın oluşacağını öngörmek (prediktif

tanı), taşıyıcıları belirlemek, bir çiftin çocuk kararına destek olmak (prenatal), preimplantasyon, yenidoğan taramaları için kullanılabilir (13).

Prenatal tanı, genetik hastalığı olduğu bilinen ailenin çocuğuna doğum öncesi tanı verilmesi amacıyla yapılır. Ancak SMA, DMD gibi hastalıklarda uygulanır. İleri yaşta başlayan hastalıklar için uygulanmaz (21,22).

Trinükleotid tekrar hastalıklarının nörolojik hastalıklarda dikkat çekici bir yeri vardır. Belli sayıda normalde bulunan üçlü nükleotid sayısı bu hastalıklarda artarak 20-100 kopyadan binlerce kopyaya kadar ulaşır. Kopya sayısı arttıkça hastalığın başlangıç yaşı daha erken, ağırlığı daha fazladır. Kuşaktan kuşağa aktarıldıkça bu tekrar sayısı artar, bu nedenle dinamik mutasyonlar olarak değerlendirilir. Bu hastalıklardan en iyi bilinenleri Huntington hastalığı, Kennedy hastalığı ve Frajil X sendromudur (10).

Prediktif tanı ise ailesinde genetik bir hastalık olduğu bilinen ancak belirtilerin henüz ortaya çıkmadığı diğer bireylere önceden bilgi vermek için yapılır. Genetik danışma verilmeyen, bilgilendirilmiş onay formu olmayan hastaların örnekleri incelemeye alınmamalıdır. Belirtileri ileri yaşlarda ortaya çıkacak hastalıklarda riskli çocuklara korunma önlemleri veya tedavi söz konusu değilse yapılmamalıdır (22).

Varyasyonların tespitinde tek gen analizinden tüm genomu hedefleyen tekniklere kadar geniş bir yelpazede farklı yöntemler uygulanabilir. Her bir yöntemin kapasitesini ve kısıtlılıklarını bilmek moleküler tanı hedefine ulaşabilmek için elzemdir. Burada sırasıyla anlatılan yöntemler hedefledikleri alanın hacmine göre küçükten büyüğe yani tek genden tüm genomu doğru sıralanmışlardır (23).

Tek gen analizi

Tek gen analizi geleneksel moleküler tanı yöntemidir. Klinik olarak en olası genden başlanarak tüm şüpheli genler taranır. Genlerin özellikle ekzonik bölgeleri ile komşuluğundaki kırılma ile ilişkili intronik bölgelerin polimeraz zincir tepkimesi (PZT) ile çoğaltılması ardından Sanger yöntemi ile dizilenmesi yaygın bir uygulamadır. Aranılan varyasyonun türüne göre Sanger dışı yaklaşımlar gerekebilir. Duchenne tipi kas distrofisinde yaygın olarak gözlenen delesyonların MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) yöntemi ile taranması, Unverricht Lundborg hastalığında promotör bölge tekrar sayısı artışının uzun PZT hatta Southern blot yöntemi ile incelenmesi ve Amyotrofik lateral skleroz ile ilişkili C9orf72 gen bozukluğunun tekrara özgü PZT (repeat primed polymerase chain reaction) ile tespit edilmesi sayılabilir.

Yeni nesil dizileme yaklaşımları:

Yeni nesil dizileme (YND) yaklaşımları ile farklı hedef bölgeler bir arada dizilenebilir. Yüksek hacimli analiz getirisini taşıyan büyük veri biyoformatik olarak analiz edilir. YND'nin hedefi genomun farklı bölgeleri olabilir: Panel/hedefli dizilemede ilgilenilen gen grubu, ekzom dizilemede genomdaki tüm ekzonlar, RNA dizilemede çalışılan hücre grubuna ait RNA profili, genom dizilemede ise tüm genom dizilenecek analiz edilir. Bu yöntemler ile elde edilen pek çok varyasyonun arasından hastalıkla ilişkili varyasyonu tespit etmek gerekir (19). Klinik bilgi, aile hikayesi, hastalığın sıklığı gibi pek çok ipucu doğru varyasyonun bulunmasına yardımcı olabilir. Bulunan varyasyon Sanger dizileme ve çoklu ligasyona bağlı prob amplifikasyonu (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification; MLPA) gibi farklı moleküler yaklaşımlarla konfirme edilir. Ardından mümkün ve gerekli ise aile segregasyonu yapılır ve varyasyonun fonksiyonel etkisi incelenir. Yapılan tüm analizler güncel kılavuzlar doğrultusunda ortak paydada birleştirilir ve varyasyonun hastalıkla ilişkisi analitik olarak belirlenir.

CNV'lerin tespiti:

CNV'ler insanlarda genetik çeşitliliği oluşturan ve genomda kantitatif bir dengesizlik oluşturan önemli bir varyasyon grubudur. CNV tespiti Array Karşılaştırmalı Genomik Hibridizasyon (array Comparative Genomic Hybridization; aCGH), Tek Nükleotid Polimorfizm (Single Nucleotide Polymorphism; SNP) array ve yeni nesil dizileme gibi yöntemlerin gelişmesi ile ivme kazanmıştır. CNV'ler çoğunlukla bir fenotiple ilişkili olmasalar da bazı CNV'lerin ciddi klinik etkileri vardır. YND verisinin biyoformatik araçlar yolu ile CNV'ler açısından değerlendirilmesi epilepsi gibi pek çok nörolojik hastalıkta ilişkili genetik bozukluğu tespit edebilmektedir (24).

Genetik testlerin hastalığın tanısı-patofizyolojisinin anlaşılmasına katkısı önem taşır. Ancak genetik hastalıkların büyük çoğunluğu için halen etkin bir tedavi bulunmamaktadır. Tüm gelişmelere karşın genetik testlerin risk ve yararları konusunda halen birçok bilinmeyen vardır. Test sonucunun negatif olması ilerde hastalığın görülmeyeceği anlamına gelmeyebilir. Tersi test sonucunun pozitif bulunması da kişinin mutlak hasta olacağını göstermeyebilir. Ailede genetik hastalık öyküsü olduğunda önce hasta bireyin test edilmesi gerekir. Hangi hastalarda genetik çalışma yapılabileceği, hekimin rolü ve görevleri iyi bilinmelidir. Hastalığın önemi, yakınları, çocukları açısından gelecek kuşaklara yararı yaklaşımı belirlemede önem taşır (16,21).

Test sonuçlarının yalnız kişiyi değil aile bireylerini de etkilediği akıld tutulmalı, testler genetik danışmanlık konusunda deneyimli bir merkezde, psikiyatristin de bulunduğu bir kurul tarafından değerlendirildikten sonra uygulanmalı ve sonuç hastaya sunulurken gerekli bilgiler ve desteğin verilmesi gerekir.

OLGU ÖRNEKLERİ:

Olgu 1: Dört yaşındaki erkek çocuk merdiven inip çıkarken / oturup kalkarken güçlük yakınması ile değerlendiriliyor. Doktoru Duchenne kas distrofisi düşünerek kesin tanı için kas biyopsisi ve distrofin bakılmasını uygun görüyor. Oysa hastaların % 60'ında invaziv olmayan DNA moleküler genetik inceleme ile distrofin genindeki delesyonlar gösterilerek tanı kesinleştirilebilir. Tanısı moleküler genetik yöntemlerle kesinleştirilebilecek hastalıklarda, özel durumlarda kas biopsisi gibi invaziv yöntemlerden kaçınılmalıdır.

Olgu 2: On yaşında kız çocuğunda ağır zihinsel gelişme geriliği, nöbetler, spastisite saptanıyor. 2 erkek kardeş benzer yakınmalarla 1 ve 2.5 yaşında kaybedilmiş. Ailenin sağlıklı çocuk talebi var. Öncelikle incelemeler sonrası klinik tanının ve hastalığın kalıtım özelliklerinin netleştirilmesi gerekir. Böylece hastalığın genetik tanı yöntemi mümkünse ve hayatta olan hasta bireyde saptanabilirse prenatal tanı uygulanabilmektedir. Bu bilgiler netleşmeden önce aile gebeliği planlamamalıdır.

Olgu 3: İki çocukta 2 yıl içinde başlayan oturamama, yürüyememe yakınması var. Genetik tanı uygulanarak SMN gen mutasyonu pozitif bulunuyor ve spinal müsküler atrofi tanısı (SMA) netleşiyor. Anne üçüncü kez gebe kalıyor. Aileye abortus öneriliyor. Oysa % 98 oranında aynı mutasyonun söz konusu olduğu prenatal tanı uygulanabilecek bir hastalık. Korion villüs örneklemesinde yapılan moleküler inceleme sonucunda fetusun sağlıklı olduğu saptanıyor. Şu an ailenin 2 yaşında sağlıklı bir bebeği var.

Olgu 4: 22 yaşında profesyonel dalgıç. Dizde boşalma ve yere yığılma yakınması ile değerlendiriliyor. Teyzede epilepsi öyküsü bulunması nedeniyle dalgıçlık için gereken sağlık raporu verilmiyor. Hastanın epilepsi ile uyumlu yakınmaları yok, tetkiklerinde epilepsiyi destekleyecek bulgu saptanmıyor. Yakınmalarının nedeninin diz eklemi ile ilgili sorunlardan oluştuğu anlaşılıyor. Bu

durumda aile öyküsünün varlığını mutlak genetik yatkınlık ve hastalık tanısı olarak yorumlamak hastanın hayatını etkileyecek önemli sonuçlara yol açmaktadır.

Olgu 5: Dokuz ve 6 yaşlarında kız kardeşlerin anneleri ve teyze çocuğunda (12 yaşında erkek) sıçrama, jeneralize tonik-klonik nöbet tanımlanıyor. Annede juvenil miyoklonik epilepsi tanısı konuyor. Bu durumda kardeşlerin ve çocukların hastalanma riskleri, seçilecek moleküler genetik yöntem, araştırma için yapılabilecekler, teste ulaşmak için gereken basamaklar genetik danışmanlığın gerekliliğini daha iyi göstermektedir. Epilepsilerin çoğunluğunda bazı lokuslar ve yeni saptanan genler dışında genetik testler araştırma amaçlı uygulanmaktadır. Akrabalarda hastalık riski, ancak kompleks kalıtım özelliklerine uygun olarak ampirik olarak verilebilir.

KAYNAKLAR

1. Vgontzas A, Renthall W. Introduction to Neurogenetics. *Am J Med*. 2019 Feb;132(2):142-152. doi: 10.1016/j.amjmed.2018.07.041.
2. Uğur İşeri A.S, Bebek N. Klinik Nörogenetik. In: Öge E, Baykan B, Bilgiç B (eds). İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Nöroloji Kitabı, 4. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2022. Sf 253-265.
3. Bird T.D. and Tapscon S.J. Clinical Neurogenetics. In Bradley W.G. Daroff R.B. Fenichel G.M. Jankovich J. (Eds.): *Neurology in Clinical Practice*. 4th ed. Philadelphia, Elsevier, 2004;44:781-808.
4. Cunniff C. Molecular mechanisms in neurologic disorders. *Semin Pediatr Neurol*. 2001;8:128-34.
5. Bebek N, Çine N. Epilepsilerin genetik yönü. In: Bora I.H, Yeni N, Gürses C (eds). *Epilepsi*, 2. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2018. Sf 111-127.
6. Müller U, Graeber MB, Haberhausen G, Köhler A. Molecular basis and diagnosis of neurogenetic disorders. *J Neurol Sci*. 1994 Jul;124(2):119-40.
7. Ene-Choo Tan 1, Poh San Lai. Molecular diagnosis of neurogenetic disorders involving trinucleotide repeat expansions. *Expert Rev Mol Diagn*. 2005 Jan;5(1):101-9.
8. Strachan T. Read A.P. Genes in pedigrees. In Strachan T. Read A.P. (Eds.): *Human Molecular Genetics*. 2nd ed. New York, Wiley-Liss, 2000;3:55-70.
9. Geschwind D.H. Evolving views of human genetic variation and its relationship to neurologic and psychiatric disease. *Handb Clin Neurol*. 2018;147:37-42.
10. Tan EC, Lai PS. Molecular diagnosis of neurogenetic disorders involving trinucleotide repeat expansions. *Expert Rev Mol Diagn*. 2005;5:101-9.
11. DeLorenzo R.J. The challenging genetics of epilepsy. In Anderson V.E. Hauser W.A. Leppik I.E. et al. (Eds.): *Genetic strategies in epilepsy research*. New York, Elsevier science publishers B.V. 1991;1:3-17.
12. Berkovic SF, Scheffer IE. Genetics of epilepsies. *Current opinion in Neurology* 1999;12:177-182.
13. Nussbaum RL. McInnes RR. Willard HF. *Genetics in Medicine*. Thomson & Thomson. 6th ed. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 2001.
14. Larner A.J. Monogenic Mendelian disorders in general neurological practice. *Int J Clin Pract*. 2007;16: 744-6.
15. Zeviani M, Carelli V. Mitochondrial disorders. *Curr Opin Neurol*. 2007;20:564-71.
16. Bird TD. Risks and benefits of DNA testing for neurogenetic disorders. *Semin Neurol*. 1999;19:253-9.
17. Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res*. 1988;16:1215.
18. Strachan T, Read AP. Identifying human disease genes. In Strachan T. Read A.P.(Eds.): *Human Molecular Genetics*. 2nd ed. Wiley-Liss, New York, 2000;15:351-375.
19. Brent L. Fogel. Genetic and genomic testing for neurologic disease in clinical practice. *Handb Clin Neurol*. 2018;147:11-22.
20. Dennise D Dalma-Weiszhausz 1, Greer M Murphy Jr. Single nucleotide polymorphisms and their characterization with oligonucleotide microarrays. *Psychiatr Genet*. 2002 Jun;12(2):97-107.
21. Dürr A, Gargiulo M, Feingold J. Predictive testing: presymptomatic diagnosis in neurogenetic disorders] *Med Sci (Paris)*. 2005;21:934-9.
22. Dürr A, Viville S. Huntington disease: presymptomatic testing, prenatal diagnosis, preimplantation genetic diagnosis experience]. *Gynecol Obstet Fertil*. 2007;35:1051-4.
23. Sambrook EF, Fritsch T. In vitro amplification of DNA by the polymerase chain reaction. In Sambrook E.F. Fritsch T. (Eds.): *Molecular Cloning: a laboratory manual*, Second Edition. Maniatis Cold Spring Harbor laboratory Press, 1989;14:2-35.
24. David R Lynch 1, Jennifer Farmer. Practical approaches to neurogenetic disease. *J Neuroophthalmol*. 2002 Dec;22(4):297-304.



Sınıflama ve Akut Başağrıları

Doç. Dr. Esmek Ekizoğlu

Başağrısı Sınıflaması

Başağrısı etiyojijisinde çok çeşitli nedenler rol alabilmekte ve etiyojijiyeye bağlı olarak yaşamsal sonuçlar da büyük farklılıklar göstermektedir. Bu nedenle, başağrısının doğru yönetimi ve başarılı tedavisi için ilk basamak doğru tanıdır. Tanıyı kolaylaştırmak ve etiyojijiyeye yönelik doğru yaklaşımla başağrısını daha iyi yönetebilmek için de başağrısı tiplerini sınıflamak gereği doğmuştur. Bu amaçla, Uluslararası Başağrısı Derneği (International Headache Society IHS) tarafından başağrılarının ayrıntılı şekilde sınıflamasına yönelik çalışmalar, ilk olarak 1988 yılında yapılmıştır. Daha sonra yeni bilimsel gelişmeler doğrultusunda, ilk sınıflama sistemi 2004 ve 2013'te güncellenmiş, son sınıflama 2018 yılında yayınlanmıştır. Sınıflama sisteminin güncellenmesi sürecinde tanımlanan yeni başağrısı tipleri sınıflamaya eklenmiş, bunun yanı sıra bazı başağ-

rısı bozuklukları farklı alt başlıklar altında sınıflamada yerini almış ve isim değişikliği yapılan ağrı tipleri de olmuştur.

Başağrısı tanısında standart oluşturan IHS'nin sınıflama sisteminde başağrıları primer başağrısı bozuklukları (1. Bölüm: 1.-4. Kategoriler) ve sekonder başağrısı bozuklukları (1. Bölüm: 5.-12. Kategoriler) olmak üzere başlıca iki temel grupta ele alınmaktadır (Tablo 1A ve B). Sınıflamada ağrılı kranyal nöropatiler, diğer fasyal ağrı ve diğer başağrılarına da 3. Bölümde (13.-14. Kategoriler) yer verilmiştir (Tablo 1C) (1). Hastanın başağrısı ele alınırken, sınıflama sistemindeki kriterlere göre tüm başlıklar gözden geçirilmelidir ve kriterleri tam karşılamıyorsa 'olası' durumları tanımlayan başlıklar göz önüne alınmalıdır. Ayrıca, bir hastanın birden fazla başağrısı tipi olabileceği için; başvuru nedeni olan, günlük yaşam aktivitelerini en çok bozan, bireyin son bir yılda en sık yaşadığı başağrısı öncelikli olarak kodlanmalıdır.

Tablo 1A. Uluslararası Başağrısı Derneği (IHS) 2018 Sınıflama Sistemine Göre Primer Başağrısı Bozuklukları

1. Migren

- 1.1. Aurasız migren
- 1.2. Auralı migren
 - 1.2.1. Tipik auralı migren
 - 1.2.1.1. Başağrılı tipik aura
 - 1.2.1.2. Başağrısız tipik aura
 - 1.2.2. Beyinsapı auralı migren
 - 1.2.3. Hemiplejik migren
 - 1.2.3.1. Ailesel hemiplejik migren
 - 1.2.3.1.1. Ailesel hemiplejik migren (FHM1)
 - 1.2.3.1.2. Ailesel hemiplejik migren (FHM2)
 - 1.2.3.1.3. Ailesel hemiplejik migren (FHM3)
 - 1.2.3.1.4. Ailesel hemiplejik migren, diğer lokus
 - 1.2.3.2. Sporadik hemiplejik migren (SHM)
 - 1.2.4. Retinal migren
- 1.3. Kronik migren
- 1.4. Migren komplikasyonları
 - 1.4.1. Status migrenozus
 - 1.4.2. İnfarkt olmaksızın kalıcı aura
 - 1.4.3. Migrenöz infarkt
 - 1.4.4. Migren aurasıyla tetiklenen nöbet
- 1.5. Olası migren
 - 1.5.1. Aurasız olası migren
 - 1.5.2. Auralı olası migren
- 1.6. Migrenle ilişkili olabilecek epizodik sendromlar
 - 1.6.1. Yineleyen gastrointestinal rahatsızlık
 - 1.6.1.1. Siklik kusma sendromu
 - 1.6.1.2. Abdominal migren
 - 1.6.2. Selim paroksizmal vertigo
 - 1.6.3. Selim paroksizmal tortikollis

2. Gerilim tipi başağrısı

- 2.1. Seyrek epizodik gerilim tipi başağrısı
 - 2.1.1. Perikranyal duyarlılığın eşlik ettiği seyrek epizodik gerilim tipi başağrısı
 - 2.1.2. Perikranyal duyarlılığın eşlik etmediği seyrek epizodik gerilim tipi başağrısı
- 2.2. Sık epizodik gerilim tipi başağrısı
 - 2.2.1. Perikranyal duyarlılığın eşlik ettiği sık epizodik gerilim tipi başağrısı
 - 2.2.2. Perikranyal duyarlılığın eşlik etmediği sık epizodik gerilim tipi başağrısı
- 2.3. Kronik gerilim tipi başağrısı
 - 2.3.1. Perikranyal duyarlılığın eşlik ettiği kronik gerilim tipi başağrısı
 - 2.3.2. Perikranyal duyarlılığın eşlik etmediği kronik gerilim tipi başağrısı
- 2.4. Olası gerilim tipi başağrısı

Tablo 1A. Uluslararası Başağrısı Derneği (IHS) 2018 Sınıflama Sistemine Göre Primer Başağrısı Bozuklukları**3. Trigeminal otonomik başağruları (TOS)**

- 3.1. Küme başağrısı
 - 3.1.1. Epizodik küme başağrısı
 - 3.1.2. Kronik küme başağrısı
- 3.2. Paroksizmal hemikranya
 - 3.2.1. Epizodik paroksizmal hemikranya
 - 3.2.2. Kronik paroksizmal hemikranya
- 3.3. Kısa süreli tek yanlı nevaljiform başağrısı atakları
 - 3.3.1. Konjunktival kanlanma ve yaşarmalı kısa süreli tek yanlı nevaljiform başağrısı (SUNCT)
 - 3.3.1.1. Epizodik SUNCT
 - 3.3.1.2. Kronik SUNCT
 - 3.3.2. Kranyal otonomik semptomların eşlik ettiği kısa süreli tek yanlı nevaljiform başağrısı (SUNA)
 - 3.3.2.1. Epizodik SUNA
 - 3.3.2.2. Kronik SUNA
- 3.4. Hemikranya kontinua
 - 3.4.1. Hemikranya kontinua, remisyonlu alt tip
 - 3.4.2. Hemikranya kontinua, remisyonuz alt tip
- 3.5. Olası trigeminal otonomik başağruları
 - 3.5.1. Olası küme başağrısı
 - 3.5.2. Olası paroksizmal hemikranya
 - 3.5.3. Olası kısa süreli tek yanlı nevaljiform başağrısı atakları
 - 3.5.4. Olası hemikranya kontinua

4. Diğer primer başağruları

- 4.1. Primer öksürük başağrısı
- 4.2. Primer egzersiz başağrısı
- 4.3. Cinsel etkinliğe eşlik eden primer başağrısı
- 4.4. Primer gökgürültüsü başağrısı
- 4.5. Soğukla uyarılan başağrısı
- 4.6. Dış basınçla ilişkili başağrısı
- 4.7. Primer saplanıcı başağrısı
- 4.8. Numüler başağrısı
- 4.9. Hipnik başağrısı
- 4.10. Yeni günlük ısrarcı başağrısı

Tablo 1B. Uluslararası Başağrısı Derneği (IHS) 2018 Sınıflama Sistemine Göre Sekonder Başağrısı Bozuklukları**5. Baş ve/veya boyun travması ile ilişkili başağrısı**

- 5.1. Travma sonrası akut başağrısı
- 5.2. Travma sonrası kronik başağrısı
- 5.3. Kamçı darbesi tipi yaralanmaya bağlanan akut başağrısı (whiplash: ani ivmelenme/ yavaşlama travması)
- 5.4. Kamçı darbesi tipi yaralanmaya bağlanan kronik başağrısı
- 5.5. Kranyotomi sonrası akut başağrısı
- 5.6. Kranyotomi sonrası kronik başağrısı

6. Kranyal ya da servikal damarsal hastalıklara bağlanan başağrısı

- 6.1. İskemik inme ya da geçici iskemik atağa bağlanan başağrısı
- 6.2. Travmatik olmayan kafa içi kanamaya bağlanan başağrısı
- 6.3. Yırtılmamış damarsal malformasyona bağlanan başağrısı
- 6.4. Arterite bağlanan başağrısı
- 6.5. Karotis ya da vertebral arter ağrısı (diseksiyon ve girişim sonrası)
- 6.6. Beyin ven trombozuna bağlanan başağrısı
- 6.7. Diğer kafa içi akut damarsal bozukluğa bağlanan başağrısı
- 6.8. Genetik vaskülopatiye bağlanan başağrısı (CADASIL, MELAS vb)
- 6.9. Hipofizer apopleksiye bağlanan başağrısı

7. Damar-dışı kafaiçi hastalıklarla ilişkili başağrısı

- 7.1. Beyin omurilik sıvısı (BOS) basınç yüksekliğine bağlanan başağrısı
- 7.2. Düşük beyin omurilik sıvısı basıncına bağlanan başağrısı
- 7.3. İnfeksiyon olmayan inflamatuvar hastalığa bağlanan başağrısı (Aseptik meninjit, HaNDL vb)
- 7.4. Kafaiçi neoplazmalara bağlanan başağrısı
- 7.5. İntratekal injeksiyonlara bağlı başağrısı
- 7.6. Epileptik nöbetlere bağlanan başağrısı
- 7.7. Chiari malformasyon tip 1e bağlanan başağrısı
- 7.8. Diğer vasküler olmayan kafaiçi hastalıklara bağlanan başağrısı

8. Madde kullanımı veya yoksunluğu ile ilişkili başağrısı

- 8.1. Madde kullanımı veya maddeye maruziyet ile ilişkili başağrısı
- 8.2. İlaç aşırısı kullanımı başağrısı (IAKB)
- 8.3. Madde kesilmesine bağlanan başağrısı

9. İnfeksiyona bağlanan başağrısı

Tablo 1B. Uluslararası Başağrısı Derneği (IHS) 2018 Sınıflama Sistemine Göre Sekonder Başağrısı Bozuklukları**10. Homeostaz bozukluğuna bağlanan başağrısı**

- 10.1. Hipoksi ve /veya hiperkapniye bağlanan başağrısı
- 10.2. Diyaliz başağrısı
- 10.3. Arteriyel hipertansiyona bağlanan başağrısı
- 10.4. Hipotiroidizme bağlanan başağrısı
- 10.5. Açlığa bağlanan başağrısı
- 10.6. Kardiyak başağrısı
- 10.7. Diğer homeostaz bozukluklarına bağlanan başağrısı

11. Kafatası, boyun, gözler, kulaklar, burun, sinüsler, dişler, ağız veya diğer yüz ve kafa yapılarına bağlanan başağrısı veya yüz ağrısı

- 11.1. Kafa kemiği bozukluğuna bağlanan başağrısı
- 11.2. Boyun hastalıklarına bağlanan başağrısı
- 11.3. Göz bozukluğuna bağlanan başağrısı
- 11.4. Kulak bozukluğuna bağlanan başağrısı
- 11.5. Rinosinüzite bağlanan başağrısı
- 11.6. Dişler, çene veya ilişkili yapıların bozukluğuna bağlanan başağrısı
- 11.7. Temporomandibüler eklem hastalığına bağlanan başağrısı
- 11.8. Stilohyoid ligamanın inflamasyonuna bağlanan başağrısı veya yüz ağrısı
- 11.9. Diğer kafatası, boyun, gözler, kulaklar, burun, sinüsler, dişler, ağız veya diğer yüz ve kafa yapılarına bağlanan başağrısı veya yüz ağrısı

12. Psikiyatrik hastalıklara bağlanan başağrısı (12.1 Somatizasyon bozukluğu ve 12.2 Psikotik bozukluğa bağlı)**Tablo 1C.** Uluslararası Başağrısı Derneği (IHS) 2018 Sınıflama Sisteminde Ağrılı Kranyal Nöropatiler, Diğer Fasyal Ağrılar ve Diğer Başağrıları**13. Kranyal nevraljiler ve yüz ağrısının santral nedenleri**

- 13.1. Trigeminal nevralsi
- 13.2. Glossofaringeal nevralsi
- 13.3. Nervus intermedius nevralsisi
- 13.4. Oksipital nevralsi
- 13.5. Boyun dil sendromu
- 13.6. Ağrılı optik nörit
- 13.7. İskemik oküler motor sinir paralizisine bağlanan başağrısı
- 13.8. Tolosa-Hunt sendromu
- 13.9. Paratrigeminal okülosempatetik sendrom (Reader's sendromu)
- 13.10. Yineleyen ağrılı oftalmoplejik nöropati
- 13.11. Yanan ağız sendromu
- 13.12. Kalıcı idyopatik yüz ağrısı
- 13.13. Yüz ağrısının santral nedenleri

14. Diğer Başağrısı Bozuklukları: Başka yerde sınıflanamayan ya da tanımlanamayan başağrıları

Primer başağrılarında ağrıya yol açan saptanabilir başka bir neden yoktur ve IHS'nin kriterlerinde bu başağrıları belli özelliklere göre sistematik olarak sınıflanarak tanımlanmaktadır. Primer başağrısı bozuklukları arasında en sık görülen migren ve gerilim tipi başağrısı (GTBA) tanı kriterleri Tablo 2 ve 3'te verilmiştir. 2013'ten sonra kronik migren, migren komplikasyonları alt başlığından çıkarılarak, 1. Migren ana başlığı altına yükselmiş; retinal migren de 1.2 Auralı Migren alt başlığı altına alınmıştır. Oftalmoplejik migren olarak tanımlanan bozukluk ise 2013'ten sonra 3. Bölüm'de ve artık tekrarlayan ağrılı oftalmoplejik nöropati tanımlanmasıyla yerini almıştır. Gerilim tipi başağrısı için ise yıllar içinde sınıflamaya, 'seyrek epizodik', 'sık epizodik' ve 'kronik GTBA' gibi ta-

nımlar eklenmiştir. Benzer şekilde trigeminal otonomik başağrıları (Trigeminal otonomik sefaljiler; TOS) için de epizodik ve kronik formlar tanımlanmıştır. 2013'ten sonraki sınıflamalarda TOS başlığı altındaki en önemli değişiklik hemikrania kontinuasının diğer primer başağrıları başlığından çıkarılarak bu gruba dahil edilmesidir. Bu grubun temel ortak özelliği tek yanlı şiddetli başağrısı ile aynı tarafta kranyal otonomik belirtilerin görülmesidir. Hemikrania kontinuada ise orta şiddetteki süregelen ağrıya eklenen şiddetli başağrısı alevlenmeleri söz konusudur. Ağrı yerleşimi ve karakteri tüm otonomik başağrılarında benzer olabilmekte birlikte, ağrı süreleri ve tekrarlama sayıları en ayırt edici özellikleridir (Tablo 4).

Tablo 2. Uluslararası Başağrısı Derneği: Migren Kriterleri (2018)**1.1. Aurasız Migren**

Tanım: 4-72 saat süren ataklarla kendini gösteren tekrarlayan başağrısı. Başağrısının tipik özellikleri: Tek taraflı zonklayıcı tarzda, orta şiddetli veya şiddetli olması, rutin fiziksel aktiviteyle kötüleşme ve mide bulantısı ve/veya fotofobi ve fonofobinin eşlik etmesidir.

Tanısal kriterler:

- A. B-D kriterlerine uyan en az 5 atak
- B. 4-72 saat arası süren başağrısı atakları (tedavi edilmeden ya da tedavisi başarısız olan)
- C. Başağrısı aşağıdakilerden en az iki özelliği taşımalıdır:
 1. Tek taraflı yerleşim
 2. Zonklayıcı karakter
 3. Orta şiddetli ya da şiddetli ağrı
 4. Rutin fiziksel aktiviteyle kötüleşme ya da rutin fiziksel aktiviteden kaçınmaya neden olma (örneğin: yürüme ya da merdiven çıkma)
- D. Başağrısı sırasında aşağıdakilerden en az biri görülür:
 1. Mide bulantısı ve/veya kusma
 2. Fotofobi ve fonofobi
- E. Sınıflamada yer alan başka bir başağrısı tanısı ile açıklanamamaktadır.

1.2. Auralı Migren

Tanım: Tam düzelen tek yanlı, görsel, duysal veya merkezi sinir sistemi ile ilişkili diğer belirtilerle kendini gösteren, genellikle basamaklı şekilde gelişen dakikalar süren yinleyici ataklar. Aura semptomlarını sıklıkla başağrısı ve migrenle ilişkili belirtiler izler.

1.2.1. Tipik Auralı Migren

Tanısal kriterler:

- A. B ve C kriterlerine uyan en az 2 atak
- B. i. Tam düzelen aşağıdaki aura semptomlarından en az biri görülür:
 1. Görsel
 2. Duysal
 3. Konuşma ve/veya lisan bozukluğu
 - ii. Motor, beyinsapı ve retinal semptomlar görülmez
- C. Aşağıdaki özelliklerden en az ikisi:
 1. 5 dakika ya da daha uzun sürede basamaklı ilerleme gösteren en az bir aura semptomu, ve/veya birbirini izleyen 2 veya daha fazla semptom görülür
 2. Her bir aura semptomu 5 dakikadan uzun ve 60 dakikadan kısa sürer
 3. En az bir aura semptomu tek taraflıdır
 4. Aura sırasında veya sonrasında 60 dakika içinde başağrısı başlar
- D. Sınıflamada yer alan başka bir başağrısı tanısı ile açıklanamamaktadır

1.2.2. Beyinsapı Auralı Migren

Daha önce kullanılmış terimler: Baziler arter migreni, baziler migren, baziler tip migren.

Tanısal kriterler:

- A. B ve C kriterlerine uyan en az 2 atak
- B. i. Tam düzelen aşağıdaki beyinsapı semptomlarından en az ikisi görülür:
 1. Dizartri
 2. Vertigo
 3. Tinnitus
 4. Hipoakuzi
 5. Diplopi
 6. Duysal defisit ile ilişkilendirilmeyen ataksi
 7. Uyanıklık düzeyinde azalma (GKS \leq 13)
 - ii. Motor ve retinal semptomlar görülmez
- C. Aşağıdaki özelliklerden en az ikisi:
 1. 5 dakika ya da daha uzun sürede basamaklı ilerleme gösteren en az bir aura semptomu, ve/veya birbirini izleyen 2 veya daha fazla semptom görülür
 2. Her bir aura semptomu 5 dakikadan uzun ve 60 dakikadan kısa sürer
 3. En az bir aura semptomu tek taraflıdır
 4. Aura sırasında veya sonrasında 60 dakika içinde başağrısı başlar
- D. Sınıflamada yer alan başka bir başağrısı tanısı ile açıklanamamaktadır

1.2.3. Hemiplejik Migren

Tanısal kriterler:

Tablo 2. Uluslararası Başağrısı Derneği: Migren Kriterleri (2018)

- A. B ve C kriterlerine uyan en az 2 atak
 B. i. Tam dözelen motor güçsüzlük görülür
 ii. Tam dözelen görsel, duysal bulgular ve/veya konuşma/lisan bozukluğu görülür
 C. Aşağıdaki özelliklerden en az ikisi:
 1. 5 dakika ya da daha uzun sürede basamaksı ilerleme gösteren en az bir aura semptomu, ve/veya birbirini izleyen 2 veya daha fazla semptom görülür
 2. Her bir aura semptomu 5 dakikadan uzun ve 60 dakikadan kısa sürer
 3. En az bir aura semptomu tek taraflıdır.
 4. Aura sırasında veya sonrasında 60 dakika içinde başağrısı başlar
 D. Sınıflamada yer alan başka bir başağrısı tanısı ile açıklanamamaktadır

1.2.4. Retinal Migren

Tanısal kriterler:

- A. B ve C kriterlerine uyan en az 2 atak
 B. i. Tam dözelen monooküler, pozitif ve/veya negatif görsel belirtiler (sintilyasyonlar, skotom veya körlük), atak sırasında aşağıdakilerden en az biri ile doğrulanmış olmalı:
 1. Klinik görme alanı muayenesi
 2. Hastanın çizerek ifade ettiği monooküler görme alanı bozukluğu
 ii. Aşağıdaki özelliklerden en az ikisi:
 1. 5 dakika ya da daha uzun sürede basamaksı ilerleme görülür
 2. Semptomlar 5 dakikadan uzun ve 60 dakikadan kısa sürer
 3. Aura sırasında veya sonrasında 60 dakika içinde başağrısı başlar
 C. Sınıflamada yer alan başka bir başağrısı tanısı ile açıklanamamaktadır ve diğer amarozis fugaks nedenleri dışlanmıştır

1.3. Kronik Migren

Tanım: Üç aydan daha fazla süre boyunca ve ayda 15 veya daha çok gün olan; ayda en az 8 gün migren özelliklerini taşıyan başağrısı.

Tanısal kriterler:

- A. Migren veya gerilim tipi başağrısı benzeri, 3 aydan uzun süre boyunca ayda 15 veya daha çok gün olan, B ve C kriterlerine uyan başağrısı
 B. Aurasız migren kriterlerine uyan en az 5 veya auralı migren kriterlerine uyan en az 2 atak geçirmiş hastada gelişmesi
 C. 3 aydan uzun süreyle, ayda en az 8 gün aşağıdaki özelliklerden herhangi birine uyması:
 1. Aurasız migren kriterleri
 2. Auralı migren kriterleri
 3. Hasta tarafından başlangıçta migren olduğunun düşünülmesi ve triptan veya ergot türevleri ile iyileşmesi
 D. Sınıflamada yer alan başka bir başağrısı tanısı ile açıklanamamaktadır

Tablo 3. Uluslararası Başağrısı Derneği: Gerilim Tipi Başağrısı Kriterleri (2018)

- Aşağıdaki özelliklerden en az ikisi olmalıdır:
 - Bilateral lokalizasyon
 - Baskılı veya sıkıştırıcı karakter
 - Hafif veya orta şiddet
 - Rutin fiziksel aktivite ile kötüleşme olmayış
- Aşadaki özelliklerden ikisi olmalıdır:
 - Bulantı veya kusma yok
 - Fotofobi veya fonofobi bulgularından en fazla biri var
- Sınıflamada yer alan başka bir başağrısı tanısına uymamaktadır

Tablo 4. Trigeminal Otonomik Başağrıları ve Klinik Özellikleri

	SUNCT/SUNA	Paroksizmal Hemikranya	Küme Başağrısı	Hemikranya Kontinua
Tipik Özellikler	Tek yanlı başağrısı ile aynı tarafta kranyal otonomik belirtiler			
Diğer Özellik			Sirkadyen periyodisite	
Ağrı Karakteri	Keskin, saplanıcı, zonklayıcı			Süregen ağrıya eklenen saplanıcı alevlenmeler
Ağrı Şiddeti	Şiddetli, çok şiddetli			Süregen ağrı: orta şiddetli Alevlenmeler: şiddetli
Süre	1-600sn	2-30dk	15-180dk	Süregen ağrı: ≥3ay Alevlenmeler: 30dk-3gün

Sekonder başağrısı bozukluklarında ise, başağrısı damarsal, sistemik veya metabolik bozukluklar gibi bir başka hastalığa bağlıdır ve IHS kriterleri bu grup başağrılarını etiyolojik nedenlerine dayanarak sınıflayan bir kriterler sistemi sağlamaktadır. Sınıflamada, başağrısının ilgili hastalıkla nedensellik ilişkisini kurmak için kabul edilen temel prensipler; zamansal ilişkilerinin olması ve/veya nedensel ilişkiye ait başka kanıtların varlığı, başağrısının ağrıya neden olan esas hastalığın kötüleşmesine paralel kötüleşme ya da iyileşmesine paralel iyileşme göstermesi, hastalığa özgü karakteristik özelliklerin eşlik etmesi, nedene yönelik başka delillerin bulunması, durumu açıklayacak başka bir başağrısı nedeninin ortaya konmamış olmasıdır (1). Kriterler bu temel prensiplerden yola çıkarak oluşturulmuştur.

Akut Başağruları

Akut başağrılarının büyük çoğunluğu primer başağrılardan kaynaklansa da, değerlendirmede öncelikli olarak sekonder başağrılarının tanınmasına odaklanılmalıdır. Çünkü akut sekonder başağrısına neden olan durumlar yüksek morbidite veya mortaliteyle ilişkilidir (Tablo 5). Yapılan çalışmalar tüm başağrısı durumlarının %4'ünün, ani başlangıçlı başağrılarının da %14'ünün sekonder bir nedene bağlı geliştiğini göstermiştir (2,3). *Gök gürültüsü başağrısı* terimi de başladıktan sonra ilk 60 saniye içinde 0-10 arasındaki ağrı skalasında en az 7 skoru alacak şekilde şiddetlenen akut başağruları için kullanılmaktadır. Subaraknoid kanama (SAK)'nın yanı sıra, reversibl serebral vazokonstriksiyon sendromu (RSVS), serebral venöz sinüs trombozu (SVT), intrakranyal hipotansiyon, pitüiter apopleksi gibi durumlar da gök gürültüsü başağrısı ile belirti verebilmektedir (4).

Tablo 5. Akut Başağrısında Etiyoloji

Primer başağruları		Sekonder başağruları
Migren	Vasküler nedenler	Subaraknoid kanama
Gerilim tipi başağrısı		Reversibl serebral vazokonstriksiyon sendromu
Trigeminal otonomik başağruları		Servikal arter diseksiyonları
Küme başağrısı		Serebral venöz sinüs trombozu
Paroksizmal hemikraniya		Posterior reversibl ensefalopati sendromu
SUNCT/SUNA		İntrakranyal kanama
Trigeminal nevralsi		Temporal arterit
Primer gök gürültüsü başağrısı	Enfeksiyonlar	Menenjit, ensefalit
Yeni günlük süreğen başağrısı	BOS ilişkili	İntrakranyal hipotansiyon
	Diğer	Akut glokom krizi
		Akut hidrocefali
		Hipofizer apopleksi
		Posttravmatik başağrısı
		Karbon monoksit intoksikasyonu

SUNCT, Konjunktival kanlanma ve yaşarmalı kısa süreli tek yanlı nevralsiform başağrısı; SUNA, Kranyal otonomik semptomların eşlik ettiği kısa süreli tek yanlı nevralsiform başağrısı

Başağrılı hastanın tanısının konmasında başağrısı öyküsünün ayrıntılı şekilde alınması oldukça önemlidir. Başağrısının karakteri, başlangıcı, yeri, şiddeti, fotofobi, fonofobi, osmofobi, bulantı, kusma gibi eşlik eden belirtilerin olup olmadığı, tetikleyen ve yol açan faktörlerin varlığı, hastanın uyku düzeni, daha önceki başağrısı özellikleri, aile öyküsü mutlaka sorgulanmalıdır. Ayrıca ayrıntılı anamnez ile tanıyı veya tedaviyi etkileyebilecek diğer tıbbi durumlar ve hastanın alışkanlıkları hakkında da bilgi sağlanmalıdır.

Değerlendirme sürecinde, kan basıncı, kalp atım hızı, solunum hızı gibi vital parametreler kaydedilmeli, ayrıntılı sistemik fizik muayene yapılmalıdır. Servikal ve kranyal alanlar, temporo-mandibuler eklemler, temporal arterler ve paranasal sinüsler değerlendirilmeli, fundoskopik muayene mutlaka yapılmalıdır. Nörolojik muayenenin önemli bir basamağını ise meningeal iritasyon bulgularının ve fokal nörolojik bulguların varlığına bakılması oluşturur. Primer ve sekonder başağrılarının klinik ayırımında *kırmızı*

bayraklar olarak adlandırılan özelliklerin sorgu ve değerlendirmesi yararlıdır. Sekonder başağrılarının tanısında klinisyene yardımcı olacak bu anahtar özellikler sistematik hale getirilerek *SNOOP kriterleri* olarak tanımlanmıştır (5,6) (Tablo 6).

Anamnez ve muayene bulgularına göre özellikle sekonder başağrısı düşünülen hastalarda kesin tanı için laboratuvar testleri ve nörogörüntüleme incelemelerinden yararlanmak gerekmektedir. Tam kan sayımı, açlık kan şekeri ve elektrolit düzeyleri ile temporal arterit şüphesi olan hastalarda sedimentasyon düzeyine bakılması uygun olacaktır. Radyolojik incelemeler özellikle IHS kriterlerine göre primer başağrısı tanısı almayan hastalarda planlanmalıdır. Tanıyı netleştirmek için öncelikle bilgisayarlı tomografi (BT) olmak üzere manyetik rezonans (MR) ve/veya anjiyografi incelemelerinden yararlanılır. Subaraknoid kanama veya meninjit şüphesi olan hastalarda bu incelemelere ek olarak lomber ponksiyon ile beyin omurilik sıvısı (BOS) analizi de gereklidir.

Tablo 6. SNOOP kriterlerine göre sekonder başağrısını destekleyen klinik özellikler; "Kırmızı Bayraklar"

(S) Hastalığa ilişkin sistemik bulgu veya özellikler	İlgili patolojik durumlara örnekler
Antikoagülan kullanımı	İntrakranyal kanama
Koroner arter hastalığı öyküsü	Kardiyak sefalji
Diyaliz	Diyaliz başağrısı
Gözde ağrı ± kırmızı göz	Akut glokom krizi, göz enfeksiyonları, optik nörit
Düşme, kafa travması veya "whiplash"	İntrakranyal kanama, kafatası kırığı, posttravmatik başağrısı, BOS kaçağı
Ateş	MSS enfeksiyonu, akut sinüzit
Hipertansif hasta	İntrakranyal kanama, hipertansif ensefalopati, PRES
Madde kullanımı	Enfeksiyon, RSVS
İmmünsupresyon	Enfeksiyon, ilaca bağlı başağrısı (takrolimus vb)
Kanser öyküsü	Enfeksiyon, leptomeningeal metastaz
Çene ağrısı	Temporal arterit, TME hastalığı
Boyun ağrısı	Diseksiyon, miyofasyal ağrı
(N) Nörolojik belirti veya bulgular	
Diplopi/oftalmoparezi	Ağrılı oftalmoplejik nöropati, Tolossa-Hunt sendromu
Horner sendromu	Diseksiyon, intrakranyal kanama
Bilinç kaybı	Nöbet, CO intoksikasyonu
Pulsatil tinnitus	BOS kaçağı, vasküler patolojiler
Nöbet	İntrakranyal kanama, MSS enfeksiyonu
Ani ve/veya geçici görme kaybı	Karotis diseksiyonu, akut glokom krizi, temporal arterit, intrakranyal kanama
Güçsüzlük, duyu kusuru, afazi vb	RSVS, intrakranyal kanama, MSS enfeksiyonu, CO intoksikasyonu
Meningeal iritasyon bulguları, ense sertliği	MSS enfeksiyonu
(O) Ani, gök gürültüsü tipi başlangıç	SAK, SVT, RSVS, disseksiyon, intrakranyal kanama
(O) Başlangıç yaşı >50 yaş	Temporal arterit, intrakranyal kanama, inme
(P) Patern değişiklikleri	
Progresif seyir	BOS kaçağı, KİBAS, vaskülitler
Valsalva/öksürme ile tetiklenme	Chiari malformasyonu, BOS kaçağı, DAVF, KİBAS
Postür değişikliği ile artış	İntrakranyal hipotansiyon, KİBAS
Papillödem	SVT, KİBAS, optik nörit, MSS enfeksiyonu
Gebelik/postpartum dönem	SVT, intrakranyal hipotansiyon, pitüiter apopleksi, RSVS
BOS, Beyin omurilik sıvısı; CO, Karbonmonoksit; DAVF, Dural arteriovenöz fistül; KİBAS, Kafa içi basınç artışı sendromu; MSS, Merkezi sinir sistemi; SAK, Subaraknoid kanama; RSVS, Reversibl serebral vazokonstriksiyon sendromu; SVT, Serebral venöz sinüs trombozu; TME, Temporomandibuler eklem hastalığı.	

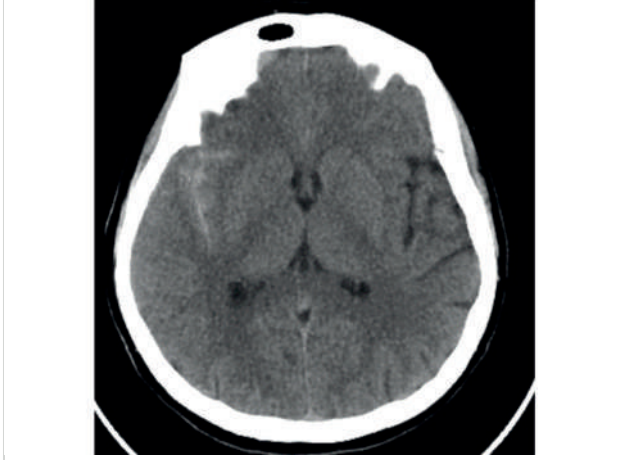
Akut Başağrısının Sekonder Nedenleri

Subaraknoid kanama

Akut başlangıçlı başağrısı durumlarında dışlanması gereken en önemli ve yaşamsal tehlike oluşturan durum SAK'dır. Acil poliklinik başvurularının %1 gibi çok küçük bir kısmının nedeni olmakla birlikte, gök gürültüsü gibi başlayan başağrılarının %11-25'inin SAK'a bağlı olduğu bildirilmiştir (7-9). Ağrı çoğu kez başlangıcından sonraki ilk dakika içinde en şiddetli haline ulaşır. Yapılan bir

çalışmada akut şiddetli başağrısı nedeniyle acil polikliniğe başvuran hastaların %16'sında SAK görülmüş; ancak bu oran gök gürültüsü başağrısı ile başvuranlarda ise çok daha fazla olarak hastaların %47'sinde saptanmıştır (10). Ayrıca başağrısına, diğer bazı başağrısı tiplerinde olduğu gibi bulantı, kusma, fotofobi gibi durumlar eşlik edebilir (7). Tanıda altın standart inceleme, ilk 6 saat içinde en yüksek (%98-99) duyarlılığı olan kontrastsız BT'dir (Şekil 1). BT'de patoloji görülmediği durumlarda klinik şüphe varsa mutlaka lomber ponksiyon yapılmalıdır (11). BOS'ta ksantokromi SAK'tan 12 saat sonra görülebilir ve SAK için patognomoniktir (12).

Öyküde egzersizle tetiklenen başağrısı olması, serebral anevrizma varlığını destekleyen bir bilgidir. Travmatik olmayan SAK olgularının %85'i gibi büyük çoğunluğunun sakküler anevrizma rüptürüne bağlı olduğu görülmüştür (13). Bu nedenle subaraknoid kanama tanısı kesinleştikten sonra anevrizma varlığını araştırmak için anjiyografi yapılmalıdır, altın standart konvansiyonel anjiyografidir. Erken dönemde anevrizmaya nöroşirürjikal veya endovasküler girişimlerle tedavi edilir.

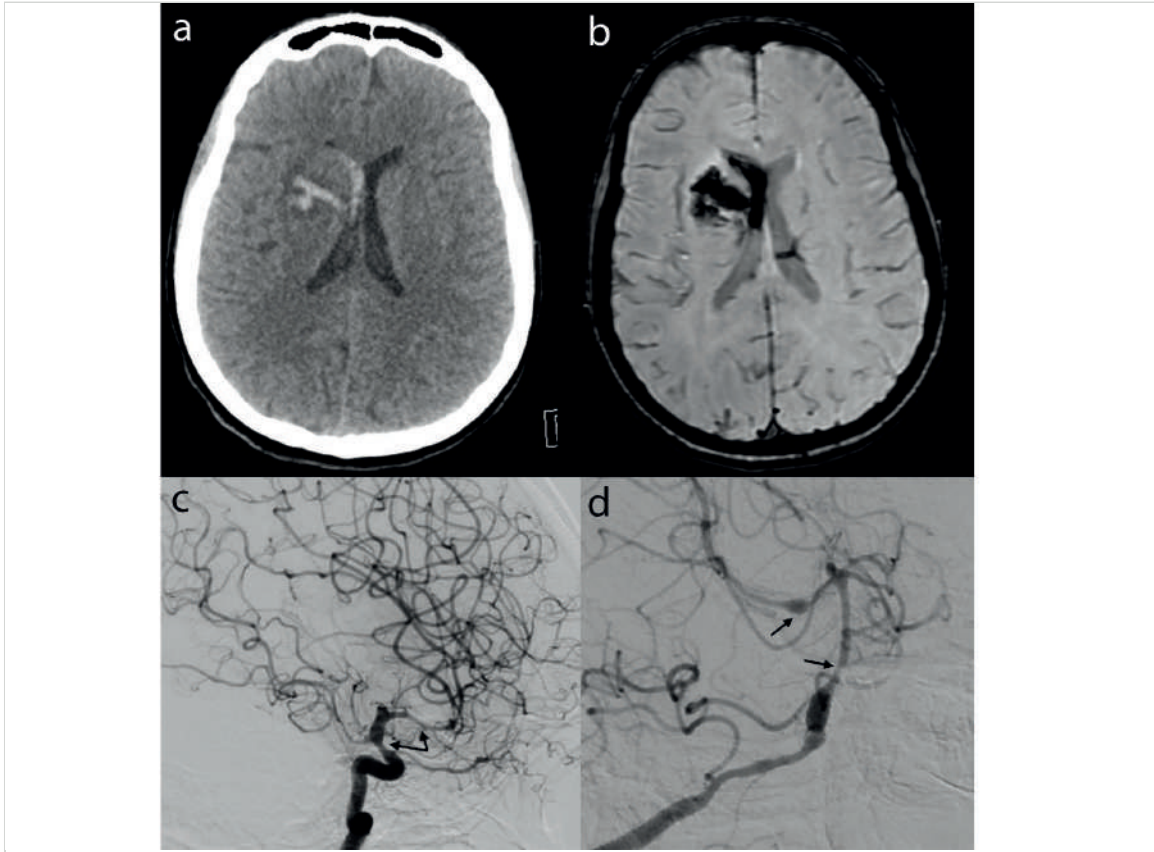


Şekil 1. BT'de subaraknoid kanama (SAK)

Sağ Sylvian fissürde SAK ile uyumlu hiperdens görünüm.

Reversibl serebral vazokonstriksiyon sendromu

Ani, şiddetli, gök gürültüsü benzeri başlayan başağrısı olan hastalarda RSVS de akla gelmelidir. Başağrısı RSVS'nin en temel bulgusudur ve hastaların %95-100'ünde ana semptomu oluşturmaktadır. Bununla birlikte olgularda kan basıncında ani yükselme, fokal nörolojik defisit ve/veya epileptik nöbetler görülebilmektedir (14). Kortikal subaraknoid kanama (%22), parankimal iskemik veya kanayıcı inmeler (%7) kalıcı sekele neden olabilen ana komplikasyonlardır. Bu sendromun tipik nörogörüntüleme bulgusu, anjiyografi incelemelerinde görülen vazokonstriksiyona bağlı gelişen multipl fokal segmental arteriyel daralmalardır; distal arteriyollerden santral büyük damarlara ilerler (Şekil 2). Kliniğin başlangıcından sonraki ilk 1 haftada bulgular normal olabilir. Serebral arterlerde gelişen vazokonstriksiyon 1-3 ay sonra kendiliğinden düzelir. Aylar sonra tekrarlanan anjiyografi incelemelerinde arteriyel yapıların normale dönmüş olması vaskülitten ayırıcı ve tanıyı kesinleştiren bir özelliktir (15,16).



Şekil 2. Reversibl serebral vazokonstriksiyon sendromu tanılı olguda nörogörüntüleme bulguları

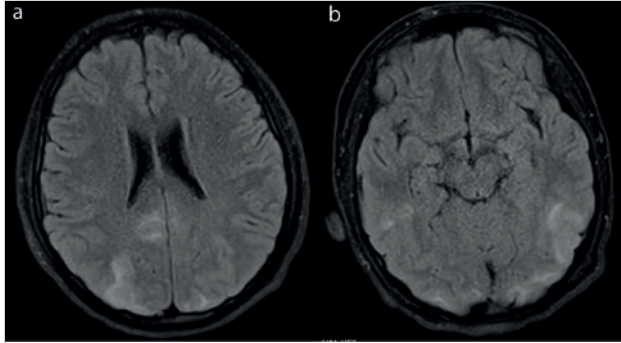
Beyin BT incelemesinde sağda bazal ganglia bölgesinde ventriküle açılmış hiperdens görünümde taze hematoma (a), MR gradient-eko kesitinde hipointens (b) görülmekte. Serebral anjiyografi incelemesinde sağ karotis interna supraklinoit parçasında, sağ anterior serebral başlangıcında (c), baziler arter orta bölümünde darlık ve düzensizlikler ile sol posterior komunikan arter başlangıcında anevrizmal dilatasyon (d) izlenmektedir.

Posterior reversibl ensefalopati sendromu

Hipertansiyon, preeklampsi, eklampsi, b6brek yetmezliği, sepsis olan, imm6n yetmezlik tablosundaki ya da sitotoksik ila7lar kullanan hastalarda g6r6len bir durumdur. Patofizyoloji halen net anlaşılamamış olsa da serebral otoreg6lasyon bozukluğu ve endotelial disfonksiyona bağlı geliştiği kabul edilir. Bu sendromda klasik olarak başağrısı, bilin7 bozukluğu, epileptik n6bet ve değişken d6zeylerde g6rme bozuklukları gelişir. MR incelemelerinde posterior beyin b6lgelerinde T2 ağırlıklı kesitlerde hiperintens izlenen kortikosubkortikal 6dem g6r6n6m6 tipiktir (şekil 3). Bu klinik ve g6r6nt6leme bulguları geri d6n6ř6ml6d6r (17). Başağrısı sınıflamasındaki tanımlama, 180/120mmHg ve 6zerindeki kan basıncı değerlerinin hipertansif ensefalopatiye bağlı başağrısına neden olabileceği şeklindedir (1).

Servikal arter diseksiyonu

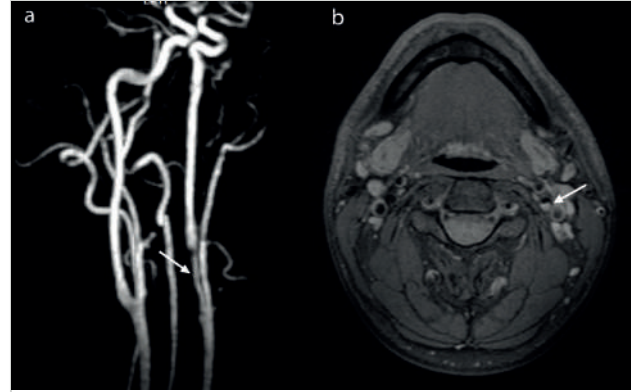
Spontan veya travmaya bağlı olarak bir veya birden fazla servikosefalik arterde diseksiyon gelişebilmekte, sıklıkla da karotis ve vertebral arter diseksiyonları g6r6lmektedir. Bu olguların yarından fazlasında genellikle disekte damar ile aynı tarafta başağrısının eşlik ettiği bildirilmiştir. (18). Başağrısı, boyun ağrısı ve iskemiye uğrayan alana ilişkin fokal n6rolojik bulguların yanı sıra vertebral arter diseksiyonlarında vertigo ve karotis diseksiyonlarında da hastaların %25 kadarında Horner sendromu g6r6lebilmekte olup tanı i7in 6nemli ipu7clarını oluşturmaktadır (19). Tanıyı kesinleştirmek i7in anjiyografi incelemesi yapılmalıdır, MR'ın yağ baskılamalı T1 kesitlerinde damar etrafında yarımay şeklinde hiperintensite de (7ift l6men bulgusu) diseksiyon tanısını d6ř6nd6r6r (şekil 4).



şekil 3. MR incelemelerinde posterior beyin b6lgelerinde T2/FLAIR ağırlıklı kesitlerde Posterior reversibl ensefalopati sendromu i7in tipik hiperintens sinyal değişikliği

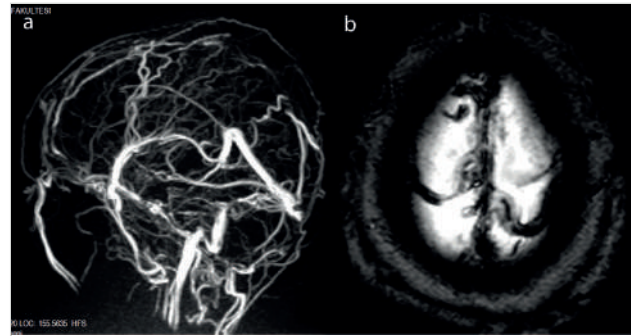
Serebral ven6z sin6s trombozu

Başağrısı SVT'nin en temel klinik 6zelliklerin biri ve sıklıkla ilk belirtisidir. Başağrısının tanımlanmış belirli bir karakteri yoktur, g6k g6r6lt6s6 benzeri, akut veya giderek şiddetlenen 6zellik g6sterebilir (20). Komaya varan değişen d6zeylerde bilin7 bozuklukları, epileptik n6betler, fokal n6rolojik defisitler tabloya eşlik edebilir. Muayenede papil6dem saptanabilir ve kafa i7i basın7 artışının g6stergesidir. Serebral ven6z sin6s trombozu ř6phesi olan hastalarda beyin BT'nin yanı sıra BT venografi ya da MR venografi incelemeleri ile tanı kesinleştirilir (şekil 5). Ayrıca MR incelemesinin de yapılması beyin parankiminin değerlendirilmesini ve m6mk6nse kana duyarlı kesitlerin de g6r6lmesi tromboze venlerin daha iyi g6r6nt6lenmesini sağlar.



şekil 4. Sol karotis internada diseksiyon saptanan hastada n6rog6r6nt6leme bulguları

MR anjiyografide sol karotis interna başlangıcından itibaren distale uzanan darlık ve d6zensizlik (a), yağ baskılı boyun MR incelemesinde sol karotis interna l6menini daraltan hiperintens mural trombus izlenmekte (b).

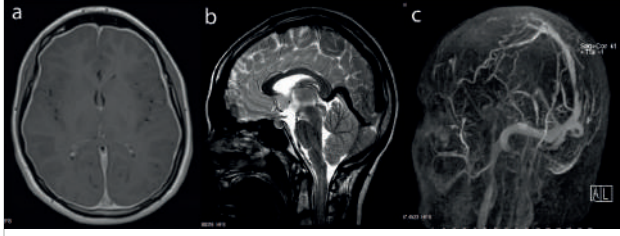


şekil 5. Superior sagittal sin6s (SSS) trombozu saptanan hastada n6rog6r6nt6leme bulguları

MR venografide SSS'de ven6z akım izlenmemektedir (a). MR gradient-eko kesitinde SSS hipointens, SSS'ye y6nelen kortikal venler de tromboz ile uyumlu şekilde hipointens ve kalınlaşmış g6r6n6mde, sulkal kanamalar eşlik etmekte (b).

Spontan intrakraniyal hipotansiyon

Yeni g6nl6k s6reğen başağrılarının 6nemli bir nedeni de spontan intrakraniyal hipotansiyondur. En sık iatrojenik olarak lomber ponksiyon ya da spinal anestezi sonrası gelişir. Başağrısının oturur ya da ayakta pozisyonda belirginleşmesi tipik 6zelliğidir. Bazı hastalarda başağrısı akut gelişebilir ve ani başlaması nedeniyle SAK'ı taklit eder. Başağrısına ek olarak bulantı, tinnitus, kognitif bozukluklar, g6rme bozuklukları eşlik edebilir (21). Kontrastlı beyin MR'da pakimeningeal kontrastlanmada artış tipik n6rog6r6nt6leme bulgusudur. (22) Ağır olgularda subdural hematoma, serebral ven trombozu gibi patolojiler gelişebilir ve buna ilişkin g6r6nt6leme bulguları izlenir (şekil 6). Lomber ponksiyonda 60mm'nin altında BOS basıncının g6sterilmesi ya da n6rog6r6nt6lemede BOS ka7ağını g6stereyen bulguların varlığı tanı koydurucudur (1).



Şekil 6. Spontan intrakraniyal hipotansiyon gelişen hastada nörogörüntüleme bulguları

MR incelemesinde kontrastlı T1 ağırlıklı kesitte pakimeningeal kontrastlanma (a), T2 ağırlıklı sagittal kesitte tonsiller herniasyon (b) izlenmekte, MR Venografide superior sagittal sinüsün ön bölümü ve sol transvers sinüs tromboza bağlı olarak venöz akım görülmemekte (c).

Meningit

Hem enfeksiyon hem de enfeksiyon dışı durumlara bağlı olarak meninkslerde enflamasyon gelişebilir. Ateş ve akut başağrısı ile başvuran hastalarda öncelikli olarak bu tanı akla gelmelidir (23,24). Ateşle birlikte ense sertliği ve mental durum değişikliği olan klasik triadi oluşturur. Bunlara bulantı, kusma, döküntü ve epileptik nöbetler de eşlik edebilmektedir. Öte yandan BOS'ta pleositozu öngörmeye, ense sertliği ve meningeal iritasyon bulgularının varlığının duyarlılığı düşük, özgüllüğü yüksek bulunmuştur (18). Bu nedenle bu bulguların olmayışı meninjit tanısını dışlamayacağından, klinik şüphe varlığında BOS incelemesi mutlaka yapılmalıdır. Yalnızca klinik belirti ve destekleyici muayene bulgularının varlığı da tanı için yeterli kabul edilmemektedir. BOS incelemesi aynı zamanda etiyolojiye yönelik olarak bakteriyel, viral ya da fungal meninjit ayırımını da sağlar. Öte yandan bakteriyel meninjit şüphesi yüksek ise tanı kesinleştirilemese de ampirik antibiyoterapiye hızla başlanmalıdır (25).

COVID-19

Baş ağrısı, Dünya Sağlık Örgütü tarafından 2020 yılında pandemi kabul edilen koronavirus hastalığı 2019 (COVID-19)'a bağlı gelişen nörolojik semptomların başında gelmektedir (26). COVID-19'a bağlı gelişen bu akut baş ağrısının; hastanın varsa önceki baş ağrılarından farklı özellikte, sıklıkla iki yanlı, 48-72 saatten uzun süreli ve analjezik tedaviye dirençli oluş, COVID-19'da oldukça sık görülen öksürük, ateş, anosmi ve agözi gibi bulgularla birlikte olduğu gibi özellikler gösterdiği bildirilmiştir (27,28). Öte yandan hastalık başlangıcı ile baş ağrısı gelişimi arasındaki süre değişkenlik göstermektedir. Doğrudan viral hasar ve nörotropizm, artmış immün yanıtlar ve sitokin artışı ile şekillenen enflamatuar ortam gibi farklı mekanizmaların trigeminovasküler sistem aktivasyonuna neden olarak baş ağrısı oluşumuna yol açtığı kabul edilmektedir (29,30). Tedavinin ağrı fenotipine göre belirlenmesi önerilmektedir, uzamış ağrıda steroid tedavisinin değerlendirilebileceği ve blokaj tedavilerinin faydalı olduğuna dair bildiriler bulunmaktadır (31,32). Öte yandan bu hastalarda COVID-19 ilişkili hiperkoagülabilitate bağlı serebral venöz sinüs trombozları da gelişebileceği için özellikle analjezik tedaviye yanıtız olgular, bu açıdan değerlendirilmelidir.

Temporal arterit

Şakak bölgelerinde lokalize ağrı, çene klodikasyonu anlatan, temporal arter bölgesinde hassasiyet saptanan, özellikle de 55 yaşın üzerindeki hastalarda temporal arterit akla gelmelidir. Eritrosit sedimentasyon hızının 50mm'den fazla olması tanıda önemlidir. Öte yandan temporal arter biyopsisi mutlaka planlanmalı ve bu hastalarda santral retinal arter oklüzyonu riski olduğu için steroid tedavisine mümkün olduğunca erken başlanmalıdır (25).

Akut glokom krizi

Kapalı açılı glokomda; göz içi basıncında çok kısa sürede gelişen yüksek artış, akut baş ağrısına neden olur. Ağrı tek yanlıdır ve göz çevresinde hissedilir, görme kaybı, bulantı ve kusma eşlik edebilir. Özellikle SAK ve küme baş ağrısı ile karıştırılabilir. Etkilenmiş göz kırmızı ve pupil dilate olabilir. Göz içi basıncının 10-20mmHg olması gerekirken 60-90mmHg gibi yüksek değerlerde ölçülmesi tanı koydurucudur (7).

Hipofizer apopleksi

Ani şiddetli retroorbital baş ağrısı, görme bozuklukları ve değişken düzeylerde mental durum değişiklikleri ile birlikte panhipopitüarizmin görüldüğü ölümcül olabilen bir tıbbi durumdur. En sık bir hipofiz makroadenomunun %1,6-2,8 olguda gelişen hemorajik enfarktına bağlıdır, postpartum dönemde masif kanama ya bağlı da gelişebilir ve Sheehan sendromu olarak bilinir (33).

Karbon monoksit intoksikasyonu

Özellikle kış aylarında akut baş ağrısı ile başvuran hastalarda karbon monoksit intoksikasyonu ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Bu tabloya özgü bir baş ağrısı tanımlanmamıştır, ağrı çok çeşitli özellikler gösterebilmektedir (34). Ayrıca, çeşitli nöropsikiyatrik tablolar, bulantı gibi hafif belirtilerden komaya kadar farklı ağırlıkta klinik özellikler eşlik edebilir. MR incelemelerinde globus pallidusun iki yanlı tutulumu ve diffüzyon kısıtlılığı görülmesi tipik bir nörogörüntüleme bulgusu olarak bildirilmiştir (35).

Akut Gelişen Primer Baş ağrısı Bozuklukları

İlk kez yaşanan, eski ağrılardan daha uzun süren ya da analjezik yanıtı olmayan akut başlangıçlı baş ağrısı başka bir patolojiye sekonder olabileceği gibi, bir primer baş ağrısı bozukluğu da söz konusu olabilecektir. Akut baş ağrısı ile başvuran hastalarda karşılaşılan primer baş ağrıları sıklıkla migren ve GTBA, ayrıca TOS, primer gök gürültüsü baş ağrısı, yeni günlük süregelen baş ağrısı ile trigeminal nevralsi olabilmektedir. Örneğin ilk kez küme baş ağrısı yaşayan hastalar, standart analjezik tedavilere yanıt vermeyen bu akut baş ağrısı nedeniyle genellikle acil polikliniklerine başvurmaktadırlar.

Sekonder nedenler dışlandıktan sonra ağrının hangi primer baş ağrısı olabileceği yönünde karar vermek için sınıflamadaki kriterlerden yararlanmak gerekir. Ayrıntılı nörolojik muayenenin normal bulunması kötü seyirli sekonder bir baş ağrısı bozukluğu riskini 1/20'den 1/40 (%2,4)'e indirecek, kırmızı bayrak işaretlerinin olmayışı ve baş ağrısının IHS kriterlerini karşılaması da primer baş ağrısı tanısını oldukça güçlendirecektir (36). Akut migren ile başvuran böyle bir hastada ileri incelemeler mutlaka gerekli değildir. Küme baş ağrısı olan hastalarda ise hastaların %5-10'unda hipofizer makroadenom bildirilmiştir. Trigeminal otonomik sefalji düşünülen hastalarda ilk değerlendirmede kontrastlı beyin MR incelemesinin yapılması önerilmektedir (37). Benzer şekilde hipnik baş ağrısı ile başvuran hastaların %9 kadarında da beyinde yapısal bir lezyon saptandığı bildirilmiştir (38). Primer gök gürültüsü baş ağrısı da bir dışlama tanısıdır ve yukarıda bahsedildiği gibi özellikle SAK açısından değerlendirmek önemlidir.

Acil polikliniklerde, hastaların ilgili primer baş ağrısı için akut atak tedavisi yapılırken, atak önleyici tedavi gerekliliği de değerlendirilmeli ve uygun ilaçlar başlanmalıdır. Koruyucu tedavi gereken durumlarda, ilacın en erken şekilde başlanması hasta için olduğu kadar acil polikliniklere başvuru gereğini azaltmak için de önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

1. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) . The International Classification of Headache Disorders

- ders, 3rd edition. Cephalgia. 2018;38:1–211.
2. Ramirez-Lassepas M, Espinosa CE, Cicero JJ, Johnston KL, Cipolle RJ, Barber DL. Predictors of intracranial pathologic findings in patients who seek emergency care because of headache. *Arch Neurol.* 1997;54:1506–09.
 3. Goldstein JN, Camargo CA Jr, Pelletier AJ, Edlow JA. Headache in United States emergency departments: demographics, work-up and frequency of pathological diagnoses. *Cephalgia.* 2006;26:684–90.
 4. Ducros A, Bousser MG. Thunderclap headache. *BMJ* 2013;346:e8557.
 5. Robblee J and Gimsrud KW. Emergency Department and Inpatient Management of Headache in Adults. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2020;20:7. doi: 10.1007/s11910-020-01030-w.
 6. Dodick DW. Pearls: Headache. *Semin Neurol.* 2010;30:74–81.
 7. Filler L, Akhter M, Nimlos P. Evaluation and Management of the emergency department headache. *Semin Neurol.* 2019;39:20–6.
 8. Malhotra A, Wu X, Gandhi D, Sanelli P. The patient with thunderclap headache. *Neuroimaging Clin N Am.* 2018;28:335–51.
 9. Marcolini E, Hine J. Approach to the diagnosis and management of subarachnoid hemorrhage. *West J Emerg Med.* 2019;20:203–11.
 10. Bø SH, Davidsen EM, Gulbrandsen P, Dietrichs E. Acute headache: a prospective diagnostic work-up of patients admitted to a general hospital. *Eur J Neurol* 2008;15:1293–9.
 11. Perry JJ, Stiell IG, Sivilotti ML, Bullard MJ, Hohl CM, Sutherland J, et al. Clinical decision rules to rule out subarachnoid hemorrhage for acute headache. *JAMA.* 2013;310:1248–55.
 12. Carpenter CR, Hussain AM, Ward MJ, Zipfel GJ, Fowler S, Pines JM et al. Spontaneous Subarachnoid Hemorrhage: A Systematic Review and Metaanalysis Describing the Diagnostic Accuracy of History, Physical Examination, Imaging, and Lumbar Puncture With an Exploration of Test Thresholds. *Acad Emerg Med.* 2016;23:963–1003.
 13. Marder CP, Narla V, Fink JR, Tozer Fink KR. Subarachnoid hemorrhage: beyond aneurysms. *AJR Am J Roentgenol.* 2014;202:25–37.
 14. Velez A and McKinney JS. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome: a review of recent research *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2013;13:319. doi: 10.1007/s11910-012-0319-y.
 15. Ducros A, Bousser MG. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome. *Pract Neurol.* 2009;9:256–67.
 16. Walling A. Headache: headache emergencies. *FP Essent* 2018;473:21–5.
 17. Fischer M, Schmutzhard E. Posterior reversible encephalopathy syndrome. *J Neurol.* 2017;264:1608–16.
 18. Giamberardino MA, Affaitati G, Costantini R, Guglielmetti M, Martelletti P. Acute headache management in emergency department. A narrative review. *Intern Emerg Med.* 2020;15:109–17.
 19. Gallerini S, Marsili L, Bartalucci M, Marotti C, Chiti A, Marconi R. Headache secondary to cervical artery dissections: practice pointers. *Neurol Sci.* 2019;40:613–15.
 20. Botta R, Donirpathi S, Yadav R, Kulkarni GB, Kumar MV, Nagaraja D. Headache Patterns in Cerebral Venous Sinus Thrombosis. *J Neurosci Rural Pract.* 2017;8(5 Suppl 1):72–7.
 21. Longoni M, Agostoni EC. Headache in neurological emergency. *Neurol Sci.* 2020;41(Suppl 2):409–16.
 22. Schievink WI. Spontaneous spinal cerebrospinal fluid leaks and intracranial hypotension. *JAMA.* 2006;295:2286–96.
 23. Dorsett M, Liang SY. Diagnosis and treatment of central nervous system infections in the emergency department. *Emerg Med Clin North Am.* 2016;34:917–42.
 24. Kim KJ, Cho JH, Moon JB, Shin MC, Ohk TG, Lee HY, et al. What factors determine the need for lumbar puncture in patients with fever and headache? *Singapore Med J.* 2017;58:618–22.
 25. Forbes RB. Acute headache. *Ulster Med J.* 2014;83:3–9.
 26. Pinzon RT, Wijaya VO, Buana RB, Al Jodi A, Nunsio PN. Neurologic Characteristics in Coronavirus Disease 2019(COVID-19): A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Neurol.* 2020;11:565.
 27. Uygun O, Ertas M, Ekizoglu E, Ozge A, Kocasoy-Orhan E et al. Headache characteristics in COVID-19 pandemic-a survey study. *J Headache Pain* 2020;21:121.
 28. García-Azorín D, Trigo J, Talavera B, Martínez-Pías E, Sierra Á, Porta-Etessam J, et al. Frequency and Type of Red Flags in Patients With Covid-19 and Headache: A Series of 104 Hospitalized Patients. *Headache.* 2020;60:1664–72.
 29. Karadaş Ö, Öztürk B, Sonkaya AR, Taşdelen B, Özge A, Bolay H. Latent class cluster analysis identified hidden headache phenotypes in COVID-19. *Neurol Sci.* 2021 ;42:1665–73.
 30. Bolay H, Karadaş Ö, Öztürk B, Sonkaya R, Taşdelen B, Bulut TD et al. HMGB1, NLRP3, IL-6 and ACE2 levels are elevated in COVID-19 with headache. *J. Headache Pain* 2021;22:94.
 31. Karadaş Ö, Gül HL, Öztürk B, Sonkaya AR, Özön AÖ, Shafiyev J, et al. Greater occipital nerve block efficacy in COVID19 associated headache: a preliminary study. *Acta Neurobiol Exp (Wars).* 2021;81:386–92.
 32. Machado FC, Carone Neto G, Carone RSD. Sphenopalatine ganglion block for refractory COVID-19 headache: a descriptive case series. *Braz J Anesthesiol.* 2021;71:667–9.
 33. Dubuisson AS, Beckers A, Stevenaert A. Classical pituitary tumour apoplexy: clinical features, management and outcomes in a series of 24 patients. *Clin Neurol Neurosurg* 2007;109:63–70.
 34. Hampson NB, Hampson LA. Characteristics of headache associated with acute carbon monoxide poisoning. *Headache.* 2002;42:220–3.
 35. Kim DM, Lee IH, Park JY, Hwang SB, Yoo DS, Song CJ. Acute carbon monoxide poisoning: MR imaging findings with clinical correlation. *Diagn Interv Imaging.* 2017;98:299–306.
 36. Practice parameters: the utility of neuroimaging in the evaluation of headache in patients with normal neurologic examinations (summary statements). Report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 1994; 44:1353–1354.
 37. Guryildirim M, Kontzialis M, Ozen M, Kocak M. Acute Headache in the Emergency Setting. *Radiographics.* 2019;39:1739–59.
 38. Holle D, Naegel S, Obermann M. Hypnic headache. *Cephalgia.* 2013;33:1349–57.

Migren ve Varyantları

Prof. Dr. Aynur Özge

ÖZET:

Migren, dünyada yaygın olarak özellikle üretken yaşta bireylerde gözlenen, bireylerin sağlığını ve yaşam kalitesini olumsuz etkileyen yaygın bir bozukluktur. Migren, dünya genelinde 50 yaşın altındaki insanlarda (özellikle kadınlarda) engelliliğe neden olan bozukluklar arasında birinci sıradadır ve küresel ekonomi açısından çok büyük kayıplara yol açmaktadır. Bu gerçeklere rağmen, dünya genelinde migrene ilişkin profesyonel ve politik farkındalıkta ve kaynak tahsisinde ciddi eksikliklerin olduğu bildirilmektedir. Migrene yönelik sağlık hizmetleri öncelikle birinci basamak sağlık profesyonelleri tarafından sunulmakta, tedavi direncinin, atipik özelliklerin veya komorbiditelerin görüldüğü hastaların uzmana sevk edilmesi gerekebilmektedir. Bu noktada hekimlerin migrene bir başağrısından çok daha öte bütüncül bir bakış içinde yaklaşması, migren alt tiplerine ait ayırıcı tanının rasyonel bilgiler çerçevesinde yapılması ve hastaların etkin tedavisi sadece bugünü değil, migrenin uzun dönem etkileri nedeniyle yarınımızı da yakından ilgilendirmektedir. Bu bölümde migrene bütüncül yaklaşım temelinde tanı ve tedaviye ait güncel bilgiler özetlenecektir.

Anahtar Kelimeler: migren, başağrısı, sosyoekonomik yük, migrenle ilişkili epizodik sendromlar, kronik migren, bütüncül tedavi

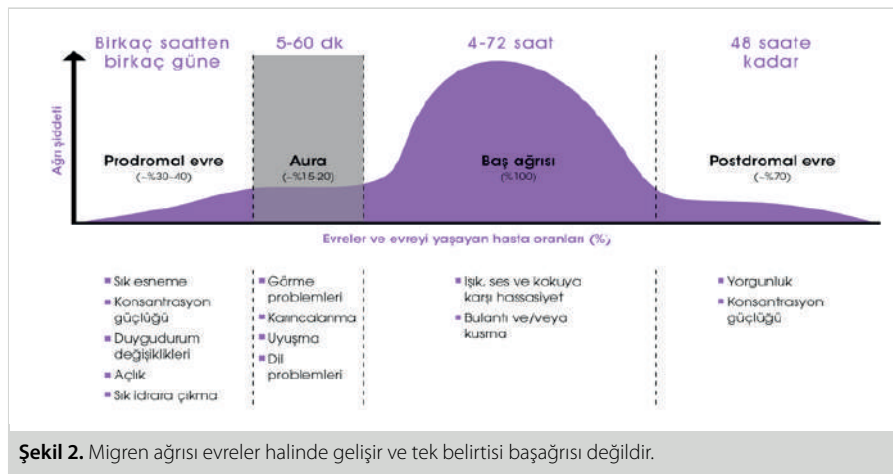
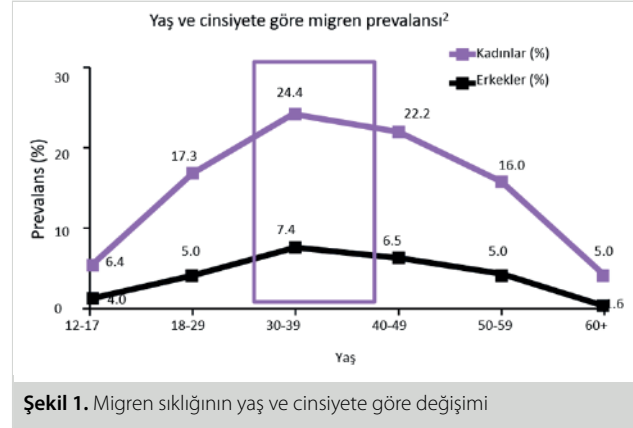
GİRİŞ:

Migren, dünya genelinde çoğunluğu kadın olan yaklaşık 1 milyar insanı etkilediği tahmin edilen oldukça yaygın bir nörolojik bozukluktur (1). 2016 Küresel Hastalık Yüğü Çalışması'na göre, migren engellilik nedenleri arasında ikinci sıradadır ve diğer tüm nörolojik bozuklukların toplamından daha fazla engelliliğe yol açmaktadır (2). 50 yaş altı üretken kadınlarda en önemli engellilik nedeni olarak gösterilmiştir (3). Ülkemizden yapılan kapsamlı saha çalışmaları migren sıklığı ortalama %16.4 olarak raporlanmıştır. Frekans her iki cinste 3-4.dekada kadar artmakta ve

2.dekaddan sonra kadınlarda erkeklerden 2-3 kat daha sık görülmektedir (4).

Türkiye Migren Raporu ise ülkemizde migrenin sosyoekonomik yükünün çok yüksek olduğunu ve gerek hekimler, gerek hasta ve toplum boyutunda tanı ve tedaviye ait ciddi bariyerler olduğunu göstermiştir. Bu bariyerler ortadan kaldırılmazsa hastalığın topluma sosyal ve ekonomik yükü her geçen gün artacaktır (5).

Migren tanısı, Başağrısı Bozuklukları Uluslararası Sınıflaması 3. Baskı (ICHD-3) ile tanımlanan klinik kriterlere göre belirlenir (6). Geniş ölçekte, orta ile ciddi şiddette ve 4 ila 72 saat devam eden tekrarlayıcı başağrısı atakları klinik bulgu olarak migrene işaret eder. Tek taraflı seyreden, zonklayıcı nitelikte olan ve fiziksel aktiviteyle kötüleşen tipik bir baş ağrısı söz konusu olduğunda, migren tanısı düşünülmelidir. Migrene eşlik eden yaygın semptomlar bulantı, kusma, fotofobi ve fonofobi olarak sayılabilir. Bununla birlikte henüz tanı ölçütleri içinde yer almasa da osmofobi, allodini, diziness/vertigo, hareket hassasiyeti gibi pek çok belirtinin de tesadüften öte sık eşlik ettiği bilinmektedir (1,2).



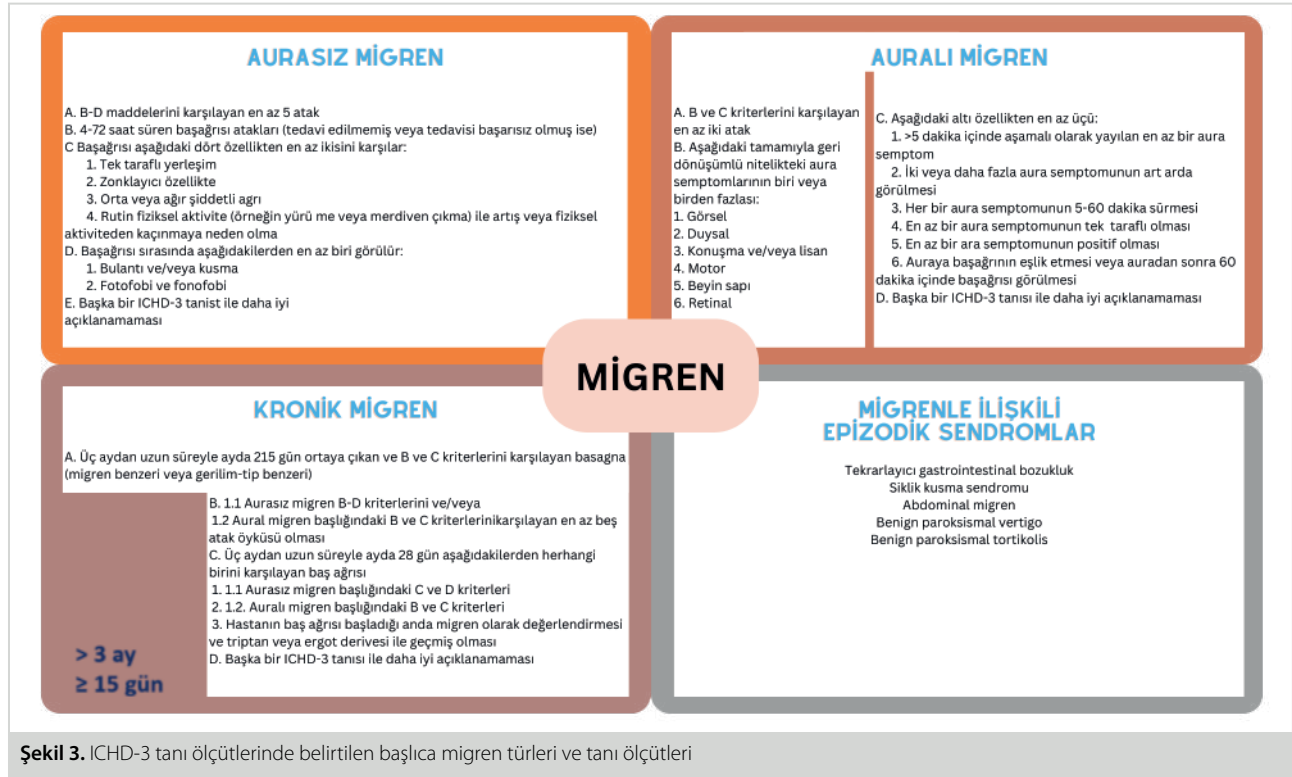
Migren yalnızca baş ağrısı ile seyreden bir bozukluk değildir. Ağrı öncesi (prodrom), bazı hastalarda bunu takip eden "aura" safhası, bunu izleyen veya eş zamanlı başlayan ağrı safhası ve sonrasında yaşanan "postdrom" safhası ile hastaların yaşam kalitesini bozan bir dizi değişimin tamamına verilen bir isimdir. Nitekim hastalar kadar hekimleri de endişelendiren aura safhası tipik olarak maksimum 1 saatte kendiliğinden sonlanan görsel veya hemisensoriyel bozukluklardan oluşan reversibl fokal nörolojik semptomlarla karakterizedir (1,7).

Migrenin patogenezi tam olarak anlaşılammış olsa da, trigeminal siniri ve intrakraniyal vasküler yapıları uzanan aksonal projeksiyonlarını (trigeminovasküler sistemi) içerdiği düşünülmektedir. Trigeminovasküler sistemden gelen nosiseptif sinyaller beynin migren ağrısını algısını yaratan alanlarına iletilir. Bir migren atağının oluşumunda tutulan sinyal moleküllerinin tespit edilmesiyle birlikte, migren patogenezinin anlaşılması yolunda bir ilerleme daha kaydedilmiştir. Bu ilerleme, migren için mekanizma temelli tedavilerin geliştirilmesini kolaylaştırmıştır. Bu kitap bölümünde, migrenin kliniği ve patogenezi konusunda şimdiye kadar elde edilen bilgiler, büyük ölçüde son 10 yıl içerisinde yayımlanmış olan klinik verilere dayanarak sunulmakta ve akut migren tedavisi ile önleyici migren tedavisi için tavsiye edilen uygulamalar,

yakın zamanda onaylanmış olan ilaçlarla birlikte tanımlanmaktadır (1,7,8).

Migren Tanısı Nasıl Konulur?

Migren tanısı için özgün "biyobelirteç" arayışı sürse de migren tanısı günümüz koşullarında hekimin hasta ile yaptığı görüşme, muayene ve ihtiyaç halinde istediği tetkiklere dayanan klinik bir tanı olma özelliğini korumaktadır. Bu noktada tanıyı destekleyen ağrı günlükleri, bunların güncel uygulama ve elektronik formdaki kaynakları önemli fırsatlardır. Ağrı özellikleri bizi ICHD-3 rehberliğinde tanıya götürecektir (Şekil-3) (6, 9). Bu noktada gelişimsel perspektifte ve uygulanan tedavilere bağlı olarak klinik tablonun hastadan hastaya ve hatta aynı hastada yıllar içinde değişebileceği gerçeğini akıldan tutmak gerekir. Tanıda anahtar nokta ağrı özelliklerinin dikkatlice zaman ve neden bağlamında sorgulanması ve dikkatle kayıt altına alınmasıdır. Bu noktada tarafımdan yıllardır sürdürülen Ulusal Baş ağrısı Veri Tabanının güncel versiyonunu tüm meslektaşlarıma öneriyorum. Yeni eklenen hasta modülü ile veri tabanımız hasta takibi ve ortak çalışmalar konusunda elimizi güçlendirecek önemli bir fırsat olacaktır. (Bkz. <https://migraine-pain.org/egitim/hekimler-icin/projeler/>).



Şekil 3. ICHD-3 tanı ölçütlerinde belirtilen başlıca migren türleri ve tanı ölçütleri

Migren ağrısı neden oluşur?

Migren ağrısı uygun genetik yatkınlığı olan bireylerde tekrarlayan baş ağrısı atakları şeklinde tanımlanabilir. Burada ağrıyı tetikleyen endojen (östrojen siklusu, stres, uyku bozukluğu vb) ve eksojen (açlık, susuzluk, hava kirliliği, bazı besinler, yükseklik değişimi vb) tetikleyiciler hasta bazında dikkatle sorgulanmalı ve mümkünse uzaklaştırılmalıdır. Buna rağmen ataklar yaşandığında bunun birbirini takip eden bir dizi kimyasal tepkime ve hastadan hastaya değişmekle birlikte sıklıkla aktifleşen bir dizi nöral networkteki değişimi yansıttığı kabul edilir.

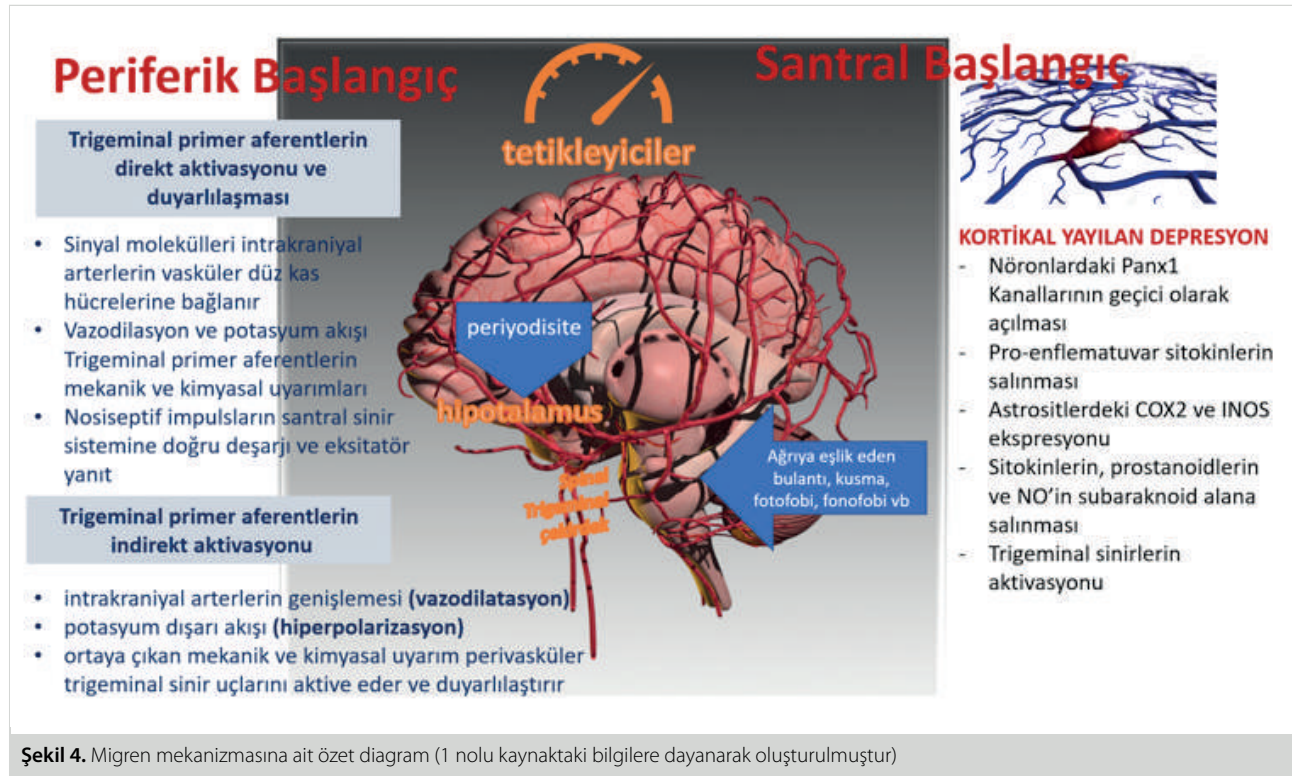
Migrenin anatomik ve fizyolojik substratı trigeminovasküler sistemdir. Nosiseptif iletim birinci sıra trigeminovasküler nöronla-

rın aktivasyonu ve duyarlılaşmasıyla başlar. Bu nöronların hücre gövdeleri trigeminal gangliyondadır; aferent lifleri ise meninksleri ve damarlarını innerve eder. Trigeminal gangliyondan yükselen

nosiseptif iletim, beyin sapına yönlendirilir ve böylece, spinal trigeminal çekirdekçiler dâhil olmak üzere, ikinci sıra trigeminovasküler nöronları aktif hale getirir ve duyarlılaştırır. Bu adımla birlikte, talamustaki üçüncü sıra trigeminovasküler nöronlar aktif hale gelir, duyarlılaşır ve ardından, nosiseptif iletimi somatosensoryel kortekse ve diğer kortikal alanlara yönlendirerek, migren ağrısının algılanmasını sağlar. Preklinik verilere göre, trigeminovasküler sistemin aktivasyonu sonucunda, superior salivator nucleus

ve sfenopalatin gangliyon aracılığıyla (SSN) intrakraniyal arterlere (dural arterler dâhil olmak üzere) parasempatik çıkış gerçekleşir. Bu çıkış da pitüiter adenilaksiklaz aktive edici peptit (PACAP) ve vazoaaktif intestinal polipeptit gibi sinyal moleküllerinin salınmasına bağlı olarak intrakraniyal arterlerde genişlemeye yol açar. Buna ek olarak, trigeminovasküler sistemin aktivasyonu ile birlikte, kalsitonin gen ilişkili peptit (CGRP) gibi vazoaaktif sinyal moleküllerinin normal yönün tersine salındığını gösteren birçok klinik öncesi veri bulunmaktadır. Bu moleküller ise intrakraniyal arterlerin genişlemesine de katkıda bulunur. Migreni destekleyen biyolojik temeller tamamen anlaşılammış olsada, migren atağının oluşumundan sorumlu olduğu varsayılan sinyal yolları tespit edilmiştir. En-

dojen sinyal moleküllerinin ve migreni tetiklediği düşünülen diğer moleküllerin hastaya verilmesinin migren atağına yol açıp açmadığını belirlemek için migren provokasyon modelleri kullanılmıştır. Bu çalışmalarda migren ataklarının patojenezinde siklik adenosinmonofosfat (cAMP) aracılı ve siklik guanozinmonofosfat (cGMP) aracılı yolların rol oynadığı belirlenmiş ve ATP'ye duyarlı potasyum (KATP) kanallarının açılmasına büyük olasılıkla bütünlendirici bir mekanizmanın yol açtığı öne sürülmüştür. Bu tetikleyici moleküllerin hedef alanı büyük olasılıkla intrakraniyal arterlerin vasküler düz kas hücrelerinin içinde olsada, perivasküler trigeminal primer aferentler gibi diğer hücreleri de içeriyor olabilir (1,7,8).



Şekil 4. Migren mekanizmasına ait özet diagram (1 nolu kaynaktaki bilgilere dayanarak oluşturulmuştur)

Migren ağrısının ayırıcı tanısında hangi nedenler nasıl dışlanır?

İster bilinen migren atakları olan bir hasta, isterse de ilk kez muayene edilen ve başağrısı primer yakınması olan bir hasta olsun sekonder başağrısı için uyarıcı olan aşağıdaki nedenler mutlaka gözden geçirilmeli ve gereken tetkikler dikkatle yapıldıktan sonra tanı kesinleştirilmelidir.

Sekonder başağrısı nedenlerini dışlamak gereken tıbbi durumlar;

- Yeni başlayan veya şekil değiştiren başağrısı
- Hastanın daha önce yaşamadığı şiddette şiddetli "Gök gürültüsü" başağrısı
- Ani başlayan ve aşamalı olarak kötüleşen başağrısı
- Fiziksel aktivite veya karın içi basıncını artıran etkinlikler sırasında kötüleşen başağrısı
- Atipik (bir saatten uzun süren ve motor güçsüzlüğün eşlik ettiği) auraya eşlik eden başağrısı
- Doğum kontrol hapı kullanan, hamile olan veya bebek emziren bir kadında yaşanan başağrısı
- Bilinen kanser veya HIV - COVID vb enfeksiyon yaşayan kişide yeni başlayan başağrısı
- Ateş yüksekliği olan bir kişide başlayan başağrısı

- Fokal nörolojik semptom veya defisitle birlikte gözlenen başağrısı
- Haftalar içinde kötüleşen başağrısı
- 10 yaş altı veya 40 yaş üstünde yeni başlamış olan başağrısı
- Pozisyonla ilişkili başağrısı
- Taraf değiştirmeyen başağrısı (10).

Genetik biyobelirteçler

Migren sıklıkla ailelerde kümelenir; bu durum, migren patojenezinde genetik bileşenin önemli bir yer tuttuğuna işaret etmektedir. Ancak, ilgili genler henüz tam olarak tespit edilememiştir. Toplum tabanlı çalışmalar, migrenin karmaşık bir nörolojik bozukluk olduğu ve özelliklerinin büyük olasılıkla gen-gen ve gen-

çevre etkileşimleriyle birlikte henüz bilinmeyen faktörlere dayanarak belirlendiğini ortaya koymuştur (9). Bir genom boyu bağlantı meta-analizinde (GWAS projesi), migren riskini etkileyen 38 genomik lokus tespit edilmiştir (11). Bu meta-analizde, vasküler ve düz kas hücresi bileşenlerinin bulunduğu dokularda ekspresyonu gerçekleşen genlerde migren risk varyantlarının zenginleştiği de belirlenmiştir. Bu bulgu, migrenin genetik temelini, iskemik inme ve koroner kalp hastalığı ile ortak olduğuna işaret eden önceki

nin daha iyi anlaşılmasını sağlayan mekanizma odaklı içgörüler de sunulmuştur. Migrenli 1589 ailenin ele alındığı bir analizde, yüksek poligenik yük migren şiddetinde artış, erken başlangıç yaşı, auralı migren kliniği ve ilaç aşırı kullanım riski ilişkilendirilmiştir (9,12).

Epigenetiğin migren patogenezindeki katkısının değerlendirilmesi de önemlidir. Bir genom boyu bağlantı analizi, migrende DNA metilasyon paternlerini nicelemiş ve birbirinden bağımsız 62 diferansiyel olarak metillenmiş bölge tespit etmiştir (9,13). Ancak, bu çalışmada auralı migren ile aurasız migren arasında ayırım yapılmamıştır. Epigenetiğin migrendeki katkılarına yönelik araştırmalar henüz çok erken bir aşamada olduğundan, daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Genetik çözümleme çalışmaları, migrende biyobelirteçlerin daha iyi anlaşılmasını sağlamış ve auralı migrenle bağlantılı nadir monogenik bozuklukların tespit edilmesine de imkân vermiştir. Bu bozukluklar ailesel hemiplejik migren, subkortikal infarktlar ve lökoensefalopati ile birliktelik gösteren serebral otozomal dominant arteriopati, serebral lökoensefalopati ve sistemik tablolar ile birliktelik gösteren retinal vas-külopati ve ailesel ileri uyku fazı sendromunu içerir (9).

Provokasyon biyobelirteçleri

Migrenin patogenezi çok yönlüdür ve farklı moleküler sinyal yolları arasında karmaşık bir etkileşimi içerir. Migrenin kilit özelliklerinden biri olarak, çeşitli tetikleyici faktörlerin migren ataklarına yol açabildiği ortaya koyulmuştur. Bu özellik, migrene yol açan sinyal yollarının insan provokasyon modelleriyle tespit edilmesi açısından eşsiz bir fırsat sunar. Bu modellerde, insanlarda migreni başlatmak için endojen sinyal molekülleri veya tetikleyici olarak kabul edilen diğer araçlar kullanılır. İnsan provokasyon çalışmalarında önemli bir gözlem olarak, provoke migren ataklarının yalnızca migrenli bireylerde geliştiği, sağlıklı gönüllülerde ise en fazla hafif bir baş ağrısının ortaya çıktığı görülmüştür. Bugüne dek üzerinde çalışılan moleküller arasında; CGRP, PACAP, gliseril trinitrat, silostazol (PDE3 inhibitörü), sildenafil (PDE5 inhibitörü) ve lekromakalimidir (KATP kanal açıcısı) sayılabilir (1,9).

Kan biyobelirteçleri

Migrenin kan biyobelirteçlerine yönelik araştırmalar, son 10 yılda dikkat çekmiştir. Bu ilgi, kan biyobelirteçlerinin migrenin altında yatan moleküler mekanizmaların daha iyi anlaşılmasına katkıda bulunacağı düşüncesiyle ivme kazanmaktadır. Bireysel hastalarda tedavi yanıtının öngörülmesinde ve izlenmesinde kullanılacak kan biyobelirteçlerini belirlemeye yönelik çalışmalar yürütülmüştür. Kan biyobelirteçlerine ilişkin çalışmalarda, migren patogenezinde yer aldığı düşünülen birçok dolaşan sinyal molekülü incelenmiştir. Bugüne dek alınan sonuçlardan özellikle CGRP ve PACAP kan biyobelirteç çalışmaları yakın gelecek için umut vaat etmektedir (1,2,9).

Görüntüleme biyobelirteçleri:

Bugüne dek yapılan çalışmalarda MRI migrenli bireylerdeki yapısal ve fonksiyonel değişimlerin tespiti açısından yararlı bir teknoloji olarak öne çıkmıştır. Fonksiyonel bağlantısallıktaki değişiklikler, migren atağının hem interiktal hem de iktal evrelerinde incelenmiştir. Yapısal görüntüleme çalışmalarında üzerinde durulan beyaz cevher hiperintensiteleri auralı migren için dahi henüz gerçek anlamını ortaya koyamamıştır. Öte yandan kortikal parametrelerdeki (örn. kalınlık, hacim, yüzey alanı) ve beyaz madde yolu bütünlüğündeki farklar özellikle de teknolojik gelişmelerin desteği ile bir ölçüde gelecek vaat etmektedir (9).

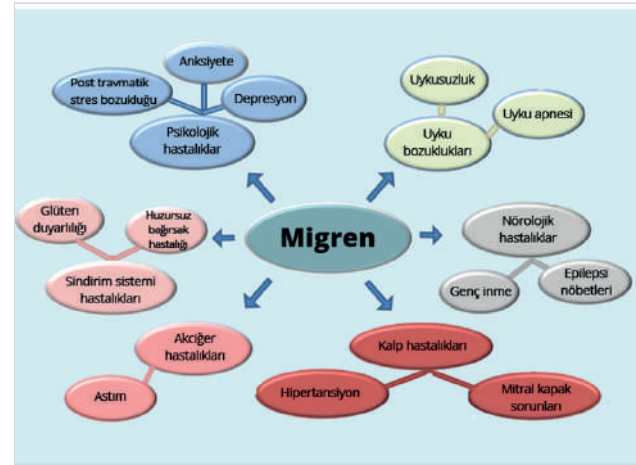
Migrenin fonksiyonel bağlantısallık değişimleri ve ağrı işleme alanlarıyla ve görsel sistemlerle bağlantılı serebral devrelerde uyarılarla indüklenen aktivasyon ile ilişkili olduğu fonksiyonel MRI (fMRI) çalışmalarında ortaya koyulmuştur. Buna ek olarak, pozitron emisyon tomografisi ile MRI'nin birlikte ele alındığı, 2019 yılında yayımlanan bir çalışmada, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında auralı migren hastalarının ağrı işleme alanlarında glial aktivasyon olduğu gösterilmiştir. İnteriktal fonksiyonel bağlantısallık verilerinin, migrenin tanı sınıflaması ve migren atak sıklığının öngörülmesi gibi çeşitli amaçlara yönelik görüntüleme biyomarkerlerinin geliştirilmesindeki kullanım potansiyelini değerlendirmeye başlayan fMRI çalışmalarının sayısı giderek artmaktadır (14,15).

Migren hastalarında toplumdan daha sık görülen komorbid tıbbi durumlar nelerdir ve tanı/tedavi sürecine olan etkisi nasıl değerlendirilir?

GWAS projesi sonuçları migrenin yaklaşık 38 ortak genetik noktadan pek çok tıbbi durumla komorbidite gösterdiğini ve bu durumun migren fenotipindeki geniş yelpazeyi önemli ölçüde aydınlattığını göstermiştir (11).

Migren nasıl tedavi edilir?

İdeal şartlarda, migrenin klinik yönetiminin birinci basamak hekimleri tarafından başlatılması ve devam ettirilmesi, tanı koyulması zor olan veya tedaviye yanıt vermeyen vakaların ise uzmana sevk edilmesi gerekir. Tedavinin dayanağı olan farmakolojik yönetimde ilk ve önlüycü ilaçlar yer alırken, nonfarmakolojik tedaviler ilaç tedavisini tamamlayıcı olarak kullanılır. Hamile kadınlar veya emziren anneler gibi ilaç kullanımından kaçınılması gereken hastalarda önleyici tedavi için nonfarmakolojik tedaviler tek başına da kullanılabilir. Noninvaziv nöromodülatör cihazların, biyodavranışsal terapilerin ve akupunktur gibi bazı uygulamaların faydalı olduğu bazı kanıtlarla ortaya koyulurken, erişkinlerde migren tedavisi için fizik-tedaviyi, kiropraktik manipülasyonu veya yalnızca diyet odaklı yaklaşımları destekleyen neredeyse hiç kanıt bulunmamaktadır. Öte yandan tedavinin ilk ve en önemli aşaması hastanın hastalığını anlaması ve bütüncül bir yaklaşımla yaşam şeklinin düzenlenmesidir (1,16).



Şekil 5. Migrene sıkça eşlik eden ve tanı karmaşasına da yol açabilen tıbbi durumlar

1. Bütüncül yaklaşım, yaşam şeklinin düzenlenmesi

Migren tanısı alan hastanın hastalığı, nedenlerini, olası tetikleyicileri ve tedavi beklentisini anlaması tedavi için temel ve en önemli basamaktır. Bu noktada kür yerine atakları önlemek ve olabildiğince erken müdahale ederek en kısa sürede geçirmek odaklı gerçekçi bir beklenti hem hastayı, hem de hekimleri memnun edecektir. Ağrı günlüğü yardımı ile tetikleyicileri belirlemek, mümkün olan tetikleyicileri uzaklaştırmak, uyku, beslenme, stres yönetimi gibi temel konularda yaşam şeklinde gerekli değişimlere açık olmak tedavi başarısını belirleyen temel faktörlerdir (5,16).

2. Atak tedavisi: "Ne kadar erken o kadar iyi".

Atak tedavisi gerek hastalar gerekse hekimler tarafından en sık uygulanan tedavidir. Tedavinin başlıca amaçları şu şekilde özetlenebilir;

- 2 saat sonra ağrıyı geçirme
- 24 saat boyunca ağrının tekrarlanmamasını sağlama
- 3 atağın 2'sinde etkili olma

Bu amaçlara ulaşmak için tedavinin atak hissedildiğinde başlatılması ve aksi bir durum söz konusu değilse, hastada bulantı olmasa dahi domperidone veya metoclopramid gibi uygun bir ajanla kombine edilmesi önerilmektedir (17). Keza hastanın yaşı, ağrı fenotipi ve komorbid tıbbi durumlar gözeticilerle uygulamanın oral, sublingual, intranasal, subkütan vb gibi en uygun yönteminin hangisi olacağına karar verilmelidir. Bu noktada acil servislerde sıkça uygulanan IM Nonsteroid Antiinflamatuvar ajan ve birlikte sıkça yapılan Benzodiazepin uygulamalarına ait çekingeleride de dikkati çekmek isterim.

3. Profilaksik tedavi: "Ne kadar çok değişken kontrol edilirse o kadar iyi"

Migren hastalarında yaşanan her atak hastaya ve sağlık sistemine ciddi sosyal ve ekonomik kayıplara mal olmaktadır. Bu noktada ideal olan atakları önlemektir. Bu amaçla uygulanan profilaksik tedaviler konusunda gerek ülkemizde ve gerekse tüm dünya-

da ciddi bir bilgi açığı söz konusudur. Nitekim ülkemizden yapılan bir saha çalışmasında önleyici tedavi alan hastaların oranı sadece %4.9 olarak bulunmuştur (4,17).

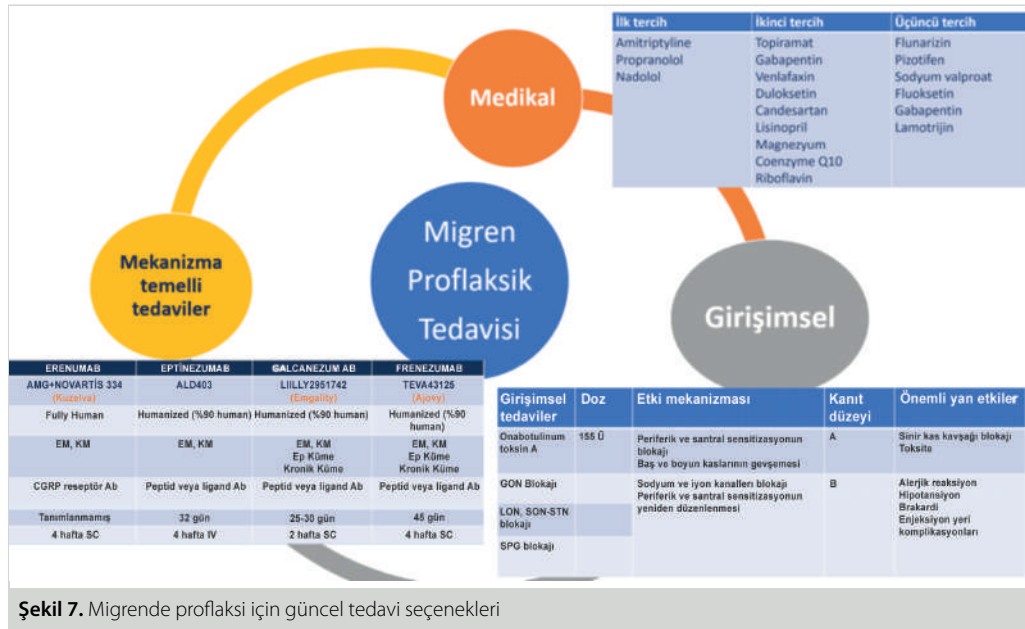


Şekil 6. Migren atak tedavisi için güncel tedavi seçenekleri

Proflaksi endikasyonları şunlardır;

- Yaşam şekli düzenlemesi veya uygun atak tedavisine rağmen hastanın günlük yaşa aktivitelerini olumsuz etkileyen migren atakları
- 4 veya daha sık migren atağı yada 8 yada daha fazla ağrılı gün
- Atak tedavisinin etkisiz olması, güçlük yaratması veya kontrendike olması
- Hemiplejik migren, beyinsapı auralı migren, komplike migren aurası, migrenöz enfarkt gibi riskli migren atakları
- Hasta tercihi (21,22).

Burada hangi ajan ve yöntemin seçileceği hekimin tıbbi deneyimi ve hastayla kuracağı iletişime dayansa da verilecek ilaçların olası yan etkileri ve hastada migren dışındaki tıbbi komorbiditeler bu kararı önemli ölçüde etkiler.



Şekil 7. Migrende profilaksi için güncel tedavi seçenekleri

Tablo 1. Migren atağı için güncel tedavi seçenekleri (17-20)

	Kullanım şekli	Önerilen doz	Tedavi için gerekli olan sayı	EAN tavsiye düzeyi	AAN tavsiye düzeyi	Uyarılar ve kontrendikasyonlar
Analjezikler						
Parasetamol	Oral	1000 mg	12-0	Yüksek	Yüksek	Hepatik hastalık, böbrek yetmezliği
NSAİİ'ler						
Aspirin	Oral	900-1000 mg	8-1	Yüksek	Yüksek	Gastrointestinal kanama, kalp yetmezliği, böbrek yetmezliği
Diklofenak	Oral (çözünür)	50 mg	7-4	Yüksek	Yüksek	Gastrointestinal kanama, kalp yetmezliği, böbrek yetmezliği
İbuprofen	Oral	400 veya 600 mg	400 mg için 7-2, 600 mg için 6-3	Yüksek	Yüksek	Gastrointestinal kanama, kalp yetmezliği
Triptanlar						
Almotriptan	Oral	12.5 mg	5-2	Yüksek	Yüksek	Koroner kalp hastalığı, serebrovasküler hastalık, kontrolsüz hipertansiyon, periferik vasküler hastalık
Eletriptan	Oral	20, 40, veya 80 mg	20 mg için 9-9, 40 mg için 4-0,80 mg için 3-7	Yüksek	Yüksek	
Frovatriptan	Oral	2.5 mg	11-9	Yüksek	Yüksek	
Naratriptan	Oral	2.5 mg	8-2	Yüksek	Yüksek	
Rizatriptan	Oral	10 mg	3-1	Yüksek	Yüksek	
Rizatriptan	Oral (dağılılan)	5 -10mg	5.0	Yüksek	Yüksek	
Sumatriptan	İntranazal	20 mg	4-7	Yüksek	Yüksek	
Sumatriptan	Oral	50 veya 100 mg	50 mg için 6-1, 100 mg için 4-7	Yüksek	Yüksek	
Sumatriptan	Subkutan	6 mg	2-3	Yüksek	Yüksek	
Zolmitriptan	İntranazal	5 mg	4-6	Yüksek	Yüksek	
Zolmitriptan	Oral	2.5 veya 5 mg	2.5 mg için 5-0, 5 mg için 4-8	Yüksek	Yüksek	
Zolmitriptan	Oral (dağılılan)	2.5 mg	5-2 (4-2-6-9)	Yüksek	Yüksek	
Gepantlar						
Rimegepant	Oral (dağılılan)	75 mg	9-4	Derecelendirilmemiştir	Derecelendirilmemiştir	Hipersensitivite reaksiyonları, hepatik bozukluk
Ubrogepant	Oral	50 veya 100 mg	50 mg için 13-3 veya 13-6, 100 mg için 10-7	Derecelendirilmemiştir	Derecelendirilmemiştir	Güçlü CYP3A4 inhibitörleriyle birlikte kullanım
Ditanlar						
Lasmiditan	Oral	50, 100, veya 200 mg	50 mg için 13-7, 100 mg için 7-7 veya 9-9, 200 mg için 5-7 veya 5-9	Derecelendirilmemiştir	Derecelendirilmemiştir	İlaç alımını izleyen 8 saat içerisinde taşıt veya makine kullanımı, P-glikoprotein substratı olan ilaçlarla birlikte kullanım, alkolle veya santral sinir sistemini (MSS) deprese eden diğer ajanlarla birlikte kullanım
Ergot alkaloidler						
Dihidroergotamin	İntranazal	0.5-2 mg	Mevcut değil		Yüksek	Koroner kalp hastalığı, periferik vasküler hastalık, kontrolsüz hipertansiyon
Akut ilaçlar, EAN ve AAN tarafından yayımlanmış olan kılavuzlara uygun olarak seçilmiştir. AAN tarafından değerlendirilmiş olan her ilaca yönelik tavsiye düzeyini belirlemek için gözden geçirilmiş GRADE sistemi kullanılmıştır. AAN=Amerika Nöroloji Akademisi. EAN=Avrupa Nöroloji Akademisi. GRADE=Tavsiye Değerlendirme, Geliştirme ve Ölçme Derecelendirmesi. NSAİİ'ler=non-steroidal antiinflamatuar ilaçlar.						

Tablo 2. Migren profilaksisinde önerilen tedaviler ve açıklamaları (17,23)

	Kullanım şekli	Önerilen doz	EAN tavsiye düzeyi	AAN tavsiye düzeyi	Uyarılar ve kontrendikasyonlar
β-blokerler					
Atenolol	Oral	Günde bir defa 25-100 mg	Derecelendirilmemiştir	Orta	Astım, kalp yetmezliği, Raynaud hastalığı, atriyoventriküler blok, depresyon
Bisoprolol	Oral	Günde bir defa 5-10 mg	Orta	Yetersiz veya çelişkili	Astım, kalp yetmezliği, Raynaud hastalığı, atriyoventriküler blok, depresyon
Metoprolol	Oral	Günde iki defa 50-100 mg veya günde bir defa 200 mg (modifiyesalım)	Yüksek	Yüksek	Astım, kalp yetmezliği, Raynaud hastalığı, atriyoventriküler blok, depresyon
Nadolol	Oral	Günde bir defa 20-160 mg	Derecelendirilmemiştir	Orta	Astım, kalp yetmezliği, Raynaud hastalığı, atriyoventriküler blok, depresyon
Propranolol	Oral	Günde bir ile iki defa 80-160 mg (uzun etkili)	Yüksek	Yüksek	Astım, kalp yetmezliği, Raynaud hastalığı, atriyoventriküler blok, depresyon
Kandesartan	Oral	Günde bir defa 16 mg	Düşük	Düşük	Aliskiren ile birlikte kullanım
Antidepresanlar					
Amitriptilin	Oral	Günde bir defa gece 50-100 mg	Orta	Orta	Altı yaşın altındaki çocuklar, kalp yetmezliği, MAOI'lerle birlikte kullanım, glokom
Antikonvülsanlar					
Sodyum valproat	Oral	Günde bir defa 600-1500 mg	Yüksek	Yüksek	Karaciğer hastalığı, trombositopeni, çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar
Topiramet	Oral	Günde bir defa 50-100 mg	Yüksek	Yüksek	Nefrolitiazis, hamilelik, emzirme, glokom
Diğer ilaç sınıfları					
Flunarizin	Oral	Günde bir defa 5-10 mg	Derecelendirilmemiştir	Yüksek	Parkinson hastalığı, depresyon
Onabotulinum toksin A	Intramusküler	12 haftada bir birden çok alana 155-195 ünite enjeksiyon	Derecelendirilmemiştir	Derecelendirilmemiştir	Hipersensitivite reaksiyonları, enjeksiyon alanında enfeksiyon
CGRP'yi veya reseptörünü hedef alan monoklonal antikolar					
Eptinezumab	İntravenöz	Üç ayda bir defa 100 mg veya 300 mg	Derecelendirilmemiştir	Derecelendirilmemiştir	Hipersensitivite reaksiyonları, koroner kalp hastalığı, serebrovasküler hastalık, enflamatuvar bağırsak hastalığı
Erenumab	Subkutan	Ayda bir defa 70 veya 140 mg	Derecelendirilmemiştir	Derecelendirilmemiştir	Hipersensitivite reaksiyonları, koroner kalp hastalığı, serebrovasküler hastalık, enflamatuvar bağırsak hastalığı
Fremanezumab	Subkutan	Ayda bir defa 225 mg veya üç ayda bir 675 mg	Derecelendirilmemiştir	Derecelendirilmemiştir	Hipersensitivite reaksiyonları, koroner kalp hastalığı, serebrovasküler hastalık, enflamatuvar bağırsak hastalığı
Galkanezumab	Subkutan	Ayda bir defa 120 mg (ilk yükleme dozu 240 mg)	Derecelendirilmemiştir	Derecelendirilmemiştir	Hipersensitivite reaksiyonları, koroner kalp hastalığı, serebrovasküler hastalık, enflamatuvar bağırsak hastalığı
Önleyici ilaçlar EAN ve AAN tarafından yayımlanmış olan kılavuzlara uygun olarak seçilmiştir. Doz tavsiyeleri, Avrupa Başağrısı Federasyonu ile Lifting The Burden kampanyası tarafından geliştirilmiş olan tedavi kılavuzuna dayanarak belirlenmiştir. Doz tavsiyelerinin, ülkeler ve bölgeler arasında farklılık gösterdiğini vurgulamak gerekir; bu nedenle, her tedavi planı yerel uygulama kılavuzlarına uygun şekilde düzenlenmelidir. AAN tarafından değerlendirilmiş olan her ilaca yönelik tavsiye düzeyini belirlemek için gözden geçirilmiş GRADE sistemi kullanılmıştır. AAN=Amerika Nöroloji Akademisi. EAN=Avrupa Nöroloji Akademisi. CGRP=kalsitonin gen ilişkili peptid. GRADE=Tavsiye Değerlendirme, Geliştirme ve Ölçme Derecelendirmesi. MAOI=monoamin oksidaz inhibitörleri.					

Uygulanan profleksik tedavi uygun şekilde aşamalı artırılıp yan etkiler gözetildiği halde ikinci ayın sonunda ataklarda %50 den fazla fayda sağlamadığında kesilir. Ataklar %50'den fazla azaldığı takdirde ise tedavi genellikle 6.aydan aşamalı olarak azaltılarak kesilir. Burada hekim-hasta ilişkisi her zamankinden daha fazla önem taşımaktadır zira kronik migren hastalarının %75'inin zamanından önce önleyici tedaviyi bıraktığı bilinmektedir (16).

Diğer tedavi seçenekleri;

- Oksipital sinir stimülasyonu
- SPG stimülasyonu
- TMS
- Non-invasif vagus sinir stimülasyonu (nVNS)
- Supraorbital sinir stimülasyonu
- Transkranyal direct current stimulation (tDCS) gibi nöromodülasyon uygulamaları için bilimsel kanıtlar giderek güçlenmektedir. Ancak hala yöntem konusunda ciddi bilgi açığı mevcuttur ve kültürel bazda güncellenmiş rehberlere gereksinim vardır (17,24,25).

MİGREN VARYANTLARI (Migrenle İlişkili Epizodik Sendromlar)

Yıllar içinde bildirilen gözlemsel ve klinik çalışmalar başdönmesi, tortikollis, görsel veya sensorimotor bozukluklar, anoreksi, tekrarlayan karın ağrısı, bulantı-kusma, hareket hassasiyeti, uyku veya davranış bozuklukları gibi bir dizi semptomun çocuklarda başağrısı olmaksızın ortaya çıktığı ve bunların ileriki yaşlarda gözlenen tipik migren bulgularına öncülük ettiğine işaret etmiştir (26). Migrenli bireylerde çocuk ve ergenlik döneminde akrabalarından daha sık rastlanan bu belirtiler boylamsal çalışmalarda araştırılmış ve bu durumun tesadüfî bir birliktelikten öte olduğu anlaşıldığında bunlar önceleri "migren eşdeğeri" migren habercisi" gibi isimlerle anılsa da zamanla erişkin ve hatta ileri yaşta benzer vakalar tanımlandığında bu tablolar son sınıflamada "migrenle ilişkili epizodik sendromlar- MERS" olarak isimlendirilmeye başlanmıştır (27). Son dönemde yayınlanan önemli bir rapor çocuk-ergenlerde primer başağrısı sıklığının %70.3, abdominal migren sıklığının 48.9 %, ekstremitte ağrısı sıklığının %43.9 ve hareket hassasiyeti sıklığının %40.5 olduğu bildirilmiştir (28). Üstelik MERS varlığının yalnızca ilerleyen yaşlarda ortaya çıkacak migren açısından belirleyici olmadığı aynı zamanda başağrısı atak sıklığı ve eşlik eden ortalamayı aşan anksiyete ve depresyon sıklığı üzerinde de belirleyici olduğu bildirilmiştir (29).

Burada sözü edilen başlıca MERS tabloları şunlardır (6);

1.6 Migrenle İlişkili Epizodik Sendromlar

1.6.1 Tekrarlayıcı Gastrointestinal Bozukluk

1.6.1.1 Sıklık Kusma Sendromu

1.6.1.2 Abdominal Migren

1.6.2 Benign Paroksizmal Vertigo

1.6.3 Benign Paroksizmal Tortikollis

Ekler kısmında ise

A1.6 Migrenle ilişkilendirilebilecek epizodik sendromlar

A1.6.4 İnfütil kolik

A1.6.5 Çocukluk çağıının alternan hemiplejisi

A1.6.6 Vestibüler migren

ele alınmıştır.



Bu grup bozukluklar, 1.1 Aurasız migren veya 1.2 Auralı migren tanısını da almış olan veya bu bozukluklardan birini geliştirme olasılığı yüksek olan hastalarda görülür. Geçmişte çocukluk çağında ortaya çıktığı bildirilen bu bozukluklar, aslında yetişkinlerde de görülmektedir. Bu hastalarda ilave rahatsızlıklar olarak taşıt tutması epizotları ile uyurgezerlik, uykuda konuşma, uyku terörü ve diş gıcırdatma gibi uyku bozuklukları da görülebilir (27,28).

Vestibüler migren:

Nöroloji ve nörotooloji alanında gördüğü ilgi her geçen gün artsa da hala ana tanı ölçütlerine dahil edilmemiş, klinik özellikleri kadar mekanizması üzerinde de tartışmaların devam ettiği oldukça sık görülen bir migren türüdür. Literatürde migrenle ilişkili vertigo/sersemlik hissi, migrenle ilişkili vestibülopati, migrenöz vertigo gibi pek çok isimle anılmaktadır (6,30).

Tanı kriterleri:

C ve D kriterlerini karşılayan en az beş epizot

B. 1.1 Aurasız migren veya 1.2 Auralı migren görülmesi veya öyküsü

C. Beş dakika ile 72 saat arasında devam eden orta veya şiddetli vestibüler semptomlar

D. Epizotların en az yarısına aşağıda belirtilen üç migrenöz özellikten en az birinin eşlik etmesi:

1. başağrısının aşağıdaki dört özellikten en az ikisini karşılaması:

- tek taraflı yerleşim
- zonklayıcı özellikte
- orta veya ağır şiddetli
- rutin fiziksel aktiviteyle ile artma

2. fotofobi ve fonofobi

3. görsel aura

E. Başka bir ICHD-3 tanısı ile veya başka bir vestibüler bozuklukla daha iyi açıklanamaması.

Burada atıfta bulunulan kriterler Uluslararası Barany Topluluğunun Vestibüler Bozukluklar Sınıflamasında tanımlanan vestibüler semptomlar aşağıdakileri kapsar:

A. spontan vertigo:

1. internal vertigo (hastanın kendisinin hareket ettiğini hissetmesi)

2. eksternal vertigo (hastanın görsel çevrenin döndüğünü veya dalgalandığını hissetmesi)

B. baş pozisyonunun değişmesinin ardından ortaya çıkan pozisyonel vertigo

C. hareket eden kompleks veya geniş bir görsel uyarıyla tetiklenen görsel kaynaklı vertigo

D. baş hareketi sırasında ortaya çıkan baş hareketi ile indüklenen vertigo

E. baş hareketine bağlı bulantı ve sersemlik hissi (sersemlik hissi, mekânsal oryantasyonun bozulması hissiyle karakterizedir; sersemlik hissinin diğer biçimleri şu an için vestibüler migren sınıflamasına dâhil edilmemiştir).

Vestibüler semptomlar günlük aktiviteleri etkilediği, ancak engellemediği hallerde orta, günlük aktivitelerin devam ettirilemediği hallerde ise şiddetli olarak derecelendirilir. Atak süreleri saatler ile günler arasında değişebilir. Atakların baş hareketi veya görsel uyarı sırasında ya da baş pozisyonundaki değişikliklerin ardından tekrarlaması beklenir. Bir diğer özellik migren ataklarının vestibüler uyarıyla tetiklenebilir olmasıdır. Vestibüler migrene, geçici iştme semptomları, bulantı, kusma, halsizlik ve taşıt tutmasına yatkınlık eşlik edebilir. Ancak, bu semptomlar diğer birçok vestibüler bozuklukta da görüldüğü için tanı kriteri olarak tanımlanamamaktadır (28).

Migren aurası veya beyin sapı auralı migren ayırıcı tanısında 5-60 dakikalık zaman kuralı yol göstericidir. Beyin sapı auralı migreni olan hastaların %60'ından fazlasında vertigo bildirilse, ICHD-3 bağlamında bu tanı için görsel, duysal veya disfazik aura semptomlarının yanı sıra en az iki beyin sapı semptomunun görülmesi gerekmektedir. Oysa ki Vestibüler migreni olan hastaların %10'undan azı bu kriterleri karşılar. Çocukluk çağının epizodik bozuklukları arasında yukarıda tanı kriterleri özetlenen Benign paroksizmal vertigo tanısı için uyarı olmaksızın ortaya çıkan ve dakikalar ile saatler sonra spontan bir şekilde geçen beş vertigo epizodu gereklidir. Epizotlar arasında, nörolojik muayene, odyometri, vestibüler fonksiyonlar ve EEG normal olmalıdır. Ataklar sırasında tek taraflı çarpıcı karakterde bir başağrısı görülebilir, ancak bu başağrısı mecburi bir kriter değildir. BPV olgularının vestibüler migren dahil olmak üzere migrenin öncül semptomu olduğu akıld tutulmalıdır (28).

Migrenle ilişkili epizodik sendromlar için olası mekanizma;

Enterik sistem ve santral sinir sistemi aynı embiyolojik kökene dayandıkları için ortaya çıkan patolojilerin birbirini etkiliyor olması aslında şaşırtıcı değildir. Abdominal migrende tetikleyicilere yanıt olarak artmış SSS uyarılabilirliği ve salınan nöropeptidler ve nörotransmitterlerin yol açtığı bir dizi disregülasyon sorumlu tutulur. Bu bilgiler infantil kolik için de bir ölçüde açıklayıcıdır. Bu noktada kolik ataklarında barsaklarda perivasküler sinir terminallerinde gelişen olayların migren atağı sırasında beyinde gelişen olaylarla benzerliği dikkat çekicidir. Bu noktada CGRP gibi moleküllerin olası rolü her geçen gün daha fazla dikkati çekmektedir. Sıklık kusma sendromunda ilaveten genetik olarak yatkın kişilerde beyin-barsak aksını etkileyen bozulmuş nöroendokrin yollar sorumlu tutulmaktadır. Keza Ailevi Hemiplejik Migren olgularında önemi bilinen CACNA1A ve PRRT2 genlerinde saptanan mutasyonlar BPT ve BPV olgularında da bildirilmiştir. Serebellar kortekste CACNA1A'nın aniden ekspresyonu nedeniyle oluşan geçişsel vasküler bozukluklara bağlı olarak temporal kortekste oluşan aktivasyon BPT ve vestibüler nükleusların aktivasyonu ile BPV ile ilişkilendirilir (29).

Migrenle ilişkili epizodik sendromların tedavisi;

Bu tablolar için özgün bir tedavi modalitesi raporlanmamıştır. Çoğu benign olan bu tablolarda asıl nokta tanı koymak ve aileyi doğru şekilde bilgilendirmektir. Aksi halde bu çocuklar ve aileleri uygun olmayan tıbbi müdahaleler için doğal hedef durumuna düşebilirler. Burada tetikleyicilerden uzaklaştırmak, yaşam biçimi

mini düzenlemek ve olası ataklarda semptomatik tedavi esas olsa da sık atak geçiren olgularda migren için onaylanmış profllaksi ajanları (özellikle flunarizin veya topirammat) sıklıkla olumlu sonuç verir (29).

KAYNAKLAR

1. Ashina M. Migraine. *N Engl J Med* 2020;383:1866-76.
2. Vos T, Abajobir AA, Abate KH, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2017;390:1211-59.
3. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020 Oct 17;396(10258):1204-1222. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30925-9. Erratum in: *Lancet*. 2020 Nov 14;396(10262):1562. PMID: 33069326; PMCID: PMC7567026.
4. Ertaş M, Baykan B, Orhan EK, Zarifoglu M, Karli N, Saip S, Onal AE, Siva A. One-year prevalence and the impact of migraine and tension-type headache in Turkey: a nationwide home-based study in adults. *J Headache Pain* 2012;13:147-157.
5. Özge A, Domaç F, Uludüz D, et al. Türkiye Migren Raporu. Küresel Migren ve Ağrı Derneği Yayınları. https://migraine-pain.org/wp-content/uploads/2021/08/TURKIYE-MIGREN-RAPORU-2021-V2-PP-LILLY-TR-0628_.pdf
6. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The international classification of headache disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 2018;38:1-211. Türkçe Çeviri Komisyonu; Özge A, Mayda Domaç F, Baykan B, Uğurlu Uludüz D, Bolay Belen H. Nobel Tıp Kitabevleri. 2021. <https://migraine-pain.org/wp-content/uploads/2021/08/Bas%CC%A7ag%CC%86risi-Bozukluklari-nin-Uluslararası-Siniflamasi.pdf>
7. Ashina M, Katsarava Z, Do TP, Buse DC, Pozo-Rosich P, Özge A, Krymchantowski AV, Lebedeva ER, Ravishankar K, Yu S, Sacco S, Ashina S, Younis S, Steiner TJ, Lipton RB. Migraine: epidemiology and systems of care. *Lancet*. 2021 Apr 17;397(10283):1485-1495. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32160-7. Epub 2021 Mar 25. PMID: 33773613.
8. Ashina M, Hansen JM, Do TP, Melo-Carrillo A, Burstein R, Moskowitz MA. Migraine and the trigeminovascular system-40 years and counting. *Lancet Neurol* 2019; 18: 795-804.
9. Ashina M, Terwindt GM, Al-Karagholi MA, de Boer I, Lee MJ, Hay DL, Schulte LH, Hadjikhani N, Sinclair AJ, Ashina H, Schwedt TJ, Goatsby PJ. Migraine: disease characterisation, biomarkers, and precision medicine. *Lancet*. 2021 Apr 17;397(10283):1496-1504. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32162-0. Epub 2021 Mar 25. PMID: 33773610.
10. Schytz HW, Amin FM, Jensen RH, Carlsen L, Maarbjerg S, Lund N, Aegidius K, Thomsen LL, Bach FW, Beier D, Johansen H, Hansen JM, Kasch H, Munksgaard SB, Poulsen L, Sørensen PS, Schmidt-Hansen PT, Cvetkovic VV, Ashina M, Bendtsen L. Reference programme: diagnosis and treatment of headache disorders and facial pain. Danish Headache Society, 3rd edition, 2020. *J Headache Pain*. 2021 Apr 8;22(1):22. doi: 10.1186/s10194-021-01228-4. PMID: 33832438; PMCID: PMC8034101.
11. Gormley P, Anttila V, Winsvold BS, et al. Meta-analysis of 375,000 individuals identifies 38 susceptibility loci for migraine. *Nat Genet* 2016; 48: 856-66.
12. Gormley P, Kurki MI, Hiekkala ME, et al. Common variant burden contributes to the familial aggregation of migraine in 1589 families. *Neuron* 2018; 98: 743-53.e4
13. Gerring ZF, McRae AF, Montgomery GW, Nyholt DR. Genome-wide DNA methylation profiling in whole blood reveals epigenetic signatures associated with migraine. *BMC Genomics* 2018; 19: 69.
14. Schwedt TJ, Chong CD, Wu T, Gaw N, Fu Y, Li J. Accurate classification of chronic migraine via brain magnetic resonance imaging. *Headache* 2015; 55: 762-77.
15. Lee MJ, Park BY, Cho S, Park H, Kim ST, Chung CS. Dynamic functional connectivity of the migraine brain: a resting-state functional

- magnetic resonance imaging study. *Pain* 2019; 160: 2776-86.
16. Atalar AÇ, Baykan B ve ark. Migrenin Yüku ile Yaşamak: "My Migraine Voice" Anketinin Türkiye Sonuçlarının Analizi. *Arch Neuropsychiatry* 2019. <https://doi.org/10.29399/npa.24780>.
 17. Ashina M, Buse DC, Ashina H, Pozo-Rosich P, Peres MFP, Lee MJ, Terwindt GM, Halker Singh R, Tassorelli C, Do TP, Mitsikostas DD, Dodick DW. Migraine: integrated approaches to clinical management and emerging treatments. *Lancet*. 2021 Apr 17;397(10283):1505-1518. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32342-4. Epub 2021 Mar 25. PMID: 33773612.
 18. Marmura MJ, Silberstein SD, Schwedt TJ. The acute treatment of migraine in adults: the American Headache Society evidence assessment of migraine pharmacotherapies. *Headache* 2015; 55: 3-20
 19. Diener H-C, Tassorelli C, Dodick DW, et al. Guidelines of the International Headache Society for controlled trials of acute treatment of migraine attacks in adults: fourth edition. *Cephalalgia* 2019; 39: 687-710.
 20. Evers S, et al. EFNS guideline on the drug treatment of migraine--revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2009;16:968-981
 21. Till Sprenger, M. Viana, C. Tassorelli; Current Prophylactic Medications for Migraine and Their Potential Mechanisms of Action. *Neurotherapeutics* (2018) 15:313-323 <https://doi.org/10.1007/s13311-018-0621-8>
 22. AHS The American Headache Society Position Statement On Integrating New Migraine Treatments Into Clinical Practice. *Headache* 2019;59:1-18.
 23. Steiner TJ, Jensen R, Katsarava Z, et al. Aids to management of headache disorders in primary care (2nd edition). *J Headache Pain* 2019; 20: 57.
 24. Diener HC. et al. Treatment of migraine attacks and prevention of migraine: Guidelines by the German Migraine and Headache Society and the German Society of Neurology. *Clinical & Translational Neuroscience* January-June 2019: 1-40.
 25. Diener HC, Ashina M, Durand-Zaleski I, Kurth T, Lantéri-Minet M, Lipton RB, Ollendorf DA, Pozo-Rosich P, Tassorelli C, Terwindt G. Health technology assessment for the acute and preventive treatment of migraine: A position statement of the International Headache Society. *Cephalalgia*. 2021 Mar;41(3):279-293. doi: 10.1177/0333102421989247. Epub 2021 Jan 20. PMID: 33472427; PMCID: PMC7961634.
 26. Spiri D, Rinaldi, V.E. & Titomanlio, L. Pediatric migraine and episodic syndromes that may be associated with migraine. *Ital J Pediatr* 40, 92 (2014). <https://doi.org/10.1186/s13052-014-0092-4>
 27. Tarantino S, Capuano A, Torriero R, et al. Migraine equivalents as part of migraine syndrome in childhood. *Pediatr Neurol* 2014;51(5):645-649
 28. Tarantino S, De Ranieri, C., Dionisi, C. et al. Migraine equivalents and related symptoms, psychological profile and headache features: which relationship?. *J Headache Pain* 16, 54 (2015). <https://doi.org/10.1186/s10194-015-0536-2>
 29. Gelfand AA. Episodic Syndromes that may be associated with migraine: a.k.a. "the childhood periodic syndromes". *Headache*. 2015; 55(10): 1358-1364. doi:10.1111/head.12624.
 30. Akdal G, Ozge A, Ergör G. The prevalence of vestibular symptoms in migraine or tension-type headache. *J Vestib Res*. 2013 Jan 1;23(2):101-6. doi: 10.3233/VES-130477. PMID: 23788138.



Diğer Başağrıları

Doç. Dr. Eylem Özyayın Göksu

A. PRİMER BAŞAĞRILARI

1. Migren
2. Gerilim tipi başağrısı
3. Trigeminal otonomik başağrıları
4. Diğer primer başağrısı sendromları

B. SEKONDER BAŞAĞRILARI

1. Baş ve/veya boyun travmasına bağlı başağrısı
2. Kranial veya servikal damarsal bozukluklara bağlı başağrısı
3. Damarsal olmayan intrakranial bozukluklara bağlı başağrısı
4. Madde kullanımı veya kesilmesine bağlı başağrısı
5. Enfeksiyona bağlı başağrısı
6. Homeostaz bozukluğuna bağlı başağrısı
7. Kranium, boyun, gözler, kulaklar, burun, sinüsler, ağız ya da diğer yüz veya kranial yapıların bozukluklarına bağlı başağrısı ya da yüz ağrısı
8. Psikiyatrik bozukluklara bağlı başağrısı

C. AĞRILI KRANİYAL NÖROPATİLER, DİĞER YÜZ AĞRILARI VE DİĞER BAŞAĞRILARI

1. Ağrılı kranial nöropatiler ve diğer yüz ağrıları
2. Diğer başağrısı bozuklukları (sınıflandırılmayan) (1)

2. GERİLİM TİPİ BAŞAĞRISI

Gerilim tipi baş ağrısı (GTBA), az sayıda semptomun eşlik ettiği hafif ile orta şiddette baş ağrısı atakları ile karakterize nörolojik bir hastalıktır. Primer başağrıları içinde en sık gözlenen başağrısı olmasına karşın hekime başvuru sıralamasında migrenden sonra gelmektedir (2).

Yetişkinlerde GTBA'nın yaşam boyu ortalama prevalansı %46'dır (2). Prevalans her iki cinsiyette de 40-49 yaşlarında zirve yapar. Kadın erkek oranı yaklaşık 5:4'tür ve başağrıları daha kronik hale geldikçe artar (3). Epizodik GTBA'nın prevalansı eğitim düzeyi ile birlikte artmaktadır. Kronik GTBA daha az yaygındır, genel nüfusun yaklaşık %3'ünü etkiler (2).

Baş ağrısı genellikle bilateral yerleşimli, sıkıştırıcı basıcı özelliktedir. Dakikalar veya haftalar sürebilir. Çoğunlukla orta şiddeti geçmez ve günlük fiziksel aktiviteleri etkilemez. Hastalar ağrının yerini başının etrafındaki bant' şeklinde gösterebilir (2,4,5).

GTBA'nın altında yatan neden belirsizdir. Patofizyolojik mekanizmalar açık değildir (4).

Tanı öykü ve muayeneye dayanır. Bir hasta GTBA kriterlerini karşılıyorsa ve nörolojik muayenesi normal ise, daha ileri tanı testlerine genellikle ihtiyaç duyulmaz. Perikranial kasların manuel palpasyonu hastalarda değerli ancak yeterince kullanılmayan bir fizik muayene tekniğidir. Palpasyonda perikranial kas hassasiyeti GTBA'da en sık görülen anormal bulgudur, ancak yokluğu GTBA'nı ekarte etmez (2,5).

Uluslararası baş ağrısı sınıflamasına göre:

- 30 dakikadan-7 güne kadar sürebilen
- Baş ağrısı özellikleri aşağıda belirtilen özelliklerden en az ikisine sahip olan

- Bilateral yerleşim
- Sıkıştırıcı/ baskılayıcı tarzda (zonklayıcı olmayan)
- Hafif veya orta şiddetli
- Yürüme ya da merdiven çıkma gibi günlük fiziksel aktivitelerle şiddetlenmeyen
- Eşlik eden semptomlardan aşağıda belirtilenlerden her ikisinin bulunması
 - Bulantı veya kusmanın olmaması
 - Fotofobi ya da fonofobiden sadece birinin olması
- Baş ağrısının başka bir bozukluğa bağlanmaması

Kriterleri karşılanıyorsa GTBA olarak tanımlanmaktadır (1).

Eğer baş ağrısı ayda bir günden seyrek (yılda 12 den az) ise seyrek epizodik, en az üç aydan beri ayda bir günden fazla veya daha sık ancak 15 günden az ortaya çıkıyorsa (yılda 12 gün veya daha fazla ve yılda 180 günden az) sık epizodik, en az üç aydan beri ayda ortalama 15 gün veya daha sık ortaya çıkıyorsa (yılda 180 gün veya daha fazla) kronik GTBA olarak tanımlanmaktadır. Bu gruplar hastada var olan perikranial hassasiyetin varlığına göre de alt gruplara ayrılmıştır (1)

Tedavi:

GTBA'nın tedavisi farmakolojik ve farmakolojik olmayan tedaviler şeklinde uygulanabilir. Seyrek epizodik GTBA hastalarının çoğu, doktora genellikle başvurmaz ve genellikle reçetesiz satılan analjezikleri alır. Sık epizodik GTBA olan hastalar için, basit analjezikler ve nonsteroidal antiinflatuar ilaçlar (NSAI) akut tedavide kullanılabilir. Ancak aşırı kullanımından kaçınılmalıdır (6).

Eğer GTBA

- Haftada 2 günden daha sık ortaya çıkıyorsa
- Baş ağrısı süresi 4 saatten uzunsa
- Günlük yaşam aktivitelerinde kısıtlılığa yol açıyorsa
- Atak tedavisinde kullanılan analjeziklerin aşırı kullanımı mevcut ise
- Atakta kullanılan ilaçlara duyarlılık veya kontrendikasyon mevcut ise

Proflaktik tedaviye geçilmelidir (7).

Proflaktik tedavide trisiklik antidepressan olan amitriptilin en etkili ilaçtır. Diğer antidepressanların (SSRI'lar ve tetrasiklin gibi) çok yararlı olmadığı bulunmuştur. Kas gevşeticilerin rolü tartışmalıdır. Tizanidin gibi merkezi etkili kas gevşeticiler bir miktar fayda sağlayabilir ancak rutin olarak önerilmemektedir. Farmakolojik olmayan yöntemler, fizik tedavi ve psikolojik tedaviyi içerir. Bu tedaviler farmakoterapiye ek olarak denenmelidir (6,8).

3. TRİGEMİNAL OTONOMİK BAŞAĞRILARI

3.1. Küme baş ağrısı

3.2. Paroksizmal hemikraniya

3.3. Konjonktival kanlanma ve yaşarmalı kısa süreli tek taraflı nöraljiform baş ağrısı

3.4. Hemikrania kontünua

3.5. Olası trigeminal otonomik sefaljiler (1)

3.1 KÜME BAŞAĞRISI

Küme tipi başağrısı (KBA), Trigeminal otonomik başağrıları içinde en sık gözlenen başağrısıdır. İnsanlarda en şiddetli ve güçten düşürücü ağrı sendromlarından biri olarak kabul edilir. Ağrının şiddeti ona "intihar baş ağrısı" takma adını kazandırmıştır. Ağrı; Paroksizmal, sürekli tek taraflı, göz çevresinde lokalize şiddetli bir başağrısı olarak tanımlanmaktadır (9).

Genel popülasyonda yaklaşık %0,1'lik bir prevalansı olan bu baş ağrısı, şu anda kadınlarda artmakla birlikte, erkeklerde kadınlara göre 3:1 oranında daha sık görülmektedir. Hastalığın tipik başlangıç yaşı 20-40 yaş civarındadır; yine de, hemen hemen her yaşta ortaya çıkabilir (9).

Ağrı; yüksek yoğunlukta ve derin, yanıcı zonklayıcı karakterde, orbital ve periorbital bölgede, tek taraflı ataklar şeklinde gelir. Göz çevresinde veya arkasında maksimum düzeydedir ve aynı taraf şakak, çene, üst dişler ve boyuna yayılabilir. Ağrı ile aynı tarafta bir veya daha fazla pitoz, miyozis, konjonktival hiperemi, burun tıkanıklığı, burun akıntısı, Horner sendromu gibi otonomik semptom ve belirti eşlik eder. Karakteristik olarak bu hastaların %80-90'ında ajitasyon, huzursuzluk, sürekli hareket etme isteği gözlenir. Huzursuzluk bu hastalar için oldukça spesifik bir parametredir ve otonom özelliklerin yokluğunda tanı için gereklidir. Ataklar 15 ila 180 dakika arasında sürer, semptomatik evrelerdeki paroksizmlerin sıklığı ise 2 günde bir atak ile günde 8 kez arasında değişir. Aktif bir küme döngüsü sırasında, akut baş ağrıları alkol, nitroglicerinin, keskin kokular ve gündüz uyuklamaları tarafından tetiklenebilir. (9-11).

KBA'nın fizyopatolojisi tam olarak tespit edilememiştir. Trigeminal sinir ve kraniofasial parasempatik sinir lifi aktivasyonunun sırasıyla ağrıyı ve otonomik kraniofasial fenomeni provoke ettiği düşünülmekle birlikte hipotalamik yollarında etkisi olabileceği düşünülmektedir (9).

Uluslararası başağrısı sınıflamasına göre KBA aşağıdaki kriterlere göre tanımlanır.

- A. B-D kriterlerini karşılayan en az 5 atak
- B. Şiddetli- çok şiddetli unilateral orbital, supraorbital ve/veya temporal 15-180 dk süren ağrı
- C. Aşağıdakilerden biri ya da ikisi başağrısına eşlik eder:
 1. Konjonktival hiperemi ve/veya lakrimasyon
 2. Nazal konjesyon ve/veya rinore
 3. Göz kapağı ödemi
 4. Alın ve yüz yarısında terleme
 5. Miyozis ve/veya pitozis
 6. Huzursuzluk veya ajitasyon
- D. Aktif dönemde zamanın yarısından çoğunda atak sıklığı: gün aşırı 1 atak-8 atak/gün
- E. Başağrısının başka bir bozukluğa bağlanmaması (1)

KBA epizodik ve kronik olmak üzere iki gruba ayrılır. Hastaların %85-90'ında ataklar haftalar veya aylar süren bir dizi günlük atak olarak ortaya çıkar ve bunu aylar veya yıllar boyunca tam bir remisyona takip ettiği epizodik form gözlenir. Hastaların yaklaşık %25'i yaşamları boyunca yalnızca tek bir epizod yaşar. 12 ay içinde atak geçmez ise ki bu KBA olan hastaların %10-15'inde görülür, hastalık kronik KBA olarak sınıflandırılır (12,13).

- Geç başlangıç,
- Sporadik atakların varlığı,
- Kümelenme periyotlarının sıklığında artma
- Remisyon dönemleri arasındaki sürenin kısa olması kronikleşme riskini arttırmaktadır

KBA'nın teşhisi klinik kriterlere dayanır, ancak etyolojide %3-5 ikincil nedenler yer almaktadır. İkincil nedenleri ekarte etmek için bir nörogörüntüleme çalışması önerilir (9,14,15).

Tedavi:

Atak tedavisi:

Oksijen tedavisi: maske ile, dik pozisyonda, 15 dk boyunca en az 12 L/dk'lık bir akışla saf (%100) oksijenin solunması akut KBA ataklarında etkilidir. Oksijen kullanımı için bilinen herhangi bir kontrendikasyon yoktur. Güvenlidir ve yan etkisi yoktur.

Tüm küme baş ağrısı hastalarının %70'inden fazlası bu tedaviye 30 dakika içinde önemli bir ağrı azalması ile yanıt verir.

5 HT1B/D agonistleri:

Sumatriptan: Subkutan uygulama ile (4 veya 6 mg) tüm KBA hastalarının yaklaşık %75'inde etkili olduğu gösterilmiştir. Kontrendikasyonlar kardiyovasküler bozukluklar ve tedavi edilmemiş arteriyel hipertansiyondur. En rahatsız edici yan etkiler göğüs ağrısı ve distal parestezidir.

Zolmitriptan: 5 mg burun spreyin de etkili olduğu gösterilmiştir

Profiltik tedavi:

Hem epizodik hem de kronik KBA'nın yönetiminde temel dayanak noktasıdır. Tedavinin birincil amacı, küme ataklarını kısaltmak, nöbetler sırasında atak sayısını azaltmak ve küme döneminin beklenen tüm süresi boyunca hastayı ataksız tutmaktır. Küme atakları durduktan sonra, önceki küme dönemlerinin süresinin en az yarısı kadar bir süre profilaksiye devam edilmesi önerilir, ancak daha kısa sürelerde azaltma da yapılabilir. ≥ 3 ay süren uzun süreli küme durumunda, profilaksinin en az aynı süre boyunca sürdürülmesi gerekebilir.

Birinci basamak ilaçlar:

Verapamil: Bir kalsiyum kanal blokörü olan Verapamil, hem epizodik hem de kronik KBA profilaksisi için ilk seçenek olarak kabul edilir. Optimal bir dozaj için kanıt olmamasına rağmen, KH profilaksisi için tipik olarak günlük 240-960 mg verapamil dozu kullanılır ve günlük doz üç uygulamaya bölünür. Verapamil tedavisine başlamadan önce bir temel elektrokardiyogram (EKG) zorunludur ve atriyoventriküler iletimi izlemek için her doz artışında tekrarlanmalıdır. Günde üç kez 80 mg veya 120 mg ile başlamak ve ardından dozu her hafta 80 mg artırarak günde 480 mg'a çıkarmak uygun olabilir. Bununla birlikte, verapamil genellikle iyi tolere edilir ve sumatriptan, ergotamin, kortikosteroidler ve ilaç etkileşimleri hakkında daha az endişe olan diğer önleyici maddeler ve ardından diğer profiltik tedavi (örn., lityum karbonat) ile birlikte uygulanabilir. Ancak yaşlılarda lityum ve verapamil çok dikkatli bir şekilde birlikte uygulanmalıdır. Verapamil'in tam etkililiği, epizodik KBA'da 240-360 mg/gün dozlarında 1-3 hafta içinde beklenebilirken, kronik KBA hastalarının bir yanıt göstermesi için daha yüksek dozlara ve 4-5 haftaya kadar ihtiyacı olabilir. Verapamil uygulamasının ilk 2 haftasında, bazı klinisyenler geçici tedavisi olarak kortikosteroidleri de uygular.

İkinci basamak ilaçlar:

Lityum: Lityum, dar terapötik penceresi, tedavi sırasında peyriodik kan testi izleme ihtiyacı, sık görülen advers olaylar (AE'ler) ve çeşitli ilaç etkileşimleri nedeniyle KBA'nın idame profilaksisi için ikinci basamak tedavi olarak kabul edilir. Yarar elde etmek için yaygın doz günde 900 mg'dır (600-1200 mg), genellikle 0.4-0.8 mEq/L lityum serum seviyelerine karşılık gelir. İlaç, hastanın hem yaşı hem de atak şiddeti göz önünde bulundurularak, genellikle tek doz 300 mg yatmadan başlanmalı ve 3-4 gün sonra artırılmalı-

lıdır. Temel tiroid, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri ile elektrolitler lityuma başlamadan önce yapılmalı ve sonrasında düzenli olarak izlenmelidir. Uzun süreli kullanım hipotiroidizmi, polimorfonükleer lökositozu ve diyabet insipidus nedeniyle poliüriye yol açan böbrek fonksiyon bozukluğunu indükleyebilir. Beraberinde NSAİİ, diüretikler ve karbamazepin kullanımı kontrendikedir.

Metiserjid: bir ergotamin alkaloid türevidir. Genellikle 1 mg/gün'den başlayarak 4-8 mg günlük dozda ve daha sonra 3-5 günde bir 1 mg artırılarak maksimum 12 mg/gün'e kadar uygulanır. Uzun süreli tedavinin retroperitoneal, pulmoner, pleval ve kardiyak fibroze neden olduğu bildirildiğinden, kısa süreli kısa küme dönemleri (4 aydan az) olan hastalarda endikedir. Yan etkileri nedeni ile daha az tercih edilmektedir.

Topiramamat: Topiramamat, KBA profilaksisi için ikinci basamak tedavi olarak kabul edilir. 50 ila 200 mg/gün arasında değişen dozlarda topiramatin hastaların %70'inde etkili olduğunu göstermiş olsa da bazı yazarlar, topiramatin yalnızca daha yüksek günlük dozlarda (>100-150 mg/gün) veya verapamil ve/veya lityum ile kombinasyon halinde etkili olduğunu düşünmektedir. Önerilen başlangıç dozu 25 mg'dır ve yan etkileri en aza indirmek, günde en az 100 mg'a ulaşmak için her hafta 25 mg yavaş yavaş artırılmalıdır. Tekrarlayan taş riskini arttırabileceğinden böbrek taşı öyküsü olanlarda kontrendikedir.

Üçüncü basamak ilaçlar:

Ergotamin tartrate: her ne kadar KBA profilaksisinde etkili bulunsa da vazokonstriktif özellikler, değişken gastrointestinal absorpsiyon ve ergotizm ile ilişkili yan etkileri nedeni ile kullanımı sınırlıdır. Kısa süreli kullanımlarda tercih edilir.

Valproik asid: hem epizodik hem de kronik KBA da kullanılır. Klinik deneyim, valproik asidin KBA'da genellikle etkisiz olduğu, ancak tek başına veya ergotlar ve muhtemelen lityum ile kombinasyon halinde günde 500 ila 2000 mg arasında değişen dozlarda üçüncü seçenek ilaç olarak denenebileceği yönündedir.

Melatonin: Doğal bir uyku hormonudur. Bununla birlikte melatonin, diğer küme ilaçları ile birlikte 10 mg'lık bir başlangıç dozunda, hızlı bir şekilde 25 mg'a titre edilerek ve akşam geç saatlerde uyumadan önce ek tedavi olarak verilebilir.

Geçiş tedavileri:

Bu tedaviler genellikle profilaktik tedavi etkinliği başlayana kadar başlangıçta KBA profilaktik tedavisi ile birlikte uygulanır. Geçiş tedavileri, esas olarak, nispeten yüksek atak sıklığı (>2 atak/gün) olan epizodik KBA hastalarında endikedir. Bu yaklaşım, ağrıyı önlemek ve engelliliği azaltmak için KBA ataklarını hızlı bir şekilde durdurmayı ve ayrıca akut ilaç kullanımını azaltmayı amaçlar. Bu arada profilaktik ilaç dozu, terapötik aralığa kadar kademeli olarak artırılabilir. Geçiş tedavileri genellikle profilaktik ilaç titrasyonu ve küme dönemi şiddetine bağlı olarak 1-3 hafta kullanılmaktadır.

Kortikosteroidler: Prednizolon, prednizon ve deksametazon gibi kortikosteroidler hızlı etkili ilaçlardır ve en etkili geçiş tedavisi olarak kabul edilir. Verapamil veya lityum gibi nonsteroid profilaktik bir tedavi başlatılmadıkça, geçiş steroid tedavisi azaltılıp durdurulduğunda KBA'nın nüksetmesi çok olasıdır. 15-18 gün süren bir steroid tedavisi, profilaktik ilacın dozunu beklenen terapötik doza yükseltmek için zaman sağlar. Oral prednizon veya prednizonun yaygın dozu, 5-7 gün boyunca günde bir kez verilen 60-100 mg'dır; doz daha sonra 2-3 günde bir 10 mg azaltılarak sıfıra düşürülmelidir. İntravenöz kortikosteroidler (metilprednizolon i.v. 500 mg) da etkili olabilir

Ergotamin preparatları: özellikle atak saatleri belli olan hastalarda Ergotamin tartrat (bölünmüş dozlarda 3-4 mg/gün) 2-3 hafta süreyle uygulanabilir

Oksipital sinir blokajı: kortikosteroidli veya kortikostereoidsiz lokal anestetikle oksipital sinir blokajı uygulaması geçiş tedavisinde streoidlere alternatif olarak uygulanabilir. Yapılan çalışmalarda blokaj uygulanan hastaların yarısından fazlasında yanıt alındığı bu sürenin ortalama 3 hafta olduğu gösterilmiştir (16-19).

3.2 PAROKSİSMAL HEMİKRAMİA

Paroksizmal hemikrania (PH), tahmini prevalansı 1/50.000 olan kısa ve sık ağrılarla karakterize nadir bir hastalıktır. Kadın erkek oranı 2:1 dir. Tipik başlangıç yaşı 30-40 yaş civarındadır, ancak PH herhangi bir zamanda da başlayabilir (9).

Tek taraflı, kısa, dayanılmaz zonklayıcı, saplayıcı keskin veya oyucu bir baş ağrısı ve eşlik eden aynı taraf otonomik bulgular ile karakterizedir. Atak süresi 2-30 dakikadır. Atak sıklığı günde 1 kereden 50 ye kadar değişebilir (ortalama 10-15/gün). Maksimal ağrı en sık oküler, temporal, maksiller veya alın bölgelerindedir. En yaygın otonomik semptomlar gözyaşı, gözde kızarma ve burun tıkanıklığıdır (20,21).

Ataklar spontan olarak gelmesine rağmen yaklaşık %10'u, başın bükülmesi veya döndürülmesiyle mekanik olarak indüklenir (10).

İndometazin tedavisine yanıt bu başağrıları için tipiktir ve tanı kriterlerinde yer alır.

Uluslararası başağrısı sınıflamasına göre;

- A. B-E kriterlerini karşılayan en az 20 atak
- B. Tek taraflı orbital, supraorbital ya da temporal bölgede 2-30dk süren şiddetli ağrı atakları
- C. Başağrılarına aşağıdakilerden en az biri eşlik etmeli
 1. Başağrısı ile aynı tarafta aşağıdaki semptomlardan en az biri
 - Konjunktivada kızarıklık ve/veya gözde yaşarma
 - Burun tıkanıklığı ve/veya akıntısı
 - Göz kapağı ödemi
 - Alın ve yüzde terleme
 - Ptozis ve/veya myozis
 2. Ajitasyon veya huzursuzluk hissi
- D. Ağrılı dönemin yarısından fazlasında atak sıklığı günde 5 ve üzerindedir ancak daha az sıklıkta dönemler olabilir
- E. İndometazinin terapötik dozlarına tam yanıtılık
- F. Başağrısının başka bir bozukluğa bağlanmaması (1)

Remisyon döneminin olup olmamasına göre epizodik ve kronik formlara ayrılır. Epizodik PH'da bir hafta- bir yıl arasında süren atak dönemleri ve bunları takiben en az üç ay süren remisyon dönemleri görülürken, kronik PH de remisyon dönemi yoktur veya süresi üç aydan kısadır. Kronik PH ile karşılaştırıldığında epizodik PH nadirdir. Epizodik formda kadın erkek cinsiyeti eşit iken kronik form kadınlarda daha fazla gözlenir. Genel olarak, bir kadın küme baş ağrısının özellikleriyle, özellikle kronik alt tiptyle başvurduğunda, PH şiddetle düşünülmelidir (9).

Akut atak tedavisi:

Sumatriptan ve oksijen inhalasyonunun denendiği vakalar mevcuttur.

Profilaktik tedavi:

Tedavi gecikmesi, özellikle kronik formlarda, hastaların yaşam kalitesini önemli ölçüde düşürür, çünkü ağrı genellikle şid-

detlidir ve oldukça engelleyicidir.

Indometazin: İlk tercih edilen ilaçtır. 3X25 mg ile başlanır ya-vaşça doz artırılır max doz 300 mg/gündür.

Indometazinin kullanılmadığı ya da etkisiz olduğu durumlarda verapamil, karbamazepin, topiramet ve amitriptilin denenene olgu bildirimleri mevcuttur.

Melatonin: tedavide indometazine eklenmesi daha düşük doz kullanılmasını sağlayabilir (22,23).

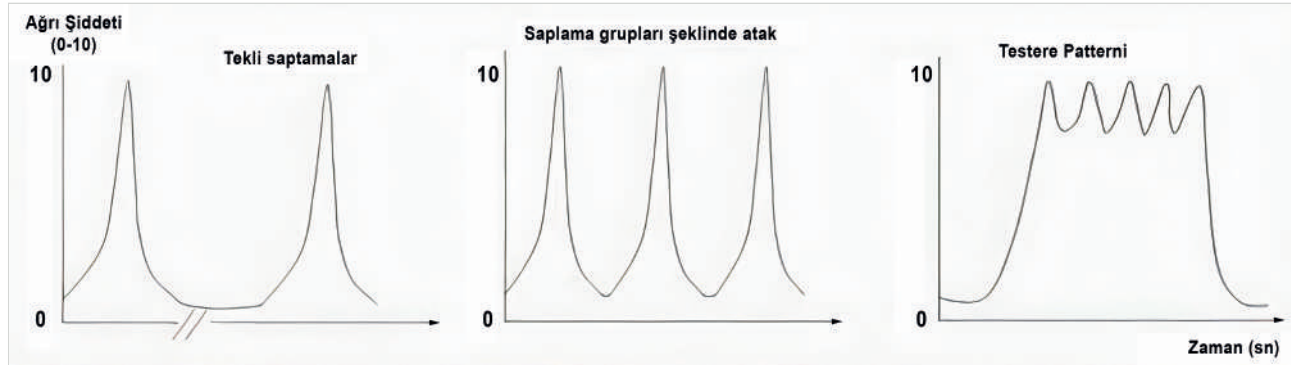
3.3 SUNCT SENDROMU VE SUNA

Konjunktival kızarıklık ve göz yaşarmasının eşlik ettiği unilater nevralsi form kısa süreli ağrı sendromu (SUNCT) ve kraniyal otonomik semptomların eşlik ettiği unilateral nevralsiform kısa süreli ağrı (SUNA) trigeminal otonom sefaljiler içinde yer alan en kısa süreli başağrılarıdır. SUNCT, SUNA'dan daha sık görülmesine rağmen, Trigeminal otonomik sefaljiler grubunda en az görülen hastalıktır. Erkeklerde biraz daha yüksek prevalansa sahiptir (er-

kek/kadın oranı: 1.5-1) ve tipik başlangıç yaşı 35 ile 65 arasındadır (24,25)

Ağrı; tek taraflı orbital, supraorbital veya temporal yerleşimli (N. Oflamikus duyu alanı) tipik olarak saplayıcı ve çok şiddetli olarak tarif edilir. Ağrıya konjunktival kızarıklık, göz yaşarması, bazen rinore, göz kapağı ödemi ve yüzde terleme gibi diğer otonomik belirtiler eşlik eder. Tanım gereği SUNCT hastalarında konjunktivada kızarıklık ve göz yaşarması tüm olgularda görülürken SUNA hastalarında bu iki bulgudan en çok biri gözlenir (9).

SUNCT ve SUNA atakları ani bir başlangıç ve bitişle sahiptir. Ataklar 5-240 sn sürer ve 2-200 atak/gün (ortalama 60 atak) arasındadır. İzole veya küme halinde görünebilirler. Üç patern öne sürülmüştür. 1) Tek saplama paterni: arada dakika veya saatler süren ağrısız dönemlerin olduğu tekli ataklar, 2) Grup paterni: her atakta bir grup peş peşe saplanma ve 3) testere dişi paterni: saplamaların peş peşe gruplar halinde gelmesi ancak ataklar arasında devamlı bir ağrının olduğu patern. (Şekil 1)(9,25).



Şekil 1. SUNCT atak paternleri

Ataklar arasında hastalar genellikle asemptomatiktir. Genellikle ataklar trigeminal veya ekstratrigeminal alanlarda mekanik stimülasyon ile tetiklenir, ancak trigeminal nevralside olduğu gibi refrakter bir dönem göstermez. SUNCT ve SUNA, birinci trigeminal dalın nevralsisi ile iyi bir ayırıcı tanı gerektirir. Bunları ayırt etmenin anahtarlarından biri, karbamazepine düşük yanıt, refrakter periyod olmaması, atakların daha uzun sürmesi, vejetatif belirtilerin varlığı ve diğer trigeminal dallara yayılımının olmamasıdır (9,24,25).

Tanısı için, ikincil nedenleri dışlamak için beyin MRG'si önerilir.

Uluslararası başağrısı sınıflamasına göre;

- B-D kriterlerini karşılayan en az 20 atak
- Unilateral, orbital supraorbital, temporal ve/veya trigeminal lokalizasyonlu, 1-600 saniye süren orta şiddette veya şiddetli ağrı atakları tek bir saplama, peş peşe saplamalar veya testere paterni şeklinde görülür
- Ağrıya ipsilateral aşağıdaki bulgulardan ikisi de eşlik eder
 - Konjunktivada kızarıklık
 - Gözde yaşarma
- Ataklar günde en az bir kez ortaya çıkar
- Başka bir nedene bağlanamıyor ise **SUNCT** tanısı alır.

Uluslararası başağrısı sınıflamasına göre;

- B-D kriterlerini karşılayan en az 20 atak
- Unilateral, orbital supraorbital, temporal ve/veya trigeminal lokalizasyonlu, 1-600 saniye süren orta şiddette veya

şiddetli ağrı atakları tek bir saplama, peş peşe saplamalar veya testere paterni şeklinde görülür

C. Ağrıya ipsilateral aşağıdaki bulgulardan en az biri eşlik eder

- Konjunktivada kızarıklık veya gözde yaşarma
- Burun tıkanıklığı ve/veya akıntısı
- Göz kapağı ödemi
- Alın ve yüzde terleme
- Ptozis ve/veya miyozis

D. Ataklar günde en az bir kez ortaya çıkar

E. Başka bir nedene bağlanamıyor ise **SUNA** tanısı konur.

Eğer ataklar bir hafta-1 yıl arasında sürüyor ve bunları takiben en az üç ay süren remisyon dönemi gösteriyorsa **epizodik**, en az bir yıl boyunca remisyonsuz olarak tekrarlıyor veya üç aydan kısa süreli remisyon dönemi oluyorsa **kronik** olarak tanımlanmaktadır (1).

Mevcut kanıtlar temelinde ve yayınlanmış hiçbir randomize kontrollü çalışma olmamasına rağmen, lamotrijin şu anda SUNCT'un önleyici tedavisi için tercih edilen ilaç olarak kabul edilmektedir. Diğer antikonvülzanlardan topiramet, gabapentin, karbamazepin ve oxkarbazepin ile tedavi edilmiş akalar bildirilmiştir. Akut dönemde lidocaine IV infüzyon ve subkutan olarak hastalarda ağrı kontrolünü sağlamıştır. Yine kortikosteroidlerden prednizolon ve metilprednizolon ile ilgili olgu serileri mevcuttur. Alternatif olarak büyük oksipital sinir blokajı (GON), Onabotulinum toksin A enjeksiyonları ve dirençli vakalarda cerrahi tedaviler (Mikrovasküler dekompresyon, Oksipital sinir stimülasyonu, Rerin beyin stimülasyonu) denenebilir (9,26,27).

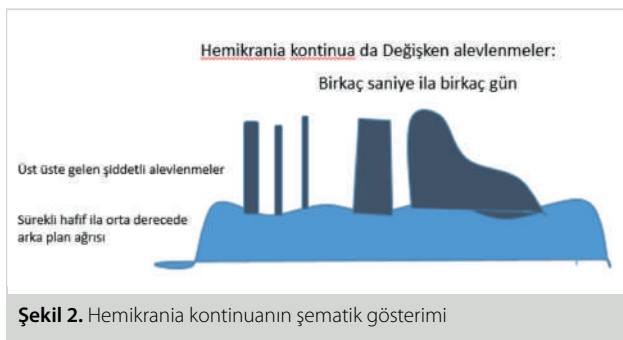
3.4 HEMİKRAİNİYA KONTİNUA:

Hemikrania continua (HC), en sık görülen KBA dan sonra ikinci görülen Trigeminal otonomik baş ağrısıdır. Hastaların çoğu kadındır. Başlangıç yaşı 40 olarak kabul edilir ancak her yaşta ortaya çıkabilir (28).

Ağrı tek taraflı, sürekli, hafif orta şiddette, baskıcı özelliklere sahiptir. Bu sürekli ağrının üzerine aynı tarafta okülofasiyal belirtilerin eşlik ettiği şiddetli ağrı atakları ortaya çıkar (1). Sürekli bir arka plan ağrısı genellikle V1 dağılımında lokalizedir; ancak ağrı alevlenme evresi sırasında oksiput, boyun, omuz, maksilla, periauriküler bölge ve ağız boşluğu (dişler ve boğaz dahil) gibi diğer alanları kapsayacak şekilde yayılabilir. Ağrı ve vejetatif semptomların şiddeti diğer trigeminal otonomik baş ağrılara göre daha düşüktür. Ağrı krizi sırasında migrenin tipik özellikleri ve huzursuzluk ortaya çıkabilir. Alevlenmeler esnasında hastalar %70 migren tanı kriterlerini karşılayabilir. Arka planda olan sürekli tek taraflı baş ağrısı, eşlik eden aynı tarafta otonomik özellikler ve huzursuzluk ve ajitasyon HK' da daha sık görülür. Sürekli baş ağrısı zemininde gelişen alevlenmeler 20 dakikadan birkaç güne kadar sürebilir (Şekil 2). Zamanı değişkendir. Alevlenmelerin tetikleyicisi olarak hastaların yaklaşık yarısında stres ve stres sonrası dönemler gösterilirken, %38'inde alkol tüketimi, düzensiz uyku ve menstrüasyon gösterilmiştir (28,29).

Uluslararası baş ağrısı tanı sınıflamasına göre;

- A. B-D kriterlerine uyan yarım baş ağrısı
- B. Orta-şiddetli alevlenmelerin eşlik ettiği, en az 3 aydır devam eden süreğen baş ağrısı
- C. Baş ağrısının aşağıdaki özelliklerden en azından 1 veya fazlasını içermesi
 1. Baş ağrısı ile aynı tarafta olacak şekilde aşağıdaki belirti veya bulgulardan en az birinin eşlik etmesi
 - Konjunktival kanlanma ve/veya lakrimasyon
 - Nazal konjesyon ve/veya rinore
 - Göz kapağı ödemi
 - Alın ve yüzde terleme
 2. Huzursuzluk veya ajitasyon hissi ya da hareketle baş ağrısının şiddetlenmesi
- D. ndometazin'in terapatik dozlarına tam yanıt
- E. Başka bir ICHD-3 tanısı ile daha iyi açıklanamaz ise **hemikrania continua** tanısı konur (1)



Sekonder HK'nın en sık nedeni posttravmatiktir (%39). İkinci sıklıkta alta yatan neden Doğum sonrası veya ameliyat sonrasıdır. Kafa içi yer kaplayan lezyonlar (özellikle hipofiz tümörü), damarlarla ilgili patolojiler (özellikle internal karotid arter diseksiyonu) ve ekstrakraniyal çevre dokularla ilgili patolojiler (sinüzit, nazofarinks, göz patolojileri) ikincil HK'nın çok önemli nedenleridir. Prolaktinoma en sık görülen intrakraniyal yapısal patoloji iken internal karotid arter diseksiyonu en sık görülen vasküler patolojidir (28).

Tedavi:

HK için indometazine yanıt bir zorunluluktur. Günde 3x25 mg ile başlanıp kademeli olarak artırılması planlanır. Hastaların büyük bir kısmında tam yanıt görebilmek için en zından bir hafta beklemek gerekir. İndometazin kesildiğinde ağrının yeniden başlanmasının tanılabilir değeri vardır. İndometazin kullanamayan hastalarda COX-2 inhibitörleri (selekoksisib ve rofekoksib), pirosikam türevi ve topiramamat önerilen başlıca ilaçlardır. Ancak, tüm bu ilaçların etkileri her hastada tek tip ve tutarlı değildir.

İndometazini uzun süre tolere edemeyen hastalarda çeşitli girişimsel işlemler (periferik sinir blokajları, sfenopalatin ganglion blokajı, radyofrekans ablasyon, oksipital sinir stimülasyonu, vagal sinir stimülasyonu, botulinum toksin uygulaması) denenebilir (28,30).

4. DİĞER PRİMER BAŞAĞRILARI

4.1. Primer öksürük baş ağrısı 4.2. Primer egzersiz baş ağrısı 4.3. Primer seksüel aktivite ile ilişkili baş ağrısı 4.4. Primer gök gürültüsü baş ağrısı	FİZİKSEL EFORLA İLİŞKİLİ
4.5. Soğuk uyararı baş ağrısı 4.6. Dışarıdan uygulanan basınca bağlı baş ağrısı	FİZİKSEL UYARANLA İLİŞKİLİ
4.7. Primer saplanıcı baş ağrısı 4.8. Nummuler baş ağrısı 4.9. Hipnik baş ağrısı	EPIKRAİNİYAL BAŞAĞRILARI
4.10. Yeni günlük ısrarlı baş ağrısı	DİĞER BİRİNCİL BAŞAĞRISI

4.1 PRİMER ÖKSÜRÜK BAŞAĞRISI:

Valsalva manevrası,öksürük ve hapşırma gibi aktiviteden sonra ortaya çıkar. Ağrı genellikle bifrontal bölgede, orta-şiddetli, aniden başlar ve 1-2 sn ile 2 saat kadar sürebilir (ortalama 30dk). Ağrının belli bir özelliği yoktur. Genellikle orta yaşlarda (40 yaş civarı) görülür (1,9,31,32).

Uluslararası baş ağrısı tanı kriterlerine göre;

- A. B-D kriterlerini karşılayan en az iki baş ağrısı atağı
- B. Baş ağrısının öksürme, zorlama ve/veya diğer Valsalva manevralarıyla ortaya çıkması
- C. Ani başlangıç
- D. Bir saniye-iki saat arası sürmesi
- E. Diğer bir Baş ağrısı Bozukluklarının Uluslararası Sınıflaması (ICHD)-3 tanısı ile açıklanamaz olması (sekonder nedenler dışlanmalıdır) kriterlerini dolduruyorsa primer öksürük baş ağrısı olarak tanımlanır (1).

Tedavide indometazin ön plana çıkmaktadır. Hastaların %75 inde istenilen etki sağlanabilmektedir. İkinci seçenek topiramattır. Yine asetazolamid, propranolol, naproksen sodyumdan fayda gören vakalar bildirilmiştir (31,33) .

4.2 PRİMER EGZERSİZ BAŞAĞRISI:

Yoğun bir egzersiz sırasında ya da sonrasında ortaya çıkan baş ağrısıdır. Genellikle egzersizden yarım saat sonra başlar. Zonklayıcı ve bilateral karakterdedir. 5 dk ile 2 gün arasında sürebilir. Zamanla kendiliğinden azalarak geçer (1,33).

Uluslararası baş ağrısı tanı kriterlerine göre;

- A. B-C kriterlerini karşılayan en az iki başağrısı atağı
- B. Başağrısının yalnızca ağır egzersiz sırasında veya sonrasında oluşması
- C. Kırk sekiz saatten daha kısa süreli olması
- D. Diğer bir ICHD-3 tanısı ile açıklanamaz olması tanı kriterlerini karşılıyorsa primer öksürük başağrısı tanısı alır.

Bu hastalık belli bir süre sonra kendisini sınırladığı için tedavide kanıtı dayalı veri yoktur. Ancak ağrıyı ortaya çıkartan fiziksel egzersizden kaçınmak veya egzersiz sırasında aşama aşama tempoyu arttırmak veya öncesinde basit NSAİİ alınması bir tedavi yaklaşımı olabilir. Yanıt alınamayan vakalarda; ilk olarak indometazin önerilmektedir. Ergotamin tartarat, propranolol, flunirazin gibi ajanlarla yanıt veren vakalar bildirilmiştir (32,33).

4.3 PRİMER SEKSÜEL AKTİVİTE BAŞAĞRISI:

Seksüel uyarımla ortaya çıkan ve orgazm sırasında en yoğun haline ulaşan bilateral, künt bir başağrısı olarak tanımlanır. Erkeklerde daha sık görülür. Olguların %40'ında 1 yıldan daha fazla süre ile kronikleşebilir. Diğer primer başağrıları ile birlikte görülebilir (1,32,33).

Uluslararası başağrısı tanı kriterlerine göre;

- A. Kriter B-D'yi karşılayan baş ve/veya boyun bölgesinde ortaya çıkan ağrı en az iki ağrı epizodu
- B. Seksüel aktivite ile tetiklenir ve sadece bu sırada görülür
- C. Aşağıdakilerden en az biri
 1. Seksüel uyarılmanın artışı ile şiddeti de artar
 2. Orgazmdan hemen önce veya orgazm sırasında ani ve patlayıcı niteliktedir
- D. Şiddetli olduğunda 1 dakikadan 24 saate kadar sürer ve/veya hafif derecede 72 saate kadar devam eder
- E. Başka bir ICHD-3 tanı kriteri ile daha iyi açıklanamaz kriterlerine uyuyorsa primer seksüel aktivite başağrısı tanısı alır (1).

Hastada ilk defa ortaya çıktığında mutlaka sekonder nedenler dışlanmalıdır.

Cinsel aktivite sırasında pasif rol almak hastaların %50'inde başağrısının hafif atlatılmasına neden olur. Seksüel aktiviteden 30-60 dk önce indometazin önerilmektedir. Indometazinin etkisiz olduğu durumlarda triptanlar denenebilir. Sık atakları olan hastalarda koruyucu tedavide propranolol, metoprolol ve diltiazem önerilmektedir (32,33).

4.4 PRİMER GÖKGÜRÜLTÜSÜ BAŞAĞRISI:

Bir dakikadan daha kısa sürede aniden şiddetli bir hale ulaşan başağrısı, gök gürültüsü baş ağrısı olarak tanımlanır. Thunderclap başağrıları dakikalardan birkaç güne kadar sürebilir. Ağrının yeri ve türü spesifik değildir. Thunderclap başağrıları tek olabilir veya birkaç gün içinde tekrarlayabilir. Kendiliğinden veya Valsalva manevrası, efor, cinsel aktivite, duygusal stres, banyo veya duş sırasında başlayabilirler. Tetikleyiciye bağlı olarak ortaya çıkıyorsa o tetikleyiciye göre isimlendirilir (primer öksürük başağrısı, primer seksüel başağrısı,vb). Gözlemsel çalışmaların ve vaka serilerinin sistematik bir incelemesi, gök gürültüsü baş ağrısının bazı nedenlerinin klinik olarak dışlanamayacağını ve bu nedenle ileri nörogörüntüleme ve girişimsel incelemelerin yapılması gerektiği vurgulanmaktadır. Tanı tüm olası patolojiler gözden geçirildikten sonra konmalıdır (34).

Uluslararası başağrısı tanı kriterlerine göre;

- A. Kriter B ve C'yi karşılayan şiddetli başağrısı

- B. Ağrı ani olarak başlar ve 1 dakikadan kısa bir sürede maksimum şiddetine ulaşır
- C. En az 5 dakika sürer
- D. Başka bir ICHD-3 tanı kriteri ile daha iyi açıklanamaz (1)

Gök gürültüsü baş ağrısının ikincil nedenleri (34):

- Beyin bilgisayarlı tomografisi (BBT) ile tespit edilen nedenler
 - Subaraknoid kanama (kanamadan sonraki 24 saat içinde %95)
 - İntraserebral kanama
 - İntraventriküler kanama
 - Akut subdural kanama
 - Beyin enfarktüsü (üç saat sonra)
 - Tümör (üçüncü ventrikül kolloid kisti, arka fossa tümörü)
 - Hidrosefali (akuaduktal stenoz, Chiari tip 1 malformasyon)
 - Akut sinüzit (dışlama teşhisi)
- Normal BBT'sinden sonra lomber ponksiyon ile tespit edilen nedenler
 - Subaraknoid kanama
 - Menejit (bakteriyel veya viral)
- Normal BBT ve normal veya normale yakın beyin omurilik sıvısı ile ortaya çıkabilecek nedenler
 - Servikal arterlerin diseksiyonu (ekstrakraniyal, intrakraniyal, karotis veya vertebral)
 - Kitle etkisi ile semptomatik anevrizma (ağrılı üçüncü sinir felci)
 - Geri dönüşümlü serebral vazokonstriksiyon sendromu
 - Posterior geri dönüşümlü ensefalopati sendromu
 - Serebral ven trombozu (açılış basıncı yüksek olabilir)
 - Hipofiz apopleksi
 - Kafa içi hipotansiyon (açılış basıncı düşük)
 - Beyin enfarktüsü (Başladıktan sonraki üç saat içinde, BBT yapılan hastalarda)
 - Temporal arterit
 - Miyokard iskemisi
 - Aort diseksiyonu

Tedavi:

Primer gökgürültüsü başağrısının spesifik bir tedavisi yoktur. Indometazin ve sodyum naproksen tedavide denenebilir (34).

4.5 SOĞUK UYARANI BAŞAĞRISI:

Soğuk maddelerin yutulmasından veya solunmasından ve kafaya dışarıdan uygulanan soğuk uyarandan sonra ani, yoğun, kısa (5 dakikalık) süreli, frontal veya temporal bölgede başağrısı çocuklarda son derece yaygındır (35).

Soğuk uyarının dışarıdan uygulanmasına bağlı başağrısı

Uluslararası başağrısı tanı kriterlerine göre;

- A. Kriter B ve C'yi karşılayan en az 2 başağrısı epizodu
- B. Soğuk uyarının kafaya dışarıdan uygulanması sırasında ortaya çıkar
- C. Soğuk uyarının kaldırılmasından sonra 30 dakika içinde sonlanır
- D. Başka bir ICHD-3 tanı kriteri ile daha iyi açıklanamaz

Soğuk uyarının yutulması veya inhale edilmesine bağlı başağrısı

Uluslararası başağrısı tanı kriterlerine göre;

Kriter B ve C'yi karşılayan akut frontal veya temporal bölgede ortaya çıkan en az 2 ağrı epizodu.

- A. Soğuk yiyecek, soğuk içecek veya soğuk havanın damak veya posteriorfaringeal duvara temasını hemen takiben ortaya çıkar
- B. Soğuk uyarının uzaklaştırılmasını takiben 10 dakika içinde kaybolur
- C. Başka bir ICHD-3 tanı kriteri ile daha iyi açıklanamaz

Şeklinde tanımlanmaktadır (1).

4.6. DIŞARDAN UYGULANAN BASINCA BAĞLI BAŞAĞRISI:

Perikraniyal yumuşak dokuların uzun süreli basısı ve traksiyonu sonrası ortaya çıkar (baş çeresine uygulanan sıkı bir bant, şapka, deniz gözlüğü veya miğfer kullanımı, vb). Ağrı daha çok başın ön tarafında, orta şiddette, sıkıştırıcı niteliktedir. Kadınlarda ve migrenlilerde daha sık rastlanır (36).

Uluslararası başağrısı tanı kriterlerine göre;

- A. Kriter B-D'yi karşılayan en az 2 başağrısı epizodu
- B. Alın veya skalpin uzun süreli dış basısı nedeniyle 1 saat içinde ortaya çıkan başağrısı
- C. Eksternal bası bölgesinde maksimumdur
- D. Dış basının kaldırılmasından sonraki 1 saat içinde kaybolur
- E. Başka bir ICHD-3 tanı kriteri ile daha iyi açıklanamaz (1)

Tedavideki ana hedef; Uygulanan basının veya traksiyonun kaldırılmasıdır.

4.7 PRİMER SAPLANICI BAŞAĞRISI:

Hastalar ağrıyı iğnelenme, çivi batması şeklinde isimlendirilmektedir. Baş ağrısı, tek bir darbe veya bir dizi darbe olarak ortaya çıkar. Hastaların çoğunda iğnelenme, saplanma bir seferde 1-2 saniye, en fazla 10 saniye sürer. Hastaların yarısında fazlasında, bozukluk diğer birincil baş ağrıları ile ilişkilidir. Ağrı yerinde tek odaklı veya çok odaklı olabilir. Ataklar, günde bir ila birçok kez düzensiz sıklıkta meydana gelir. Ağrı genellikle spontandır ve ek özellikleri yoktur (37).

Uluslararası başağrısı tanı kriterlerine göre;

- A. A. B ve C kriterlerini dolduran, kendiliğinden ortaya çıkan, tek ya da seri olarak bıçak saplanır gibi olan başağrılarıdır
- B. Her bıçak saplanması birkaç saniyeye kadar sürer (ağrıların %80'i üç saniye ya da daha kısa sürmektedir. Nadiren 10-120sn)
- C. Bıçak saplanmalarının frekansı düzensiz olup, günde bir ya da birçok kez ortaya çıkabilir (nadiren günlerce tekrarlayan bıçak saplanmaları)
- D. Kraniyal otonom bulgu yoktur
- E. Başka bir ICHD-3 teşhisi ile daha iyi açıklanamaz (1)

Tedavi:

Nadiren tedavi gerektirmesine karşın sık atağı olan hastalarda indometazin denenebilir.

İndometazin kullanamayan hastalarda; celecoxib, nifedipin, melatonin ve gabapentine yanıt veren olgularda bildirilmiştir (37).

4.8 NUMULER BAŞAĞRISI:

Nummular baş ağrısı (NBA), sabit ve iyi sınırlı madeni para, oval veya eliptik şekilli bir alanda ortaya çıkan fokal baş ağrısı ile

karakterize, nispeten nadir görülen bir baş ağrısı bozukluğudur. Ortalama başlangıç yaşı 45'dir. Hastaların %12'inde kafa travması öyküsü bildirilmesine rağmen yaklaşık yarısında diğer primer baş ağrısı eşlik etmektedir (38).

Ağrı baskılayıcı saplayıcı tarzda keskin haff orta şiddetlidir. Her zaman şekil veya boyutta değişmeyen küçük, iyi sınırlı bir alanda ortaya çıkmaktadır. Tipik olarak 2 ila 6 cm çapındadır. Hastalar sıklıkla etkilenen bölgenin ana hatlarını parmaklarıyla çizebilirler. Çoğu durumda baş ağrısı kesinlikle tek taraflıdır. Genellikle parietal bölgede (%55.7) gözlenir ancak diğer bölgelerde de gözlenebilir. Hastaların %59,1'inde birkaç saniyeden günlere kadar süren üst üste gelen ağrı alevlenmeleri mevcuttur. Hastaların neredeyse yarısında (%49.7) etkilenen bölgede duyu bozuklukları (örneğin, hiperestezi, hipoestezi, allodini, parestezi) mevcuttur ve hastaların neredeyse üçte biri (%31.2) palpasyonda hassasiyet bildirilmektedir. Valsalva manevraları veya menstrüasyon ile tetiklendiği bildirilmiştir (33,38).

Uluslararası başağrısı tanı kriterlerine göre;

- A. Aşağıdaki dört özelliğe sahip, kafa derisinde bir bölgede hissedilen
 1. Keskin konturlu
 2. Boyut ve şekli sabit
 3. Dairesel ya da oval şekilli
 4. 1-6 cm çapında
- B. Başka bir ICHD-3 tanısı ile daha iyi açıklanamaz (1).

Tedavi:

NBA hastalarının %60'ından fazlası basit analjeziklere yanıt verdiği gösterilmiştir. Kronik vakalarda gabapentine %60 yanıt verdiğini gösteren yayınlar mevcuttur (38).

4.9 HİPNİK BAŞAĞRISI:

Hipnik baş ağrısı (HBA), kesinlikle uyku ile ilgili baş ağrısı atakları ile karakterize, nadir görülen bir birincil baş ağrısı bozukluğudur. Ataklar derin uyku ile ilişkili olduğundan 'Saat alarmı baş ağrısı' olarak tanımlanır. Sıklıkla sabah 2- 4 arasında meydana gelir (1). Başlangıç yaşı 50 yaşından sonradır. Ağrı genellikle zonklayıcı, keskin, bıçak saplayıcı tarzda tanımlanır. Süresi değişken olmakla birlikte sıklıkla frontotemporal bölgede üçte bir olguda tek taraflı orta-şiddetli ancak otonomik bulguların eşlik etmediği bir baş ağrısıdır (33,39).

Uluslararası başağrısı tanı kriterlerine göre;

- A. B-E kriterlerini dolduran tekrarlayan başağrısı atakları
- B. Sadece uykuda gelişen ve uyanmaya neden olan
- C. Üç aydan uzun süredir, ≥10 gün/ay görülen
- D. Uyandıktan sonra 15 dakikadan 4 saate kadar süren
- E. Kraniyal otonom semptom ya da huzursuzluk bulguları olmayan
- F. Başka bir ICHD-3 tanısı ile daha iyi açıklanamayan başağrılarıdır (1)

HBA tanısı ancak ikincil nedenler dışlandıktan sonra konulabilir. Bu nedenle, literatürde birkaç semptomatik vaka tanımlandığından, serebral nörogörüntüleme yapılmalıdır.

Ayrııcı tanıda:

- İntrakraniyal yer kaplayıcı lezyonlar
- Uyku apne sendromu
- Nokturnal hipertansiyon
- İlaç alımı veya kesimi
- Hipoglisemi
- İlaç aşırı kullanımı

Tedavi:

Üç ilaç, önemli sayıda hastada HBA ataklarını önlemede etkinlik göstermiştir.

Lityum karbonat: HBA'da en sık kullanılan profilaktik ilaçtır. Hastaların yaklaşık üçte ikisinde etkili olduğu gösterilmiştir. Tolerabilitesi Kötüdür. Ek olarak, tedaviye başlamadan önce kalp ve böbrek yetmezliği, sedef hastalığı, kardiyovasküler hastalık, elektrolit bozukluğu ve hipotiroidizm gibi kontrendikasyonlar dikkate alınmalıdır. En sık yan etkileri; titreme, ishal, artan susuzluk, poliüridir.

Kafein: bir fincan kahve akut atak tedavisinde etkili olduğu kadar profilaktik tedavi olarak da etkili görülmektedir. En sık yan etki uyku bozukluğudur.

İndometasin: özellikle tek taraflı başağrısı olan HBA olgularında %70 etkinlik göstermiştir.

Amitirptilin, melatonin, topiramet ve oxetorone profilaktik tedavide diğer denen ilaçlardır (39).

4.10. YENİ GÜNLÜK ISRARCI BAŞAĞRISI:

Hastaların yüzde sekseninin baş ağrısının kesin başlangıç tarihini belirleyebildiği, yeni başlangıçlı ancak kronik seyreden bir başağrısıdır. Ağrının karakteristik bir özelliği olmamakla birlikte %38 inde önceden epizodik baş ağrısı öyküsü vardı, en sık olarak migren olarak gözlenmekte. Hiçbirinin önceden kronik baş ağrısı öyküsü yoktur. Ağrı sıklıkla sürekli ve bilateral, hastaların yarısından fazlasına bulantı, fotofobi ve fonofobi eşlik edebilmekte (1,33).

Akut başlangıç söz konusu olduğundan sekonder nedenlerin dışlanması için gerekli tetkikler yapılmalıdır.

Uluslararası başağrısı tanı kriterlerine göre;

- A. B ve C kriterlerini karşılayan kalıcı başağrısı
- B. Belirgin ve açıkça hatırlanan başlangıç tarihi ile birlikte ağrının 24 saat içinde sürekli ve aralıksız olması
- C. Üç aydan uzun süredir var olması
- D. Başka bir ICHD-3 tanısı ile daha iyi açıklanamamasıdır (1).

Randomize kontrollü tedavi çalışması yoktur. Hastalar ilaç aşırı kullanımı baş ağrısına eğilimli olabilir. aşı analjezik kullanımından kaçınılmalıdır. Doksisisiklin 200mg/gün 3 ay boyunca verilebilir. Montelukas 10 mg önerilmekte. Antiepileptik ilaçlardan; topiramet, gabapentin tedavi seçenekleri arasında yer alabilir (33).

B. SEKONDER BAŞAĞRILARI

- 5. Baş ve/veya boyun travmasına bağlı başağrısı
- 6. Kranial veya servikal damarsal bozukluklara bağlı başağrısı
- 7. amarsal olmayan intrakranial bozukluklara bağlı başağrısı
- 8. Madde kullanımı veya kesilmesine bağlı başağrısı
- 9. Enfeksiyona bağlı başağrısı
- 10. Homeostaz bozukluğuna bağlı başağrısı
- 11. Kranium, boyun, gözler, kulaklar, burun, sinüsler, ağız ya da diğer yüz veya kranial yapıların bozukluklarına bağlı başağrısı ya da yüz ağrısı
- 12. Psikiyatrik bozukluklara bağlı başağrısı (1)

TEMPORAL ARTERİT:

İleri yaşta en sık görülen orta ve büyük arterleri tutan, sistemik bir vaskülitir. Hastalarda en sık görülen semptom başağrısıdır. Tek veya çift taraflı olabilir. %25-50'sinde temporal bölgede

lokalizedir. Şiddetli ve kalıcıdır. Çoğu GTBA şeklinde ortaya çıkar. Ek olarak kafa derisinde hassasiyet, çene kladikasyonu (%50), görme kaybı (%30) sıklıkla eşlik eder. Nadir görülsede özellikle vertobrobasiller sistemi içeren inme atakları mortalitenin önde gelen nedenidir. Kranial nöropatiler, servikal miyelopati veya radikülopati ve periferik nöropati de eşlik edebilir. hastaların %50 inde kilo kaybı, ateş, halsizlik ve miyalji ile karakterize polimiyalji romatika gelişir (40-42).

Amerikan Romatoloji kolejinin tanı kriterlerine göre (43) ; 1)50 yaş üzeri 2) lokalize tipte yeni başlangıçlı başağrısı, 3) temporal arter trasesinde hassasiyet veya nabızında azalma, 4) sedimantasyon hızının saatte 50mm den daha yüksek olması, 5) mononükleer hücrelerin baskın olduğu nekrozitan vaskülitin bulunması tanı kriterlerinden üç maddeyi karşılaması gerekmektedir.

Uluslararası başağrısı tanı kriterlerine göre:

- A. C kriterlerine uyan yeni başlangıçlı başağrısı
- B. Dev hücreli arterit (DHA) tanısı konmuş olması
- C. Aradaki ilişkinin aşağıdakilerden en az ikisinin varlığı ile gösterilmesi
 1. Başağrısı başlaması ile DHA'yla ilişkili ya da DHA tanısına götüren diğer bulguların ve/veya klinik veya biyolojik belirtilerin yakın zamansal ilişki göstermesi
 2. Aşağıdakilerden biri ya da her ikisi birlikte
 - a. DHA'nın kötüleşmesiyle başağrısının belirgin olarak kötüleşmesi
 - b. Başağrısının yüksek doz steroid tedavisiyle belirgin olarak ya da tamamen iyileşmesi
 3. Başağrısının kalp hassasiyeti ve/veya çene kladikasyonu ile birlikte olması
 4. Duruma daha uygun başka bir ICHD-3 tanısı olmaması (1)

Tanıda altın standart temporal arter biyopsisi olmasına rağmen, temporal arter USG de etkilenen damarlarda bulunan karakteristik değişiklikler arasında duvar ödeminin neden olduğu vasküler lümen çevresindeki kararmış bir alan olan "halo işareti" ve damarın ultrason probu tarafından sıkıştırılmasından sonra halenin görünür kaldığı "kompresyon işareti" de tanıyı desteklemektedir (42).

Tedavide

Tedavi edilebilir bir hastalık olduğundan, tedavisinin nihai amacı remisyon sağlamaktır. Tedaviye gecikmeden başlanmalıdır. İlk tercih edilecek ilaçlar kortikosteroidlerdir. Genellikle 40-60 mg prednizon (en az 0.75 mg/kg) başlanır ancak görme bozukluğu mevcut ise 500-1000 mg IV uygulanması önerilir. Başlangıç dozuna 2-4 hafta devam edilir. En az 6 ay boyunca doz azaltılarak kesilir. Bu süre içerisinde hastanın klinik ve laboratuvar bulguları açısından yakın takibi yapılmalıdır. Kortikosteroidler başlandıktan sonra genellikle birkaç gün içinde başağrısında azalma gözlenir (42,44).

İLAÇ AŞIRI KULLANIM BAŞAĞRISI

Alta yatan primer başağrısı olan hastalarda ağrı ataklarının sıklığı sonucu ağrı kesicilerin sık tüketilmesine rağmen başağrılarının kronikleşerek ayda 14 günde fazla hale gelmesi durumudur. Alta yatan başağrısı karakterinde sıklıkla değişim gözlenir. Bu hastalarda ağrıların şiddeti azalmasına rağmen saçlı deri allodinisi artar. İlaç aşırı kullanım başağrısı (IAKBA) basit ağrı kesiciler, kombine ağrı kesiciler, opioidler, ergotamin ve triptanlarla olabilir (1,45).

Uluslararası başağrısı tanı kriterlerine göre;

- A. Öncesinde bir primer başağrısı hastalığı olan hastada ayda 15 gün veya daha fazla başağrısı
- B. Başağrısının akut ve/veya semptomatik tedavisi için kullanılabilen bir veya birden çok ilacın 3 aydan daha uzun süre düzenli kullanımı
- C. Başka bir ICHD-3 tanısını daha iyi karşılamaması şeklinde tanı konur (1)

Basit analjezikler (parasetamol, NSAİİ, vb) ayda 15 gün veya daha sık alınır

Kombine ağrıkesiciler ayda 10 gün veya daha sık alınır

Triptan ve ergotaminler ayda 10 gün veya daha sık alınır

Opioidler ayda 10 gün veya daha sık alınır İAKBA a neden olur (1)

Kafein günde 200mg ın üzerinde alınır ilaç aşırı kullanım riskini artırır.

Hastaların ağrı ve ilaç kullanım günlüğü tutmaları önemlidir

Risk faktörleri (45,46):

- Önceden var olan ağrı bozuklukları
- Sigara kullanımı
- Fiziksel hareketsizlik
- Kadın cinsiyet

Tedavide ana prensip ilaç aşırı kullanımına yol açan ilaçların kesilmesidir. Yavaş yavaş veya aniden kesilme şeklinde iki algoritma geçerlidir. Bunun yanında alta yatan primer başağrısına yönelik profilaktik tedaviler eklenir. Şiddetli başağrısı atakları için kontrollü ve sınırlı en etkili atak tedavisi belirlenmelidir. Gerektiğinde uygun psikiyatrik destek sağlanmalıdır (47).

13. AĞRILI KRANİYAL NÖROPATİLER VE DİĞER YÜZ AĞRILARI

13.1 Trigeminal nevralsi

13.2 Glossofaringeal nevralsi

13.3 Nervus intermedius nevralsisi

13.4 Oksipital nevralsi

13.5 Optik nörit

13.6 İskemik oküler motor sinir paralizine bağlı başağrısı

13.7 Tolosa-Hunt sendromu

13.8 Paratrigeminal oküler sempatetik (reader's) sendromu

13.9 Tekrarlayıcı ağrılı oftalmoplejik nöropati

13.10 Yanan ağız sendromu

13.11 Israrlı idiyopatik yüz ağrısı

13.12 Santral nöropatik ağrı (1)

13.1 TRİGEMİNAL NEVRALJİ:

Trigeminal sinirin bir veya daha fazla dalının dağılımında ani, tek taraflı, kısa süreli, bıçak saplayıcı-şimşekvari, tekrarlayan ağrılardır. Ağrı, birkaç saniyeden birkaç dakikaya kadar sürebilen paroksizmlerle ortaya çıkar. Ağrının ortaya çıktığı tarafta duyu uyarılarla tetiklenen tetik noktaları vardır (48,49).

Trigeminal nevralsi (TN), genellikle orofasiyal bölgeyi tutan en yaygın nörolojik ağrılardan biridir. Tipik olarak yaşlıları etkiler ve en sık bildirilen neden nörovasküler kompresyondur. Etiyolojik

açından TN, klasik veya birincil veya idiyopatik ve semptomatik veya ikincil olarak sınıflandırılır. Klasik veya birincil TN, net bir neden olmadan görünür. Semptomatik veya sekonder TN, tümör, enfarktüs ve multipl skleroz (MS) gibi intrakraniyal lezyonların varlığı ile ortaya çıkar (50,51).

Tedavi:

En etkili ilaçlar antikonvülzanlardır. İlk seçenek karbamazepindir (200-1200mg/gün).

Monoterapi öncelikle tercih edilmeli ancak ek ilaç olarak karbamazepine pregabalın veya gabapentin eklenebilir.

Okskarbazepin, baklofen, lamotrigin, fenitoin valproat, klozapem, topiramid da tercih edilebilir.

İlaç tedavisine dirençli veya ilaç kullanamayan hastalarda radyofrekans gangliolizis, mikrovasküler dekompresyon ve gamma knife gibi girişimsel veya cerrahi tedavi seçenekleri düşünülebilir. Ancak cerrahi seçenekleri karşılaştıran hiçbir randomize kontrollü çalışma yoktur (49,51).

13.7. TOLOSA-HUNT SENDROMU

Tolosa Hunt sendromu (THS), ağrılı ve kısıtlı göz hareketleriyle ilişkili şiddetli ve tek taraflı periorbital başağrısı olarak tanımlanmaktadır. Nadir gözlenir. Genellikle idiyopatik ve kavernoöz sinüs ve/veya superior orbital fissür bölgesindeki spesifik olmayan inflamasyondan kaynaklandığı düşünülmektedir. Ancak travmatik yaralanma, tümörler veya anevrizma potansiyel tetikleyiciler olabilir. Ortalama başlangıç yaşı 41'dir (52).

Bu sendromun ayırt edici özelliği, keskin, vurucu, bıçaklayıcı, sıkıcı, şiddetli ve yoğun olarak tanımlanabilecek bir ağrıdır. Ağrı genellikle periorbital bölgede bulunur, ancak sıklıkla retro-orbital olabilir ve frontal ve temporal bölgelere yayılabilir. Ağrı, başvuru semptomu olma eğilimindedir ve oftalmoplejiden 30 güne kadar önce gelebilir. Oftalmoplejiye yol açan üç oküler motor sinirin (okülomotor, troklear, abduzens sinirlerini içeren) farklı kombinasyonlarda tutulumunu içerir. Trigeminal sinirin oftalmik dalı sıklıkla etkilenir. Okülomotor sinir en sık tutulur (yaklaşık %80), ardından abduzens siniri (yaklaşık %70). Ayrıca Horner sendromu eşlik edebilir. Pupil anormalliklerine yol açan parasempatik (okülomotor) tutulum olabilir (53).

Ayrıntı tanıda benzer kliniğe neden olabilecek tanılar dışlanmalıdır.

Uluslararası başağrısı tanı kriterlerine göre

- A. C şıkkındaki kriterlerin tümünü karşılayan tek yanlı orbital veya periorbital başağrısı
- B. Aşağıdakilerin her ikisini de içermesi gerekir
 - a. MR veya biyopsi ile gösterilmiş kavernoöz sinüs, orbital fissür veya orbitanın granülatöz İnflamasyonu
 - b. İpsilateral III, IV ve/veya VI kafa çiftine ait bir veya daha fazlasının tutulumu
- C. Nedene yönelik her iki kanıtında bulunması
 - a. Başağrısı granülatöz İnflamasyon ile aynı tarafta bulunmalıdır
 - b. Ağrı ile birlikte veya 2 hafta içinde başlayan III, IV ve/veya VI sinir parezisi
- D. Daha uygun başka bir hastalıkla ilişkilendirilmemeli (1)

Tedavi:

Glukokortikoidler tedavinin temel dayanağı olmuştur. Ancak doz, süre veya uygulama yolu hakkında önerilerde bulunmak için özel bir veri yoktur. Semptomların kendiliğinden düzeldiği bilin-

mektedir. Yüksek dozda sistemik steroidlerle tedavi, iki ila üç gün içinde ağrıda dramatik bir iyileşmeye yol açar. Kranial sinir disfonksiyonu düzelir ve steroid tedavisinin sonraki birkaç haftasında anormal doku hacminde ve MRG'de sinyal yoğunluğunda bir azalma olur. Ağrıdaki azalma tanıyı doğrulamaya yardımcı olur ve ayrıca kranial sinir disfonksiyonunun iyileşmesi ve MRG bulgularının çözünürlüğü ile desteklenir. Azatioprin, metotreksat, mikofenolat mofetil, siklosporin ve infliximab ikinci basamak tedavi olarak kullanılmıştır (52).

KAYNAKLAR

- Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The international classification of headache disorders. *Cephalalgia*. (2nd edition) 2004;24(Suppl 1):1-160
- Loder, E., & Rizzoli, P. (2008). Tension-type headache. *Bmj*, 336(7635), 88-92.
- Schwartz BS, Stewart WF, Simon D, Lipton RB. Epidemiology of tension-type headache. *JAMA* 1998;279:381-3
- Chowdhury, D. (2012). Tension type headache. *Annals of Indian Academy of Neurology*, 15(Suppl 1), S83
- Rasmussen BK, Jensen R, Schroll M, Olesen J. Interrelations between migraine and tension type headache in general population. *Arch Neurol*. 1992;49:914-8
- Bendtsen L, Mathew NT. Prophylactic pharmacotherapy of tension-type headache. In: Olesen J, Goadsby PJ, Ramadan N, Peer Pfelt-Hansen K, Welch Michael A, editors. *The headaches*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins; 2005. pp. 735-41
- Fumal, A., & Schoenen, J. (2008). Tension-type headache: current research and clinical management. *The Lancet Neurology*, 7(1), 70-83
- L. Bendtsen; S. Evers; M. Linde; D. D. Mitsikostas; G. Sandrini; J. Schoenen (2010). EFNS guideline on the treatment of tension-type headache - Report of an EFNS task force. , 17(11)
- Cluster Headache and other Trigeminal Autonomic Cephalgias. 2020 Headache Series Editor: Paolo Martelletti Editors: Massimo Leone Arne May
- Hoffmann J, May A. Diagnosis, pathophysiology, and management of cluster headache. *Lancet Neurol*. 2018;17:75-83.
- Bahra A, May A, Goadsby PJ. Cluster headache: a prospective clinical study with diagnostic implications. *Neurology*. 2002;58:354-61.
- Manzoni GC, Miceli G, Granella F, Tassorelli C, Zanferrari C, Cavallini A. Cluster headache—course over ten years in 189 patients. *Cephalalgia*. 1991;11(4):169-74.
- Burish MJ. Cluster headache: history, mechanisms, and most importantly, treatment options. *Pract Neurol*. 2016;34-6.
- Torelli P, Cologno D, Cademartiri C, Manzoni GC. Application of the International Headache Society classification criteria in 652 cluster headache patients. *Cephalalgia*. 2001;21(2):145-50.
- Manzoni GC, Maffezzoni M, Lambru G, Lana S, Latte L, Torelli P. Late-onset cluster headache: some considerations about 73 cases. *Neurol Sci*. 2012;33(Suppl 1):S157-9
- Matharu MS, Boes CJ, Goadsby PJ. Management of trigeminal autonomic cephalgias and hemicrania continua. *Drugs*. 2003;63:1637-77
- Ashkenazi A, Schwedt T. Cluster headache-acute and prophylactic therapy. *Headache*. 2011;51:272-86.
- Pascual J, Láinez MJ, Dodick D, Hering-Hanit R. Antiepileptic drugs for the treatment of chronic and episodic cluster headache: a review. *Headache*. 2007;47:81-9
- Pareja JA, Alvarez M. The usual treatment of trigeminal autonomic cephalgias. *Headache* 2013;53:1401-1414.
- Newman LC. Trigeminal autonomic cephalgias. *Continuum (Minneapolis)*. 2015;21(4):1041-57.
- Láinez MJ, Guillamón E. Cluster headache and other TACs: pathophysiology and neurostimulation options. *Headache*. 2017;57(2):327-35.
- Cittadini E, Matharu MS, Goadsby PJ. Paroxysmal hemicrania: A prospective clinical study of 31 cases. *Brain*. 2008;131:1142-55
- Osman C, Bahra A. Paroxysmal Hemicrania. *Ann Indian Acad Neurol*. 2018 Apr; 21(Suppl 1): S16-S22.
- Weng HY, Cohen AS, Schankin C, Goadsby PJ. Phenotypic and treatment outcome data on SUNCT and SUNA, including a randomised placebo-controlled trial. *Cephalalgia*. 2018;38(9):1554-63.
- Cohen AS, Matharu MS, Goadsby PJ. Short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks with conjunctival injection and tearing (SUNCT) or cranial autonomic features (SUNA)—a prospective clinical study of SUNCT and SUNA. *Brain*. 2006;129:2746-60.
- Pareja JA, Álvarez M, Montojo T. SUNCT and SUNA: recognition and treatment. *Curr Treat Options Neurol*. 2013;15:28-39.
- Favoni V, Grimaldi D, Pierangeli G, Cortelli P, Cevoli S. SUNCT/SUNA and neurovascular compression: new cases and critical literature review. *Cephalalgia*. 2013;33:1337-48.
- Prakash S, Patel P. Hemicrania continua: clinical review, diagnosis and management. *J Pain Res*. 2017;10:1493-509.
- Viana M, Tassorelli C, Allena M, Nappi G, Sjaastad O, Antonaci F. Diagnostic and therapeutic errors in trigeminal autonomic cephalgias and hemicrania continua: a systematic review. *J Headache Pain* 2013;14:14.
- Elisabetta Cittadini; Peter J. Goadsby (2011). Update on Hemicrania Continua. , 15(1), 51-56.
- Cordenier A, De Hertogh W, De Keyser J, Versijpt J. Headache associated with cough: a review. *J Headache Pain* 2013;14:42.
- Holle D, Obermann M. Rare primary headaches. *Curr Opin Neurol* 2014;27:332
- Bahra A. Other primary headaches. *Ann Indian Acad Neurol*. 2012 Aug; 15(Suppl 1): S66-S71
- Ducros A, Bousser MG. Thunderclap headache. *BMJ* 2012;345:e8557
- Selekler HM, Erdogan MS, Budak F. Prevalence and clinical characteristics of an experimental model of 'ice-cream headache' in migraine and episodic tension-type headache patients. *Cephalalgia* 2004;24:293-297
- Krymchantowski A, Barbosa JS, Cvaigman M, Lorenzatto W, Silva MT. Helmet-related, external compression headache among police officers in Rio de Janeiro. *Med Gen Med* 2004;6:45.
- Hagler S, Ballaban-Gil K, Robbins MS. Primary stabbing headache in adults and pediatrics: a review. *Curr Pain Headache Rep* 2014;18:450
- DP Schwartz, MS Robbins, BM Grosberg. Nummular Headache Update. *Curr Pain Headache Rep* (2013) 17:340
- Holle D, Naegel S, Obermann M. Pathophysiology of hypnic headache. *Cephalalgia* 2014;34:806-812.
- Smith JH, Swanson JW. Giant Cell Arteritis. *Headache* September 2014;54, 8: 1273-1289
- Nesher G, Breuer GS. Giant Cell Arteritis and Polymyalgia Rheumatica: 2016 Update Rambam Maimonides Med J. 2016 Oct; 7(4): e0035.
- Younger DS. Giant cell arteritis. *Neurologic clinics*, 2019
- Hunder G.G., Bloch D.A., Michel B.A., Stevens M.B., Arend W.P., Calabrese L.H., et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of giant cell arteritis. *Arthritis Rheum*. 1990;33:1122-1128.
- Castañeda S, Prieto-Peña D, Vicente-Rabaneda EF, Triguero-Martínez A, Roy-Vallejo E, Atienza-Mateo B et al. Advances in the Treatment of Giant Cell Arteritis. *J Clin Med*. 2022 Mar; 11(6): 1588
- Alstadhaug KB, Ofte HK, Kristoffersen ES. Preventing and treating medication overuse headache. *Pain Pep* 2017;2:e612.
- Diener HC, Holle D, Solbach K, Gaul C. Medication-overuse headache: risk factors, pathophysiology and management. *Nat Rev Neurol* 2016;12:575-583.
- Chiang CC, Schwedt TJ, Wang SJ, Dodick DW. Treatment of medication-overuse headache: A systematic review. *Cephalalgia* 2016;36:371-386.
- Zakrzewska JM, Linskey ME. Trigeminal neuralgia. *BMJ Clin Evid*. 2014; 2014: 1207.
- Tepper SJ. Cranial Neuralgias. *Continuum (Minneapolis)* 2018;24(4, Headache):1157-1178.
- AAN Summary of Evidence-based Guideline Trigeminal Neuralgia, 2008 (2014)
- Cruccu G, Finnerup NB, Jensen TS, et al. Trigeminal neuralgia: New classification and diagnostic grading for practice and research. *Neurology* 2016;87:220-228.

-
52. Kline LB, Hoyt WF. The Tolosa-Hunt syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001 Nov;71(5):577-82
53. Mullen E, Rutland JW, Green MW, Bederson J, Shrivastava R. Reappraising the Tolosa-Hunt Syndrome Diagnostic Criteria: A Case Series. *Headache*. 2020 Jan;60(1):259-264



BOS ve BOS Dolanımı Hastalıkları

Prof. Dr. Şükrü Hakan Kaleağası

Beyin omurilik sıvısı (BOS) beyin ve spinal kordun etrafında ve beyin içi boşluklarda bulunan berrak bir sıvıdır. Beyin ve spinal kordu korumak ve yüzdürmek için bir su ceketini görevi görür. Beynin ağırlığını destekler, asılı tutarak olduğundan daha az bir ağırlığa sahip olmasını sağlar ve yer değiştirmesine karşı yastık etkisi gösterir. Kafaya gelen darbenin gücünü dağıtır (1). BOS lateral, üçüncü ve dördüncü ventriküller içindeki koroid pleksuslar tarafından filtrasyon ve aktif transport yoluyla üretilir, araknoid mater ve pia mater arasındaki subaraknoid boşlukta dolaşır (2). Bir plazma ultrafiltratından beklendiğinden daha yüksek oranda sodyum, klor ve magnezyum ile daha düşük oranda potasyum, kalsiyum, bikarbonat ve glukoz içermesi BOS'un aktif olarak sekrete edildiğini düşündürmektedir (3). Normal erişkinlerde hacmi 90-200 ml'dir ve saatte yaklaşık 20 ml üretilir. Yüzde yirmisi ventriküllerde, geri kalanı ise kranium ve spinal korddaki subaraknoid aralıkta yer alır (2,4). BOS lateral ventriküllerden foramen Monro yoluyla üçüncü ventriküle, aqueductus cerebri yoluyla üçüncü ventrikülden dördüncü ventriküle, dördüncü ventrikülden de foramen Magendie ve foramina Luschka aracılığıyla subaraknoid aralığa geçerek beyin konveksitesi ve spinal kord uzunluğu boyunca yol alır. Süperior sagittal ve intrakranial venöz sinüsler ile spinal sinir köklerinin etrafındaki BOS'un kan damarlarına doğru tek yönlü akımına izin veren ve BOS'un kana drenajı için majör alanlar olan araknoid villuslardan dev veziküller aracılığıyla emilir (2,3). Kafatası içindeki sıvı ve dokuların toplam hacmi Monro-Kellie doktrinine göre sabittir. Kan, BOS veya beyin kompartımanlarındaki hacim değişiklikleri diğerlerinin hacminde, BOS basıncında artışla sonuçlanan kompensatuvar değişikliklere neden olur. BOS basıncı arttığında daha fazla sıvı emilirken, basınç belli bir eşik değerine altına düşüncü emilim kesilir. Bu yolla basıncın sabit tutulması sağlanır (3).

BOS normalde asellülerdir, ancak lomber ponksiyon (LP) örneğinde 5 beyaz küre ve 5 eritrosite kadar hücre bulunması normal kabul edilir. Mikrolitrede üçten fazla polimorfonükleer lökosit görülmesi anormal kabul edilir. Hücre sayımı ilk 60 dakika içinde yapılmadığı durumda hücre sayımı yanlış düşük bulunabilir. Travmatik LP'de hücre sayımındaki her bir beyaz küreye karşılık 500-1500 arası eritrosit görülebilir. BOS protein konsantrasyonu 15-45 mg/dl arasındadır. Travmatik LP'de protein oranı her 1000 eritrosit/ μ l için yaklaşık 1 mg/dl yükselebilir. BOS/serum glukoz oranı 0,5-0,8 arasında değişebilir (2). Basınç ölçümü LP'nin önemli bir bölümüdür. Uygun ölçüm için hasta gevşemiş olmalı, bacakları ekstansiyonda iken lateral dekübit pozisyonunda yatmalıdır. Açılış basıncı hasta lateral dekübit pozisyonunda iken iğneye takılan manometre ile ölçülmelidir. Manometre ile ölçülen basınç sağ kalpten dural venöz sinüslere iletilen basıncı yansıtmaktadır (3,5). Normal BOS basıncı 60-200 mm H₂O arasında olmalıdır. Basıncı kranial kavitedeki kan hacmi, BOS miktarı ve beyin dokusu etkiler.

BOS dolanımı hastalıkları denince akla ilk gelen hastalık hidrosefalidir. Hidrosefali BOS üretimi, drenajı ve emilimi arasındaki dengenin bozulması sonucu ventriküllerde dilatasyon ile karakterize bir hastalıktır. Tüm hidrosefali tipleri anatomik lokalizasyon ve normal anterograd BOS akıma karşı oluşan dirence bağlı olarak değişken derecelerde tıkaçıcıdır. Obstrüktif (nonkomünikan) hidrosefali ventriküler sistemde BOS akımının tama yakın blokajına sebep olan durumlar için kullanılır. Komünikan hidrosefali BOS akımını engelleyen bir durum olmamasına rağmen ventriküllerde

ve bazal sisternalarda genişleme ile karakterizedir. Komünikan hidrosefali BOS ventrikülleri çıktıktan sonra geri emilim sisteminde oluşan bir tıkanıklığa bağlı gelişir (6). Burada ise nöroloji pratiğinde gördüğümüz bir komünikan hidrosefali olan normal basınçlı hidrosefali ile idiyopatik intrakranial hipertansiyon ve spontan intrakranial hipotansiyon tablolarından bahsedilecektir.

Normal Basınçlı Hidrosefali

Normal basınçlı hidrosefali (NBH) LP'de normal BOS açılış basıncının olduğu, patolojik olarak genişlemiş ventriküllerin izlendiği komünike bir hidrosefalidir. Demans, yürüme bozukluğu ve üriner inkontinans triadı ile karakterizedir. Potansiyel olarak şant ile geri dönüşümlü olabildiği için tanınması önemlidir. İnsidansı 2-20/milyondur (7). Altta yatan bir neden saptanmadığında idiyopatik NBH ve subaraknoid kanama, kafa travması, enfeksiyöz ve inflamatuvar nedenlerle beyin omurilik sıvısının (BOS) emiliminin etkilendiği durumlarla ilişkili olduğunda sekonder NBH olarak adlandırılır (8,9,10). Sıklıkla idiyopatik NBH görülür.

İdiyopatik NBH: Belirgin bir neden tanımlanmadığında birkaç olası mekanizma öne sürülmektedir. Bazı hastaların konjenital olarak var olan hidrosefalisinin ileri yaşta sistemik hipertansiyon, uyku apne sendromu, yakın zamanlı kafa travması, kalp yetmezliği, akciğer hastalığı gibi agreve edici nedenlerle semptomatik hale geldiği düşünülmektedir. Ateroskleroz risk faktörleri ve periventriküler beyaz cevher hastalığı NBH hastalarında daha yüksek oranda bildirilmiştir. Kronik periventriküler iskemi artmış ventriküler duvar kompliansına, lokal olarak artmış venöz dirence ve sonuç olarak da ventriküler genişlemeye neden olabilmektedir. Azalmış BOS emilimi ve artmış santral venöz basınç da suçlanmaktadır. Yine bazı hastalarda daha sonra nörodegeneratif demans tanısı konulmakta veya tanı sırasında dual patoloji belirtileri olabilmektedir. Bu nörodegenerasyonun da ventriküler genişlemede rolü olabildiği düşünülmektedir (7,11).

Sekonder NBH: İntraventriküler veya subaraknoid kanama ile geçirilmiş menenjit veya süregiden kronik menenjit en sık altta yatan nedenlerdir. Paget hastalığı, meningeal mukopolisakkaridoz ve akondroplazi de nadir nedenlerdendir (12).

Bu nedenler araknoid granülasyonlarda inflamasyon ve fibrozise neden olarak BOS emilimini bozar ve BOS kademeli olarak ventriküler sistemde birikir. LP'de basınç normal bulunsa da periventriküler beyaz cevher traktlarında lokal basınç etkisi olduğu inanılmaktadır. Artan BOS hacminin periventriküler bölgede frontal kortikal-bazal ganglion-talamokortikal döngüyü etkilemesi nedeniyle tablonun ortaya çıktığı düşünülmektedir (7,13).

Yürüme bozukluğu en belirgin klinik belirtidir. Yavaş, küçük adımlarla, sıklıkla da geniş tabanlı bir yürüyüştür. Dönüşlerde (180 ve 360 derece) zorlanırlar ve birkaç adımda dönerler. Bu yürüyüş, manyetik yürüyüş, yürüme apraksisi veya frontal ataksi olarak adlandırılır. Sıklıkla postüral instabilite bulunur. Hiperrefleksi gibi piramid traktus bulguları ve ileri dönemlerde frontal serbestleşme bulguları ile akinetik mutizm görülebilir. Kognitif bozukluk genellikle yürüme bozukluğundan sonra başlar ve aylar-yıllar içinde ilerler. Tipik olarak frontal ve subkortikal özelliktedir. Psikomotor yavaşlama, azalmış dikkat ve konsantrasyon, yürütücü işlev bozukluğu ve apati görülür. Kortikal özellikler düşük oranda görülür. Üriner aciliyet inkontinanstaki önce görülür. Üriner semptomlar

anteromedial frontal lob, korpus kallozumun genusu ve anterior singulat korteksin etkilenmesi sonucunda ortaya çıkar. İleri dönemlerde inkontinans belirginleşir (7,8,9).

İdiyopatik NBH tanısı sekonder hidrosefali nedenleri yokluğunda, nörodejeneratif demans tanısının dışlanmasıyla konur. Ayırıcı tanıda Parkinson artı sendromları, Parkinson demansı, sebrovasküler hastalıklar, Alzheimer hastalığı akla gelmelidir.

Serebral manyetik rezonans görüntüleme (MRG) veya bilgisayarlı tomografide (BT) sulkal genişleme ve üçüncü veya dördüncü ventriküller düzeyinde obstrüksiyon olmaksızın ventrikülogomegali görülür. Ventrikülogomegaliyi pratik olarak belirlemek için Evans indeksi hesaplanır. Bu indeks aksiyel kesitlerde lateral ventriküllerin bifrontal en geniş uzunluğunun aynı seviyedeki en geniş iç tabula uzunluğuna oranı ile hesaplanır. Bu oranın 0,3 ve üzerinde olması ventriküllerde genişlemenin varlığını gösterir (8,14). Ventrikülogomegali NBH için spesifik değildir, diffüz sulkal genişlemenin olduğu ve NBH'da beklenmeyen kortikal atrofi varlığına bakılmalıdır. Bir diğer MRG bulgusu "disproportionately enlarged subarachnoid space hydrocephalus" (DESH) olarak tanımlanan karakteristik bir bulgudur. DESH'te ventrikülogomegali, sıkışmış yüksek-konveksite ve medial subaraknoid boşluklar, Sylvian fissürlerin oransız genişlemesi, belirgin kortikal atrofi olmaksızın fokal olarak genişlemiş veya kısılmış sulkuslar görülür (15). NBH'de aqueductus sylvius'ta akım hızı artışı gösteren sinyal kaybı da bir diğer MRG bulgusudur. Aksiyal FLAIR MRG görüntülerinde transependimal BOS geçişi görülür (8,9).

Tanıda yüksek hacimli LP kullanılır. Hastanın yürüyüşü dokümanete edildikten sonra 30-50 ml BOS boşaltılır ve 30-60 dakika sonra hasta yeniden değerlendirilir. Yürüme hızı, adım aralığı, 180 veya 360 derece dönerken attığı adım sayısı ve 10 metre yürüme süresine bakılır. Bazen düzleme 24 saate dek gecikebilir. Alternatif bir yöntem de hastayı 2-7 gün hastanede tutarak, geçici bir kateter aracılığıyla sürekli 5-10 ml/saat BOS drenajıdır. BOS testlerinin ise normal olması beklenir. Yine izotop sisternografi tanıda kullanılabilir.

NBH'in tedavisi şant ile yapılır. Şanta en iyi yanıt veren klinik özellik yürüme güçlüğüdür. Semptomlar başladıktan sonraki ilk 6 ayda opere olan hastalarda daha iyi sonuçlar alınmaktadır. Semptomları, özellikle de demansı 2-3 yıldan uzun süredir olan hastalarda iyileşme oranları düşüktür. Orta ve ileri evre demans şant sonrası iyileşme göstermez. Ventriküloperitoneal şant (VPŞ) veya lumboperitoneal şant (LPŞ) kullanılabilir. Şantın etkinliği %40-73 arasında bildirilmiştir. Aşırı drenaj ilk yıl içinde hastaların üçte birinde ortaya çıkabilen ve en sık görülen komplikasyondur. Asemptomatik olabilir veya başağrısı, subdural effüzyon ve hematoma yol açabilir. Diğer komplikasyonlar enfeksiyon, nöbet, intrakranial kanama ve şantın çalışmamasıdır. Şantın çalışmaması durumunda revizyon operasyonu gerekmektedir (7).

İdiyopatik Intrakranial Hipertansiyon

Geçmişte psödötümör serebri olarak da adlandırılan idiyopatik intrakranial hipertansiyon (İİH), BOS kompozisyonu normalken ve görüntüleme veya diğer yöntemlerle gösterilebilen bir intrakranial hipertansiyon nedeni yokluğunda, artmış intrakranial basınca bağlı gelişen başağrısı, papilödem, görme kaybı gibi semptom ve belirtileri içeren klinik kriterlerle tanımlanmış bir hastalıktır (16). Yıllık insidansı 1-2/100bindir, 5-44 yaş arası obez kadınlarda ise insidansı 4-21/100bine çıkar (17,18). Primer olarak doğurganlık çağındaki kilolu kadınları etkiler (17). Yakın zamanlı kilo alımı da risk oluşturabilir. İHTT çalışmasında %5 oranında aile öyküsü bildirilmiştir (19). Tetrasiklin, nalidiksik asit, nitrofurantoin, sulfonamidler, trimethoprim-sulfamethoksazol, prednizolon, metilprednizolon, izotretinoin, tamoksifen, büyüme hormonu ve yüksek doz A vitamini gibi ilaçlar İİH'ye yol açabilir (3). Addison

hastalığı, hipoparatiroidizm, anemi, uyku apne sendromu, sistemik lupus eritematozus, Behçet hastalığı, polikistik over sendromu, koagülasyon bozuklukları, üremi ve A hipovitaminozu gibi sistemik hastalıklarda da İİH görülebilir (17).

Bir çok teori öne sürülse de İİH'nin kesin patogenezi halen bilinmemektedir. Venöz stenoz ve venöz hipertansiyon gibi serebral venöz çıkış anomalileri, araknoid granülasyonlar veya BOS lenfatik drenaj bölgelerindeki artmış BOS çıkış direnci, obeziteye bağlı abdominal ve intrakranial venöz basınç artışı, bozulmuş su ve sodyum retansiyon mekanizmaları ile vitamin A metabolizmasındaki bozukluklar öne sürülen etiyolojik faktörlerdir (17). Artmış intrakranial venöz basınç İİH için hem primer mekanizma, hem de son ortak yol olarak kabul edilir. Belirgin venöz sinüs trombozu klinikopatolojik olarak kesin anlamlı iken, belirgin bilateral venöz sinüs daralması veya darlığı, artmış intrakranial basınç için bir biyobelirteç olarak bilinmektedir (17,20). Santral obezite intrabdominal, plevral, kardiyak dolmuş ve santral venöz basınçları arttırarak intrakranial venöz basınç artışına ve İİH'ye neden olabilir (17,21). BOS'ta aşırı retinol ve retinol bağlayıcı protein varlığı da BOS emilimini etkileyebilmektedir.

En sık görülen semptomlar başağrısı (%84-92), geçici görsel kararmalar (%68-72), intrakranial sesler (pulsatil tinnitus; %52-60), fotopsi (%48-54), sırt ağrısı (%53), retrobulber ağrı (%44), diplopi (%18-38), kalıcı görme kaybı (%26-32) ve boyun ağrısıdır (%41) (19). Bu semptomlar İİH için spesifik değildir ama pulsatil tinnitus varlığı en yardımcı ve ayırıcı belirtidir. Başağrısı en sık başlangıç semptomudur ancak spesifik değildir. Tek taraflı, zonklayıcı veya pulsatil, intermittan veya kalıcı olabilir. Bulantı ve kusma nadir olmayarak eşlik edebilir. Retrobulber ağrı ve göz hareketleriyle veya göz küresine kompresyonla ortaya çıkan hafif ağrı daha spesiftir. Bazı hastalarda ağrı trigeminal sinir duyu alanı veya servikal dermatomlara yayılabilir (22). Ense sertliği ve sırt ağrısı da bildirilmiştir (23). Geçici görsel kararmalar papilödemli olan hastaların yaklaşık üçte ikisinde bulunur. Görme birkaç saniye süresince parsiyel veya komplet olarak kaybolur, sonrasında hızlıca bazal haline döner. Tek veya iki taraflı olabilir, saniyeler sürebilir. Postürüel değişiklikler, Valsalva manevrası, parlak ışık veya göz hareketleriyle tetiklenebilir ve günün herhangi bir saatinde görülebilir. Hergün olması görsel açıdan kötü prognoz göstergesidir (24,25). Bir grup hastada tablo fulminan seyredebilir ve semptomların ortaya çıkışından sonraki birkaç hafta içinde hızlı görme kaybı gelişebilir (26). Tipik olarak altıncı kranial sinir felcine veya intrakranial basınç artışı nedeniyle gelişen diverjans yetmezliğine bağlı olarak intermittan veya sürekli horizontal diplopi olabilir. Pulsatil tinnitus sık görülür ve beraberinde başağrısı da varsa İİH açısından destekleyicidir. Muayenede en sık papilödem, görme alanı kaybı ve altıncı kranial sinir felci görülür. Papilödem tipik olarak bilateral ve simetrik, ancak %7-10 oranında asimetric veya tek taraflı olabilir (19,23). Bu hastalarda rölatif afferent pupil defekti de görülebilir. Papilödemin ağırlığı ile görme kaybı gelişme riski artar. Fundoskopik incelemede maküler eksuda ve ödem, retinal ve koroidal katlanma, koroidal neovaskülarizasyon ve optik sinir başı etrafında seröz retinal elevasyon görülebilir. Görme kaybı İİH'de major morbidite olup başlangıçta da görülebilir (27). Çoğunlukla kademelidir. Ancak ani de gelişebilir ve bu hastalar daha fulminan seyirli olurlar. Görme alanı kaybı görme keskinliğinden önce ortaya çıkar. Konfrontasyon yöntemi ile yapılan görme alanı muayenesinde hastaların üçte birinde başlangıçta anormallik saptansa da duyarlı değildir. Perimetri ile değerlendirme yapılmalıdır. Altıncı kranial sinir (abducens) dışında birinci, üçüncü, dördüncü, beşinci, yedinci (en sık) ve sekizinci kranial sinir defisitleri de çocuklarda yetişkinlere göre daha sık olmak üzere bildirilmiştir (23).

Baş ağrısı ve papilödemli olan bir hastada görüntüleme ile artmış intrakranial basınçın sekonder nedenleri dışlanmalıdır.

MRG ve manyetik rezonans venografi (MRV) tercih edilmelidir. Kontrendike olduğu veya yapılamadığı durumlarda kontrastlı BT çekilebilir (5). Beyin parenkimi ve ventriküller normal görünmesine rağmen, İİH'yi düşündürülen MRG bulguları bulunabilir. Bunlar posterior skleranın düzleşmesi (%43-80), perioptik subaraknoid mesafenin distansiyonu (%45-67), prelaminar optik sinir kontrastlanması (%7-50), empty sella (%25-80), prelaminar optik sinirinin intraoküler protrüzyonu (%3-30) ve optik sinirin vertikal tortuozeleşmesidir (%40) (28,29). Bu bulguların varlığı İİH için tanısız olmamakla birlikte tanıyı desteklemektedir, yokluğu ise tanıyı dışlatmamaktadır. MRV'de serebral venöz anormallikler, özellikle de transvers sinüs daralması sık görülür ve artmış intrakranial basıncı düşündürür. İki yanlı transvers sinüs stenozu İİH için spesifik olsa ve %36 oranında görülse de, normal insanlarda da %7 oranında bulunabilir.

Artmış BOS açılış basıncı İİH tanısı için gereklidir. Uygun ölçüm için hasta gevşemiş olmalı, bacakları ekstansiyonda iken lateral dekübit pozisyonunda yatmalıdır (5). Tekrarlayan LP girişimlerinde veya hiperventilasyon yapan anksiyöz hastalarda yanlış düşük ölçümler yapılabilir. BOS açılış basıncının üst sınırı 200 mmH₂O'dur. 250 mmH₂O'nun üzeri anormal, 200-250 mmH₂O arası basınç ise belirsiz olarak kabul edilir. Bu belirsizlik durumunda tanıda MRG bulguları destekleyici olacaktır. İİH hastalarında BOS kompozisyonunun (protein, glukoz, hücre sayısı) normal olması beklenir. Tam bir oftalmolojik muayene ile görme alanı değerlendirilmesi ve dilate fundus muayenesi yapılmalıdır. Görme alanı optik sinir etkilenmesinin ağırlığını ve tedaviye yanıtı değerlendirmek için gereklidir. Goldmann kinetik perimetrisi veya bilgisayar-destekli statik perimetri kullanılabilir. Görme alanı kaybı tipik olarak periferiktir. Santral görme alanı etkilenmesi geç dönemde olur. Ancak erken dönemde maküler patoloji, koroidal katlanma veya koroidal neovasküler membran varlığında görülebilir. İİHTT çalışmasında en sık görülen bulgular genişlemiş kör nokta ile birlikte parsiyel arkuat defektidir (19). Jeneralize daralma yine sık görülür (2). Daha az oranda santral, parasantral, arkuat ve altitudinal skotomlar görülebilir (5). Perimetri ile ölçülen görme alanı kaybı %71-100 oranında bildirilmiştir (23).

Tanı modifiye Dandy kriterlerine göre konur. Şu bulguların her birinin bulunması gerekir: 1) Artmış intrakranial basınç semptom ve belirtileri (baş ağrısı, geçici görsel kararmalar, nabız ile senkronize tinnitus, papilödem, görme kaybı), 2) Başka nörolojik anormallik veya bilinç bozukluğu yokluğu, 3) BOS kompozisyonu normal iken artmış intrakranial basınç varlığı, 4) Görüntüleme intrakranial hipertansiyona neden olacak etyoloji olmaması, 5) Başka bir intrakranial hipertansiyon nedeni olmaması (30,31). Ayrıcı tanıda sekonder intrakranial hipertansiyon yapan nedenler bulunmaktadır. Bunlar, intrakranial kitle lezyonları (tümör, apse), venöz çıkış obstrüksiyonları (venöz sinüs trombozu, jugüler ven basısı, boyun cerrahisi), obstrüktif hidrosefali, azalmış BOS emilimi (SAK veya menenjit sonrası araknoid granülasyon adhezyonu) ve artmış BOS üretimidir (koroid pleksus papillomu) (23).

Hastaların %5-15'inde kalıcı görme kaybı gelişir. İİH'de tedavinin amacı semptomları hafifletip görmeyi korumaktır. Kalıcı görme kaybı için risk faktörleri ağır papilödem varlığı, başlangıçta görme kaybı olması, erkek cinsiyet, sistemik hipertansiyon ve anemi varlığı, genç yaş, ağır obezite veya yakın zamanda kilo alımı ile yüksek BOS açılış basıncı varlığıdır (32). Bir grup hasta fulminan seyir gösterir, görme kaybı semptomlar başladıktan sonraki birkaç hafta içinde gelişir ve hızlı progresse olur. Ağır papilödem, görme alanı defisiti ve görme keskinliğinde azalma, ayda 30'dan fazla geçici görsel kararma görülür (33).

Tedavide öncelikle İİH'ye neden olabilecek potansiyel ilaçlar kesilmelidir. Uyku apne sendromu gibi durumlar tedavi edilmelidir. Kilo verme tüm hastalara önerilmelidir. İİHTT çalışmasında dü-

şük sodyumlu kilo verme diyeti ile hastalarda %6'luk kilo kaybına karşılık BOS basıncında 50 mmH₂O azalma izlenmiştir (34). Yeniden kilo alımı ile rekürrens görülebilir. Başlangıç tedavisi olarak bir karbonik anhidraz inhibitörü olan asetazolamid verilir. İİHTT çalışmasında asetazolamid tedavisi ile perimetrik ölçümler, papilödem, BOS basıncı ve görme-ilişkili yaşam kalitesinde altıncı ayın sonunda ılımlı düzelme izlenmiştir (19). Asetazolamid %47-67 hastada semptom yönetimi ve görmeyi stabilize etmenin sağladığıdır. Günde iki kez 500 mg dozunda başlanıp gerekirse 2-4 g/gün dozuna dek arttırılabilir. Gebelikte, özellikle de ilk 20 haftada kullanımı görece kontrendikedir. Yan etki olarak akral ve oral paresteziler, anoreksi, malazi, ağızda metalik tat, yorgunluk, bulanıklık, kusma, hafif metabolik asidoz ve böbrek taşı oluşumu görülebilir. Genellikle bu yan etkiler doz ile ilişkilidir (32). Karbonik anhidraz inhibisyonu yapan bir nöbet önleyici ilaç olan topiramatin da benzer etkinliğe sahip olduğu bildirilmiştir (35). Günlük 100-150 mg dozunda kullanılabilir ve bu doz yaklaşık 1000-1500 mg asetazolamid karşılık gelebilir. Asetazolamid tedavisine rağmen kötüleşen görsel semptomların varlığında tedaviye furosemid (20-40 mg/gün) eklenebilir. Papilödem ve görsel fonksiyonların tedaviyle düzelmesine rağmen devam eden baş ağrısı olursa, migren profilaksisinde kullanılan ilaçlar kullanılabilir. Ancak kilo alımı yapan ilaçlara karşı dikkatli olunmalıdır. Fulminan seyirli hastalarda asetazolamid dozu 4 gr/güne çıkılabilir. Ek olarak akut görme kaybı varlığında intravenöz metilprednizolon (1 gr/gün-5 gün süreyle) verilebilir. Ancak uzun süre kullanımında BOS basıncı rebound etkisiyle artabileceğinden dolayı önerilmemektedir (32).

Medikal tedaviye rağmen görme alanında kötüleşme ve papilödeme bağlı görme keskinliğinde azalma potansiyel cerrahi tedavi endikasyonlarıdır. İki ana cerrahi uygulama optik sinir kılıfı fenestrasyonu (OSKF) ve şant uygulamasıdır. Serebral venöz stentleme de bir alternatiftir. OSKF görme keskinliği ve görme alanında %88-94 oranında düzelme veya stabilizasyon sağlamaktadır. Hastaların %40-45'inde operasyon komplikasyonu geliştiği bildirilmiştir. En sık görülenler geçici diplopi (%29-35), silier ganglion hasarına bağlı efferent pupil disfonksiyonu (%11) ve görme kaybıdır (%11). Görme kaybı genellikle geçicidir, ama hastaların %1,5-2,6'sında kalıcı olabilir. Hastalar başlangıçta yarar görse de %7-32 hastada relaps nedeniyle işlemi yinelenmek gerekir (32). Şant işlemleri VPŞ veya LPŞ operasyonu şeklindedir. Operasyon sonrasında baş ağrısı, diplopi, papilödem ve görme kaybının rahatlattığı bildirilmiştir. Görsel problemlerde %95-100 oranında stabilizasyon veya remisyon bildirilse de, bazı yayınlarda %10 oranında kötüleşme bildirilmiştir. Şantın çalışmaması ve revizyon gerektirmesi LPŞ'de en sık görülen komplikasyon olup hastaların yaklaşık yarısında görülür. VPŞ'de bu oran %19 olarak bildirilmiştir. Şant enfeksiyonu, abdominal ağrı ve düşük BOS basıncı işlem sonrasında görülebilir. Tedavideki yeri tartışmalı olsa da venöz sinüs stentleme de uygulanmaktadır (32). Semptomların iyileşmesinden sonra hastaların %8-38'inde rekürrens olmaktadır. Yeniden kilo alımı sık bir nedendir. Bu nedenle hastalar iyileştikten sonra belirli aralıklarla yeniden değerlendirilmelidir.

Spontan İntrakranial Hipotansiyon

İntrakranial hipotansiyon BOS'un üretim, emilim veya akımındaki dengesizliğin düşük intrakranial basınca ve kafatası içinde beyin sarkmasına neden olmasıyla gelişir. Sinirler ve diğer yapılar üzerindeki traksiyon postürü baş ağrısı ve diğer nörolojik semptomlara yol açar. Çoğunlukla LP sonrası persistan BOS sızınmasına bağlı olsa da spontan olarak da gelişebilir. Baş ağrısına düşük BOS basıncından çok, BOS hipovolemisinin yol açtığı düşünülmektedir. BOS kaçağının üç ana nedeni spinal dural membran yırtığı, meningeal divertikül rüptürü ve BOS-venöz fistül gelişimidir. Dural membran yırtığı travmatik veya spontan olabilir. Dejeneratif disk hastalığı, osseöz spurlar veya torasik dorsal osteofitlere bağlı geli-

şebilir. Meningeal divertiküller spontan olarak, dural yırtığın iyileşmesi sonrasında, veya bağ doku hastalıkları seyirinde oluşabilir. Spontan intrakranial hipotansiyonun (SİH) en sık sebebi bir torasik spinal sinir kökü boyunca dural fistüller yoluyla BOS sızıntısı olmasıdır. Bu tür defektler sıklıkla travma olmadan oluşan araknoid (Tarlov kistleri) rüptürünü gösterir (6). BOS sızıntısı ani bir hareket, düşme, gerilme, cinsel ilişki veya orgazm, hapşırma, spor aktivitesi veya önemsiz görülen travmalar sonrasında olabilir (36,37).

Yıllık insidansı 4-5/100bin olup, kadınlarda daha fazla görülür (%63). Major belirtisi postüral baş ağrısıdır. Baş ağrısı aniden veya kademeli olarak başlayabilir. Çoğu olguda ilk 15 dakika içinde olmak üzere, oturduktan veya ayağa kalktıktan sonraki 2 saat içinde baş ağrısı gelişir. Nadiren gök gürültüsü baş ağrısı şeklinde de başlayabilir. Ağrı zonklayıcı veya sıkıştırıcı tarzda, şiddeti değişken, jeneralize veya bölgesel (okspital, frontal) olabilir. Baş hareketleri, öksürük ve jugüler venöz kompresyon ile artabilir. Başarılı tedavi ile veya spontan olarak 2 hafta içinde düzelebilir. Bazı olgularda aylarca sürebilir. Hastalarda bulantı ve kusma (%51), boyun ağrısı ve ense sertliği (%33), tinnitus (%19) ve dizziness (%14) ilişkili semptomlar olarak görülebilir (37).

Tanı LP ile ilişkisiz pozisyonel ortostatik baş ağrısı olan hastalarda görüntüleme ile BOS kaçağı gösterilmesi veya tanısal LP'de düşük BOS açılış basıncı ölçülmesi ile konur. Ancak şüphelenilen hastalarda görüntüleme tanısal olmazsa LP yapılmalıdır. Kontrastlı serebral MRG, SİH'i tanımak için en duyarlı testtir. Bir meta-analizde serebral MRG anormalliği %81 olarak bildirilmiştir. Bu anormallikler en sık %75 oranında diffüz pakimeningeal kontrast tutulumu olmak üzere, subdural hematoma ve higromalar, dural venöz sinüslerde tıkanıklık, serebellar tonsiller herniasyon ve beyin sapsarkması, pitüiter genişleme, perioptik sinir kılıfı sıvısında azalma, dilate süperior optik venler, prepontin ve suprasellar sistemlerinin çapında azalma, orta beyin anteroposterior çapında azalmadır (38). Spinal MRG'de ise epidural sıvı kolleksiyonu, dural sakta kolaps, epidural venöz pleksusta tıkanıklık, meningeal divertiküller, dilate servikal epidural venler görülebilir. Görüntüleme ile tanı konulamazsa ve klinik şüphe devam ediyorsa noninvazif MR myelografi ve radyoizotop sisternografi gibi ek incelemeler yapılabilir. Serebral MRG'nin %20, spinal MRG'nin ise %50 oranında normal olabileceği bildirilmiştir. Ekstradural BOS koleksiyonunun noninvazif MR myelografi ile %63, MR myelografi ile %60, radyoizotop sisternografi ile ise %67 oranında gösterilebildiği bildirilmiştir (38,39).

Hastalarda BOS açılış basıncı 0-60 mm H₂O arasındadır. BOS analizinde ılımlı lenfositik pleositoz (50 hücre/μL'ye kadar), eritrosit varlığı ve protein artışı (100 mg/dl'ye kadar) görülebilir. Glukoz düşüklüğü ise olmaz (40). Ayırıcı tanıda migren, servikojenik baş ağrısı, Chiari I malformasyonu, postdural ponksiyon baş ağrısı ve aşırı drenaja yol açan BOS şantları yer alır (37).

Tedavide iki haftadan kısa süreli hafif ve orta derecede semptomları olan hastalarda başlangıçta noninvazif yöntemler uygulanır. Yatak istirahati ve kafein alımı (günde 2-3 kez, 200-300 mg), oral veya intravenöz hidrasyon, artmış tuz alımı, abdominal korse kullanımı önerilir, analjezikler ve glukokortikoidler kullanılabilir. Lomber epidural kan yaması (LEKY) hastalar konservatif tedaviden yarar görmediğinde kullanılabilir. Ancak tanı konulduğunda iki haftadan uzun süredir semptomatik olan, süreden bağımsız şekilde ağır baş ağrısı ve disabiliteye yol açan semptomları olan, agresif travma öyküsü olan, bağ doku hastalığı olan hastalarda LEKY ilk basamak tedavi olarak uygulanabilir. LEKY'de lomber epidural mesafeye 10-20 ml otopik kan verilir. Koagülopatisi, antikoagülan kullanımı ve sistemik hastalığı olanlarda kontrendikedir. Yarar görmeyen hastalarda LEKY tekrarlanabilir. Ek görüntüleme yöntemleriyle saptanan bir etiyoloji var ise, ona yönelik olarak endovasküler veya cerrahi girişimler uygulanabilir. Hastaların çoğu

başlangıç tedavisine yanıt verir. Spontan olarak 2-4 haftada düzelebilir. Tedavi sonrası bazı hastalarda geçici intrakranial hipertansiyon ortaya çıkabilir. Yüzde 10 hastada rekürrens olabilir (41).

KAYNAKLAR

1. Gencer Sariönder E, Topaktaş S. Ventriküler sistem ve beyin omurilik sıvısı. In: Çelebisoy N (ed). DeJong's The Neurologic Examination Türkçe. 6th ed. Ankara. Güneş Tıp Kitabevleri, 2008: 597-601.
2. <https://www.uptodate.com/contents/cerebrospinal-fluid-physiology-and-utility-of-an-examination-in-disease-states>
3. Rosenberg GA. Brain edema and disorders of cerebrospinal fluid circulation. In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J (eds). Neurology in Clinical Practice. 5th ed. Philadelphia. Butterworth Heinemann, 2008: 1693-1710.
4. Leinonen V, Vanninen R, Rauramaa T. Cerebrospinal fluid circulation and hydrocephalus. Handb Clin Neurol 2017; 145:39-50.
5. Friedman DI. Papilledema and pseudotumor cerebri. Ophthalmol Clin North Am 2001; 14:129.
6. Bozdağ M. Hidrosefali ve Serebral Ödem. In: Doğu O, Öksüz N (eds). Merritt Nöroloji. 13. Baskı, Türkçe 1. Baskı. Ankara. Güneş Tıp Kitabevleri, 2020: 918-945.
7. <https://www.uptodate.com/contents/normal-pressure-hydrocephalus>
8. Şen A, Zarifoğlu M. Sekonder parkinsonizm: normal basınçlı hidrocefali, vasküler parkinsonizm, post-travmatik parkinsonizm, beyin tümörlerine bağlı parkinsonizm. Özer FF (ed) Parkinson Hastalığı. 1. Baskı. Ankara. Türkiye Klinikleri, 2021: 133-137.
9. Graff-Radford NR, Jones DT. Normal pressure hydrocephalus. Continuum (Minneapolis Minn) 2019;25(1): 165-186.
10. Gavrilov GV, Gaydar BV, Svistov DV, Korovin AE, Samarcev IN, Churilov LP, et al. Idiopathic normal pressure hydrocephalus (Hakim-Adams Syndrome): clinical symptoms, diagnosis and treatment. Psychiatr Danub 2019;31(Suppl 5):737-744.
11. Espay AJ, Da Prat GA, Dwivedi AK, et al. Deconstructing normal pressure hydrocephalus: Ventriculomegaly as early sign of neurodegeneration. Ann Neurol 2017; 82:503.
12. Hebb AO, Cusimano MD. Idiopathic normal pressure hydrocephalus: a systematic review of diagnosis and outcome. Neurosurgery 2001; 49:1166.
13. Curran T, Lang AE. Parkinsonian syndromes associated with hydrocephalus: case reports, a review of the literature, and pathophysiological hypotheses. Mov Disord 1994;9(5):508-520.
14. Relkin N, Marmarou A, Klinge P, Bergsneider M, Black PM. Diagnosing idiopathic normal-pressure hydrocephalus. Neurosurgery. 2005;57(3):4-16.
15. Kitagaki H, Mori E, Ishii K, et al. CSF spaces in idiopathic normal pressure hydrocephalus: morphology and volumetry. AJNR Am J Neuroradiol 1998; 19:1277.
16. Friedman DI, Jacobson DM. Diagnostic criteria for idiopathic intracranial hypertension. Neurology 2002; 59:1492.
17. <https://www.uptodate.com/contents/idiopathic-intracranial-hypertension-pseudotumor-cerebri-epidemiology-and-pathogenesis>
18. Kesler A, Gadoth N. Epidemiology of idiopathic intracranial hypertension in Israel. J Neuroophthalmol 2001; 21:12.
19. Wall M, Kupersmith MJ, Kiebertz KD, et al. The idiopathic intracranial hypertension treatment trial: clinical profile at baseline. JAMA Neurol 2014; 71:693.
20. Bono F, Lupo MR, Lavano A, et al. Cerebral MR venography of transverse sinuses in subjects with normal CSF pressure. Neurology 2003; 61:1267.
21. Sugerman HJ, DeMaria EJ, Felton WL 3rd, et al. Increased intra-abdominal pressure and cardiac filling pressures in obesity-associated pseudotumor cerebri. Neurology 1997; 49:507.
22. Wall M. The headache profile of idiopathic intracranial hypertension. Cephalalgia 1990; 10:331.
23. <https://www.uptodate.com/contents/idiopathic-intracranial-hypertension-pseudotumor-cerebri-clinical-features-and-diagnosis>
24. Wall M, Falardeau J, Fletcher WA, et al. Risk factors for poor visual outcome in patients with idiopathic intracranial hypertension. Neurology 2015; 85:799.

25. Thurtell MJ. Idiopathic intracranial hypertension. *Continuum (Minneapolis Minn)* 2019;25(5):1289-1309.
26. Thambisetty M, Lavin PJ, Newman NJ, Biouesse V. Fulminant idiopathic intracranial hypertension. *Neurology* 2007; 68:229.
27. Acheson JF. Idiopathic intracranial hypertension and visual function. *Br Med Bull* 2006;79-80:233-244.
28. Degnan AJ, Levy LM. Narrowing of Meckel's cave and cavernous sinus and enlargement of the optic nerve sheath in Pseudotumor Cerebri. *J Comput Assist Tomogr* 2011; 35:308.
29. Hoffmann J, Huppertz HJ, Schmidt C, et al. Morphometric and volumetric MRI changes in idiopathic intracranial hypertension. *Cephalalgia* 2013; 33:1075.
30. Friedman DI, Jacobson DM. Diagnostic criteria for idiopathic intracranial hypertension. *Neurology* 2002; 59:1492.
31. Friedman DI, McDermott MP, Kiebertz K, et al. The idiopathic intracranial hypertension treatment trial: design considerations and methods. *J Neuroophthalmol* 2014; 34:107.
32. <https://www.uptodate.com/contents/idiopathic-intracranial-hypertension-pseudotumor-cerebri-prognosis-and-treatment>
33. Wall M, Falardeau J, Fletcher WA, et al. Risk factors for poor visual outcome in patients with idiopathic intracranial hypertension. *Neurology* 2015; 85:799.
34. NORDIC Idiopathic Intracranial Hypertension Study Group Writing Committee, Wall M, McDermott MP, et al. Effect of acetazolamide on visual function in patients with idiopathic intracranial hypertension and mild visual loss: the idiopathic intracranial hypertension treatment trial. *JAMA* 2014; 311:1641.
35. Celebisoy N, Gökçay F, Sirin H, Akyürekli O. Treatment of idiopathic intracranial hypertension: topiramate vs acetazolamide, an open-label study. *Acta Neurol Scand* 2007; 116:322.
36. Dobrocky T, Nicholson P, Häni L, et al. Spontaneous intracranial hypotension: searching for the CSF leak. *Lancet Neurol* 2022; 21:369.
37. <https://www.uptodate.com/contents/spontaneous-intracranial-hypotension-pathophysiology-clinical-features-and-diagnosis>
38. D'Antona L, Asif H, Craven CL, et al. Brain MRI and Ophthalmic Biomarkers of Intracranial Pressure. *Neurology* 2021;96(22):2714-23.
39. cShievink WI. Spontaneous spinal cerebrospinal fluid leaks and intracranial hypotension. *JAMA* 2006; 295:2286.
40. Mokri B. Low cerebrospinal fluid pressure syndromes. *Neurol Clin* 2004; 22:55.
41. <https://www.uptodate.com/contents/spontaneous-intracranial-hypotension-treatment-and-prognosis>



Algoloji ve Ağrı Tedavisi

Prof. Dr. Işın Ünal Çevik

Giriş

Ağrı, kişinin hayat kalitesini bozan, ızdırap veren, kişinin etkileşimde bulunduğu çevresiyle arasında hoşnutsuzluk yaratan, ekonomik yük getiren, hastalar için çok önemli bir sağlık sorunu haline gelebilen bir semptomdur. Ağrının 3 farklı yüzü vardır: İyi-Kötü ve Çirkin: Ağrının iyi özelliği; yaşamsal olmasıdır. Koruyucu erken uyarı- alarm belirtisidir. Duyusal- tanımlayıcı boyutu sayesinde noksiyus uyarıyı hisseder, motor cevap (geri çekilme reflex) ile daha fazla hasarlanmayı engeller. Ağrı esnasında otonomik (kardiyovasküler, solunum, gastrointestinal, genitoüriner ve endokrin) cevaplar da oluşur. Ağrının kötü özelliği; affektif/emosyonel /bilişsel boyutları ile ilişkilidir. Ağrı, hoş gitmeyen bir deneyimdir ve acı çekmemize sebep olur. Tüm dikkatimizi hemen üzerine çekerek, fonksiyon kaybına neden olur. Ağrının çirkin tarafı ise; kronik ağrıda olan, maladaptif bir sürecin gelişmedir. Artık kronik ağrı bir hastalık olarak kabul edilir, koruyucu değildir, hayat kalitesini bozar, ızdırap verir, kişinin etkileşimde bulunduğu çevresiyle arasında hoşnutsuzluk yaratır ve ciddi ekonomik yük getirir. Ağrısı olan her hastanın mutlaka kırmızı bayrak belirtisi ve bulguları detaylı araştırılmalı ve algoloji bilimi öğretileri doğrultusunda tedavi edilmelidir.

Tarihçe:

Algoloji bilim dalının kurucusu olan John J. Bonica (1917-1994), Washington Üniversitesi'nde anesteziyoloji uzmanı olarak çalıştığı dönemlerde, beyin cerrahisi uzmanı Lowell E. White Jr. ve hemşiresi ile iş birliği yaparak ilk kez akademik ortamda sağlık hizmeti verenler ve araştırmacılarla birlikte "multidisipliner ağrı kliniğini" kurmuştur. Bu merkezde, kronik ağrısı olan hastaların problemleri ve tedavi stratejileri düzenli olarak tartışılmış ve planlanmıştır. 1970'li yılların ortasında Washington Üniversitesi resmi olarak ağrı tedavisi eğitim programı veren ilk kurum haline gelmiştir. John J. Bonica ağrı araştırmaları yapan farklı branşlardaki bilim insanlarını da grubuna dahil etmiştir. Ağrı alanındaki araştırmaları öncelikli madde olarak görerek ağrı yönetimini, sağlık hizmetinin bir parçası olması yönünde yorulmadan çabalamış ve 1973 yılından sonra John J. Bonica'nın öncü çabalarıyla farklı branşlardaki hekimler ve temel bilim alanındaki araştırmacılar tarafından oluşturulan uluslararası düzeyde bir organizasyon olan Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneği (IASP) ile "Pain" dergisi kurulmuştur (<https://www.iasp-pain.org/person/in-memoriam-john-j-bonica/>). 1990'lı yılların sonlarından itibaren sağlık hizmeti sunan merkezlerde ağrı; 5. Vital bulgu olarak kabul görmüş ve 2001 yılında sağlık hizmetleri organizasyonları akreditasyonu birleşik komisyonu olan "Joint

Commission on Accreditation of Healthcare Organizations - JCI" tarafından ağrı hastalarının yönetim standartları tanımlanmış (Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations Pain Standards for 2001 and Examples of Implementation) ve halen güncellenmektedir (<https://www.jointcommission.org/resources/patient-safety-topics/pain-management-standards-for-accredited-organizations/>).

Ağrı sıklıkla adaptif bir rol üstlenmekle birlikte, fonksiyon bozukluğu yanında, sosyal ve psikolojik iyilik haline de olumsuz etkileri olabilmektedir. Kişinin bildirdiği ağrı deneyimine saygı duyulması gerekir. Ağrıyı ifade etmede kullanılan pek çok davranıştan biri, "sözel" tanımlamalardır, ancak bir canlının iletişim kuramıyor olması, onun acı çekmediği anlamına da gelemez. Akut ağrı, altta yatan tıbbi durumun tedavisi ya da ortadan kaldırılması ile sıklıkla düzelir. Ancak bazı durumlarda ağrı 3 aydan fazla devam edebilir ve "kronik ağrı" olarak tanımlanır (<https://www.iasp-pain.org/advocacy/definitions-of-chronic-pain-syndromes/>). Kronik ağrı artık koruyucu değildir, kişi ve etkileşimde bulunduğu çevreye hoşnutsuzluk yaratır, hastalarda tek ve en önemli klinik problem haline gelir. Kronik ağrı dünya çapındaki yetişkinlerin %20'sini etkilediği ve her yıl %10 yetişkine kronik ağrı tanısı konduğu bildirilmektedir (1).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından revize edilen Uluslararası Hastalıklar Sınıflaması-11 (ICD-11) kodlarında kullanılması amacıyla, Uluslararası Ağrı Çalışma Derneği (IASP) tarafından "Kronik Ağrı"nın tanımlanması ve sistematik sınıflaması önerilmiştir. Bu sınıflamaya göre kronik ağrı, "primer (birincil) kronik ağrılar" ve "sekonder (ikincil) kronik ağrılı sendromlar" olarak ikiye ayrılmaktadır. Primer kronik ağrılar içinde kronik yaygın ağrı (fibromiyalji), kompleks bölgesel ağrı sendromu, primer kronik baş ağrısı veya orofasiyel ağrı, primer kronik visseral ağrı, primer kronik kas-iskelet ağrısı yer almaktadır. Sekonder kronik ağrılı sendromlar ise; altta yatan bir hastalık ya da durum ile ilişkili olup, kanser-ilişkili kronik ağrı, ameliyat-sonrası veya travma-sonrası kronik ağrı, kronik nöropatik ağrı, sekonder kronik baş ağrısı veya orofasiyel ağrı, sekonder kronik visseral ağrı, sekonder kronik kas-iskelet ağrısı olarak sınıflandırılmaktadır (2).

Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneği (IASP) ağrıyı; gerçek veya potansiyel bir doku hasarından kaynaklanan veya bu şekilde tanımlanan, hoş olmayan bir duyu ve duygusal bir deneyim olarak tanımlamaktadır. Disiplinler arası ortak dili sağlamak amacıyla ağrı ile ilişkili sık kullanılan terimler ve tanımları Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Ağrı ilişkili Terimler ve Tanımları (<https://www.iasp-pain.org/resources/terminology/> Türkçeleştirilerek alıntılanmıştır)

Terminoloji	Tanım
Ağrı Eşiği	Bir uyarının ağrılı olarak algılanması için gereken en düşük şiddet derecesi
Ağrı Tolerans Düzeyi	Kişinin belirli bir durumda, ağrı oluşturan uyarıyı kabul etmeye istekli olduğu, en yüksek uyarı şiddeti
Noksiyus uyarı	Doku hasarına yol açabilecek; termal, mekanik ya da kimyasal uyarı
Nosiseptör	Deri, kas, eklem, tendon, subkutan dokular ve iç organlarda ağrı duyusunu algılayan özel yapı
Nosisepsiyon	Noksiyus uyarısının kodlandığı nöral süreçler.

Tablo 1. Ağrı İlişkili Terimler ve Tanımları (<https://www.iasp-pain.org/resources/terminology/> Türkçeleştirilerek alıntılanmıştır)

Terminoloji	Tanım
Analjezi	Normalde ağrılı olacak uyarıya ağrı cevabının olmaması
Anesteziya Doloroza	Anestezik bir alan ya da bölgedeki ağrı.
Allodini	Normalde ağrıya neden olmayan (noksiyus-olmayan) bir uyararla tetiklenen ağrı
Hipoestezi	Uyarana duyarlılığın azalması (özel duyular hariç)
Hiperanaljezi	Ağrılı (noksiyus) bir uyarana artmış ağrı cevabı
Hiperestezi	Duyusal uyarana artmış cevap
Parestezi	Spontan ya da uyarılmış anormal duyu, dizesteziden farklı olarak, hoş gitmeyen özellik olmak durumunda değildir.
Nosiseptif Ağrı	Dokuda gerçek ya da olası hasar oluşturabilecek bir uyarı ile nosiseptörlerin aktivasyonu sonucu gelişen ağrı
Nöropatik Ağrı	Somatosensoriyel sistemde bir lezyon ya da hastalık sonrası gelişen ağrı
Nosiplastik ağrı	Gerçek veya tehdit altındaki doku hasarına ve periferik nosiseptörlerin aktivasyonuna veya somatosensoriyel sistem lezyon ya da hastalığına sebep olabilecek açık bir kanıt olmamasına rağmen, değişmiş nosisepsiyondan kaynaklı ağrı
Kozalji	Travmatik bir sinir lezyonu sonrasında sıklıkla vazomotor ve sudomotor disfonksiyon ve daha sonra trofik değişikliklerin de eklendiği, sürekli yanma hissi, allodini ve hiperpati ile karakterize sendrom
Sensitizasyon (Duyarılma)	Nosiseptif nöronun normal bir girdiye karşı artmış cevaplılığı ve/veya eşik altındaki bir uyarıya yanıt oluşturması.

Ağrı ve Nosisepsiyon

Dokuda hasar ya da tehdit sonucu tetiklenen ağrı duyusuna ait sinyallerin periferden kortekse kadar taşınması sürecine nosisepsiyon denir. Ağrı ve nosisepsiyon özdeş değildir (3). **Nosiseptörler** deri, kas, eklem, tendon, subkutan dokular ve iç organlardaki ağrı duyusunu algılayan özel yapılardır. Nosiseptörler pek çok farklı (çevresel irritanlar, kimyasallar, noksiyus termal uyarılar, ve mekanik noksiyus gibi) uyarana aktive olurlar (3). Yüksek-eşikli mekanoreseptörler (High-threshold mechanoreceptors-HTM), mekanik deformasyona cevap verirlerken, termal nosiseptörler uç derecelerdeki sıcaklıklarda (>45°C veya <5°C) aktive olurlar. Mekanik nosiseptörlerin yüksek baskıya maruz kaldıklarında aktive olurlar ve oluşan ağrı sinyali, A-delta lifleri ile 5-30 m/sn hızla taşınır. Polimodal nosiseptörler (PMN), pek çok farklı doku-hasarı yapan uyarılara (Hidrojen iyonları, asetil kolin, P-maddesi, 5-hydroxytryptamine (5-HT), sitokinler, bradykinin, histamin, prostaglandinler, lökotrienler gibi) cevap verirler. Prostaglandinler ve bradykinin, düşük-şiddetli uyarana aktive olan nosiseptörleri sensitize eder. Histamin ve serotonin sinir sonlanmalarına direkt uygulandığında ağrıya sebep olur. Hidrojen iyonları ve serotonin hücre membranındaki iyon kanallarına direkt etki eder, fakat diğerlerinin pek çoğu, hücre membran reseptörlerine bağlanır ve G-protenleri aracılı sekonder-messenger sistemleri aktive eder. Polimodal nosiseptörler uyarıldığında ağrı sinyali, miyelinsiz C lifleri ile iletilir. Bir travma sonrasında öncelikle noksiyus uyarı habercisi olarak keskin bir "ilk ağrı" hissedilir. Keskin, delici, iyi lokalize edilebilen ve hızlı ilk ağrı; termal ya da mekanik nosiseptörlerin uyarılması sonrasında ince miyelinli, 1-5 mm çaplı, A-delta lifleri ile, 2-20m/s hızla taşınır. Bu ilk ağrıyı, daha uzun süreli, daha zor lokalize edilebilen, künt bir ağrı veya yanma hissi yani "ikinci ağrı" takip eder ve miyelinsiz, küçük çaplı (0.02–1 mm), C lifleri ile <2 m/sn hızla taşınır. **Somatik nosiseptörler**, yüzeysel (deri ve kasta) ya da derin (eklem, tendon, kemikte) yer alır. Somatik ağrı; iyi lokalize edilir, zonklama, sızı şeklinde tarif edilir. **Visseral nosiseptörler** ise, iç organlardaki gerilme, hipoksi, hasarlı dokular ve inflamatuvar hücrelerden salgılanan kimyasallara cevap verirler. Visseral ağrı; sıklıkla yansır, iyi lokalize edilemez, yaygındır ve otonomik bulgular (solukluk, terleme, bulantı, tansiyon, nabız değişiklikleri gibi) eşlik

eder. **Transdüksiyon**, noksiyus termal, mekanik ya da kimyasal uyarının, duyu liflerinde elektriksel aktiviteye (aksiyon potansiyeli) dönüştürülmesidir. Bu süreç, nosiseptörlerde ekspres edilen özel reseptör iyon kanalları ile sağlanır. **Kondüksiyon**; noksiyus uyarı sonucu oluşan bu aksiyon potansiyelinin, periferik terminal ve aksionlardan, ince miyelinli A-delta lifleri ve miyelinsiz ince C lifleri ile arka kök ganglionuna, oradan arka boynuzdaki nöronlara ve yukarı doğru ilerleyerek santral sinir sistemindeki terminallere kadar iletilmesidir. **Transmisyon** ise, periferden gelen noksiyus uyarının spinal korddaki 2. Sıra nöronlara ve daha sonra santral sinir sistemindeki talamus, serebral ve serebellar yapılarıdaki nöronlara sinaptik transferi olarak tanımlanır. Noksiyus uyarılar, primer afferent sinirlerle arka kök ganglionuna (DRG) ve sonra da spinal kord arka boynuzuna iletilir. Baş ve boyundan kaynaklı noksiyus uyarılar kranial sinirlerle beyin sapına taşınır. V, VII, IX, ve X. kranial sinirlerde, primer afferent liflerin I. nöronları sensorial ganglionda bulunur. Baş seviyesinin altındaki dokuların innervasyonunu sağlayan primer afferent liflerin çoğunun I. nöronları spinal sinirlerin dorsal kök ganglionunda bulunur. A-delta ve C-lifleriye yukarı çıkan afferent ağrı bilgisi, esas olarak spinal kord arka boynuzdaki yüzeysel laminalardaki nöronlarda sonlanır. Lamina 1'de yer alan nöronların çoğu sadece ağrılı uyarıyı alırlar. Substantia gelatinosa (Lamina 2) ise hem eksite edici ve hem de inhibe edici olan interne nöronlardan oluşur. Bu nöronların bazıları nosiseptif bazıları ise nosiseptif olmayan iletileri alırlar. C lifleri Lamina 1 ve 2'ye iletilirken, A-delta lifleri Lamina 1 ve Lamina 5'e iletilirler. Lamina 3 ve 4'te yerleşik olan nöronların büyük çoğunluğu A-beta lifleri ile iletilen iletileri alırlar. Lamina 3-4-5'te ise talamus ve beyinsapına ileti gönderen Geniş Dinamik Alan (WDR) nöronları bulunur. WDR nöronları hem zararsız A-beta lifleri ile gelen uyarılara hem de A-delta lifleri ile taşınan nosiseptif uyarılara yanıt vermektedir. Burası somatik ve visseral nosiseptif iletilerin toplandığı alandır. Derin visseral yapılardan ve deri ya da kas gibi somatik nosiseptörlerden konverjan input alan spinal kord hücrelerine "somatovisseral hücreler" denir. Visseral afferentler, somatik ağrı afferentleri ile aynı yollar boyunca taşınır. Bu konverjans "**yansıyan ağrının**" temeli olabilir. Bu nedenle beyin, visseral ağrıyı, somatik ağrı gibi yorumlayabilir. Örnek olarak anjina pectoris ağrısının sol kola yayılması, derin dokulardaki nosiseptörlerdeki aktivite aynı spinal seg-

ment aşağı veya yukarı hizasında girer, karşı tarafa geçer ve böylece spinotalamik yol kontralateral talamusa ulaşır. Hipotalamus ve suprahipotalamik yapılar, sempatik sinir sisteminin aktivasyonunu tetikler ve ağrılı uyarana karşı, savunma yanıtı oluşur. Medulla; ağrının motivasyonel/afektif komponentlerinde rol alır. Ponsta yer alan ve ağrı ile ilgili en önemli çekirdeği: Locus coeruleus: Noradrenalin içeren nöronlar aracılığıyla spinal korda inen ağrı yollarını modüle eder. Mezensefalon; çoğunlukla ağrının afektif devrelerine ev sahipliği yapar. Beyinsapı retiküler sistemle yoğun bağlantıları vardır. Önemli yapıları arasında: peri-aquaduktal gri cevher (PAG), superior kollikulus, red nukleus, pre-tectal nukleus (anterior and posterior), Darkschewitsch nuklus, Cajal'in interstisyel nuklusu, interkollikulus nukleus, nukleus kuneiformis ve Edinger-Westphal nukleus sayılabilir. Talamus; beyin merkezi anahtar istasyonudur. Pek çok nukleusu ağrı ile ilişkilidir. Lateral nukleuslar (özellikle lateral spinotalamik traktus aracılığıyla ventral posterolateral nucleusa gelen nosiseptif ileti): ağrının duyuşal/ayırd edici özellikleri olan lokalizasyon, süre ve şiddetini belirler. Medial nukleuslar (özellikle medial spinotalamik traktus aracılığıyla gelir: afektif ağrı, ağrıya karşı uyanıklık, otonomik cevaplar ve hoş gitmeyen ağrı algısıyla ilişkilendirilmektedir (4). Noksizus uyarı, serebral kortekste **ağrı algısını** oluşturduğu gibi tepeden aşağıya doğru inen yollarıyla, **ağrı modülasyonu** da sağlar (5).

Ağrının Modülasyonu:

Ronald Melzack ve Patrick Wall 1965 yılında, ağrının spinal kord düzeyindeki modülasyonu ile ilgili "kapı-kontrol teorisini" tanımladılar. Spinal kord dorsal boynuzdaki bağlantıların, bir kapı gibi davranarak, periferden gelen ağrılı uyarıyı engellediği ya da geçişine izin verdiği bildirilmektedir. Arka boynuz giren ve A-delta ve C lifleriyle taşınan ağrı duyuşu kapıyı açma eğilimindeyken, A-beta kalın liflerin aktivasyonu ise bu kapıyı kapama eğiliminde olduğu öne sürülmüştür. Kapı-kontrol teorisine göre, ağrılı bölgenin taktik uyarısı sonrası, A-beta myelinli kalın liflerle taşınan bilgi, spinal korddaki internöronları uyarak, A-delta ve C lifleriyle üst merkezlere taşınan ağrı uyarısını baskılar. Klinik pratikte de kalın myelinli liflerin stimülasyonunun (masaj, TENS ve spinal kord stimülasyonunda olduğu gibi) kapıyı kapatarak ağrıyı azalttığı bildirilmektedir. Santral sinir sisteminde, periakuaduktal gri cevher (PAG), nukleus rafe magnus, dorsal rafe, rostral ventral medulla, kaudat nukleus, septal nukleus, hipotalamus, habenula, hipokampus, spinal kord ve periferik sinir sistemindeki pek çok yapıda opioid reseptörler bulunur. PAG-aracılı inen opioid sistem, lokal GABAerjik internöronlar aracılığıyla ağrıyı baskılar. Opioid reseptörlere bağlanan endojen opioidler (enkefalinler, endorfinler ve dinorfinler), potasyum kanallarını aktive eder, kalsiyumun hücre içine girişini engeller ve hücre hiperpolarizasyonuna sebep olur. P-maddesinin inhibisyonu ile ağrı iletimi inhibe edilir.

Spinal kord arka boynuz, inen ve çıkan yollar ile ağrının modifiye edildiği bir kavşak bölgesidir. Pek çok fizyolojik ve patolojik durumlarda ağrılı uyarının doğası ve bireyin davranışsal durumuna bağlı olarak tepeden-aşağıya doğru ağrı modülasyonu sağlanır. Ağrının modülasyon özellikle "inen- monoaminerjik yollarla" sağlanır. Monoaminler; serotonin, norepinefrin ve dopamindir. Antinosisseptif yollar: noradrenalin (locus coeruleus'tan), serotonin (raphe nukleus'tan), dopamin (A11, Periventriküler posterior hipotalamus'tan), ve opioid yollar, spinal kordda inen yollar aracılığıyla ağrıyı modifiye ederler. 2000' li yıllardan itibaren, inen ağrı yollarının sadece antinosisseptif olmadığı, özellikle nöropatik ağrılı hastalarda görüldüğü gibi pronosisseptif de olabileceği bildirilmektedir. Monoaminerjik nörotransmitterleri kullanan bu inen yollar özellikle bağlandıkları reseptör alt tiplerine göre farklı yanıtlar oluşturmaktadır. Örnek olarak, serotonin molekülü, 5-HT1 reseptörü üzerinden ağrıya inhibitör etki sağlarken, 5-HT2 ve 5-HT3 reseptörleri üzerinden ağrıya arttırıcı (fasilitatör) etki oluştu-

rurlar. Dopamin de bağlandığı reseptörlere göre farklı etkiler oluşur. D2 ve D3 reseptörleri antinosisseptif etki gösterirken, D1 reseptörlerinin aktivasyonu pronosisseptiftir. Noradrenalin ise, inen ağrı yollarında özellikle alfa adrenerjik reseptörler aracılığıyla ağrıya inhibitör (antinosisseptif) etkiye sahiptir. Motivasyon, anksiyete, korku ve duyuş durumunu kontrol eden pek çok beyin bölgesinin, ağrı duyuşunda önemli etkileri vardır.

Ağrı algısı öznelidir. Aynı şiddette acı veren bir uyarı, her bireyde farklı düzeyde ağrı algısına neden olur. Sosyo-kültürel düzey, psikolojik durumlar, ırk, genetik yapılar, dinsel inanışlar, cinsiyet, yaş, beraberindeki diğer hastalıklar, ağrının farklı şekilde algılanmasına neden olur. Uygulanan uyarıya (sıcak, soğuk, basınç, elektrik şoku, iskemi...) bağlı olarak farklı bölgeler ön plana çıkmakla birlikte primer (S1) ve sekonder (S2) somatosensoriyel korteks, insular korteks, anterior (ACC) ve orta singulat korteks, posterior singulat girus ve talamus, ağrı ile ilişkili merkezler olarak değerlendirilebilir. Primer somatosensoriyel nöronları ağrının lokalizasyon ve şiddetinden sorumludur ve ağrı algısı için küçük bir bölgeye sahiptir. Kortekste özellikle sekonder somatosensoriyel korteks, singulat ve insular korteks ağrı algısında aktif bölgelerdir. Bu bölgeler nosiseptif uyarı ile güçlü bir şekilde aktive olmaktadır, ağrının afektif ve motivasyonel boyutundan sorumludurlar. Ağrının kavramsal bir model (Nöromatriks teorisi) ile tanımlanması, duyuşal/ayırd edici, bilişsel, duygulanımsal ve motivasyonel boyutlarını içerir. Lateral sistemler: S1 ve S2, lateral talamus ve posterior insula; esas olarak ağrılı uyarının lokalizasyon ve şiddetinin ayırd edilmesinde, medial sistemler: ACC ve insular korteks limbik sistemin komponentleridir ve ağrının duygulanımsal (bilişsel-değerlendirici) kısmında rol alır. Nöromatriksin girdileri arasında somatik ve visseral noksizus uyarılarının tipi ve şiddeti yanında, kişiye ait bilişsel özellikler (dikkat, distraksiyon, hipervijilans, katastrofikasyon, yeniden değerlendirme, kontrol), limbik sistem, duyuş durumu (anksiyete, depresyon), inanışlar, beklentiler, plasebo etkisi, otonom sistem ilişkili homeostatik yollar, immün sistem, genetik özellikler yanında opioid, serotonerjik, noradrenajik, dopaminerjik yapıların kimyasal ve yapısal özelliklerinin tümü, ağrı algısında belirleyicidir. Nöromatrikste oluşan çıktılar da ağrı deneyiminin, homeostatik ve davranışsal, çok boyutlu cevaplarını oluşturur. Limbik sistem, talamus, amigdala, hipokampus ve bazal ganglionları içerir. Bu yapılar bir duyunun afektif niteliğini yani duyunun hoş olan/ hoş olmayan niteliği ile ızdırıp çekme/ ödüllendirme sürecini ayarlar. Hafıza büyük ölçüde aktive edilir ve bilgiler kaydedilir. Böylece her bireyin ağrı duyuşuna karşı tutum ve davranışı belirlenir. Ağrılı uyarı sonrası çekinme ve kaçınma davranışı oluşturulur. Ağrının bilişsel boyutu kortikal aktivite ile sağlanır ve ağrıya karşı motor cevabın da belirlenmesinde rol alır. Olası koruyucu, uzaklaştırıcı veya tedavi edici stratejiler belirlenir, geçmiş dönemlerdeki entelektüel deneyimler değerlendirilir (5).

Ağrı Duyarlılığı:

İnflamasyon veya doku hasarı gibi durumlarda nosiseptörlerin eşik değerleri değişebilir. "Sensitizasyon" -duyarlı hale gelme, bir nosiseptif nöronun normal bir girdiye karşı artmış cevaplılığı ve/veya eşik altındaki bir uyarıya yanıt oluşturmasıdır. Sensitizasyon kavramı hem ağrı eşik değerinin düştüğünü hem de eşik değeri üstünde oluşturulan yanıtın olması gerektiğinden fazla olduğunu anlatmaktadır. Sensitizasyon, periferik veya santral kökenli olabilmektedir (6). Uluslararası Ağrı Çalışma Birliği (IASP) "**periferik sensitizasyon**" tanımını, periferdeki nöronların uyarıya artmış yanıtıllığı veya bu nöronlarda ağrı oluşturan eşik değerin düşmesi, "**santral sensitizasyon**" kavramını ise, santral sinir sistemindeki nosiseptif nöronların normal veya eşik değerin altındaki afferent uyarılara karşı artmış yanıtıllığı şeklinde tanımlamıştır. **Hiperaljazi** (ağrılı bir uyarıya artmış ağrı cevabı) ve **alodini** (normalde ağrı

uyandırmayan bir uyarıya ağrı cevabının gelişmesi) gibi klinik bulgular sensitizasyon varlığına işaret eder.

Hasarlı hücrelerden salınan pek çok kimyasal (bradikinin, P-maddesi, nerve growth factor (NGF-sinir büyüme faktörü), ATP, histamin, serotonin, prostaglandinler, lökötrienler, asetilkolin gibi...) sensitizasyonu tetikleyebilmektedir. Bu moleküller, "inflamasyon çorbasını" oluşturur, nosiseptörleri etkileyerek, uyarılabilirliklerini düşük eşik değerlerine dönüştürür. Böylece *periferik sensitizasyon* gelişir. Bu şekilde doku hasarı olan bölgede düşük yoğunluktaki bir mekanik uyarı, artmış sensitizasyon sonucunda ağrı olarak algılanır (**primer hiperaljezi**). Devamlı bir uyarı durumunda spinal kord WDR nöron yanıtı artar, bu durum -"wind up"- "temporal sumasyon" olarak adlandırılır. Wind-up fenomeni, kısa süreli ve geri dönüşümlü bir sinaptik plastisitedir. Bu fenomen, deneysel olarak C liflerinin düşük frekanslı (<5 Hz) ardışık uyarımı ile oluşan aksiyon potansiyelleri genliğinin giderek artışı ile karakterizedir. Santral sensitizasyon sonucu dorsal boynuz nöronların reseptif alanı genişler, eşik değeri düşer, yoğunluğunda artış ve süresinde uzama olduğu gözlenir. Böylece ağrılı alan primer hasarlı bölgenin dışına doğru da genişler (**sekonder hiperaljezi**). Sensitizasyon normalde adaptif, kendisi ile sınırlı bir süreçtir ve hasar sonrası iyileşmeyi hızlandırır. Ancak uzamış sensitizasyon maladaptif süreçlere ve kronik ağrıya sebep olur. Tekrarlayan ağrılı uyarılar aynı zamanda dorsal boynuz nöronlarında uzun-süreli değişiklikler de yapmaktadır. Bu değişiklikler santral sinir sisteminde NMDA aracılı -uzun süreli güçlenme- "long-term potansiyasyon" (LTP) sonrası oluşan değişikliklere benzer ve dorsal boynuz nöronlarında "ağrı hafızası" oluşumuna da temel teşkil eder. Kronik ağrı durumlarında fosforilasyon gibi enzimatik değişiklikler ve sonrasında efektör proteinleri etkileyen c-fos gibi transkripsiyon faktörlerinin aktivitesinin değişmesiyle de iyon kanallarının aktivasyon eşik değerleri değişebilir. Dorsal boynuz nöronlarında fonksiyonel ve latent sinaptik bağlantılar vardır. Latent bağlantılar güçlü nosiseptif uyarılarda fonksiyonel hale gelir nöronal re-organizasyon ile yeni reseptif alanların oluşmasına neden olur. Kronik ağrı durumlarında, periferik sinirlerden peptid ve glutamat salınımı spinal kordda nörokinin ve NMDA reseptörlerinin aktive olmasına neden olmaktadır.

Normal durumlarda santral sinir sisteminden spinal korda ağrı algısını azaltıcı sinyaller mevcuttur. Prefrontal korteks, periaquaduktal gri cevher ve rostral ventral medulladaki aktivasyon endojen ağrı inhibisyonundan sorumludur. Ancak pek çok kronik ağrılı durumlarda inen yollardaki disregülasyon, yani ağrıyı durdurucu (antinoseptif) mekanizmaların yeterli işlev görememesi ve ağrının fasilitasyonu gözlenmektedir. Kronik ağrılı hastalarda bu nedenle ağrılı uyarılara artmış cevap-hipersensitivite (temporal sumasyon) ve eş zamalı 2 ağrılı uyarı verildiğinde ağrı inhibisyonunda (koşullu- ağrı modülasyonu) azalma gözlenmektedir. Kronik ağrısı olan bireylerin beyin görüntüleme çalışmalarında yapısal değişiklikler de gözlenmiştir (5).

Ağrı Sınıflaması:

1. Süreye bağlı (akut ağrı, kronik ağrı)
2. Anatomik yerleşime göre (baş, yüz, bel, kol, bacak, pelvik ağrılar, gibi)
3. Etiyolojiye bağlı (kanser, zona zoster, artrit, miyokard enfaktüsü, otit, yanık, travma, operasyona bağlı ağrılar, gibi)
4. Mekanizmaya bağlı (Nosiseptif / İnflamatuvar Ağrı, Nöropatik Ağrı, Nosiplastik Ağrı, Karma tipte Ağrı)

Nosiseptif/İnflamatuvar ağrı; doku hasarı sonrası gelişir. En sık karşılaşılan akut ağrı mekanizmasıdır. Somatik ya da visseral kaynaklı olabilir. Sıklıkla zonklayıcı ya da sızı şeklinde tanımlanır. Doku hasarı iyileştikçe azalır (zamanla-sınırlıdır), visseral kaynaklı ise yansır. Tedaviye cevabı yüksektir. Erken ve etkin tedavi edil-

mezse, kronikleşebilir. Tedavide basit analjezikler, opioidler, sinir blokları etkilidir.

Nöropatik ağrı; somatosensoryel sistemi etkileyen bir lezyon ya da hastalık sonucu ortaya çıkan ağrı olarak tanımlanmaktadır. En distal sinir sonlanmalarından başlayıp, kortekse kadar uzanan somatosensoryel yolların herhangi bir noktasından kaynaklanabilir (7-8). Tutulan anatomik bölgeye göre periferik nöropatik ağrı ya da santral nöropatik ağrı olarak sınıflandırılabilir. Nöropatik ağrı spontan ve süregen olması yanında uyarıcı ile de tetiklenebilir. Hastalar ağrılarını tanımlarken yanıcı, saplanıcı, elektrik-şok benzeri, keskin, delici olabildiği gibi, kaba, sızlayıcı, bastırıcı, sıkıştırıcı, derin, ağrılı soğuk hissi ve nöropatik kaşınma şeklinde de olabilir (8). Ağrı hafif bir uyarıcı ile tetiklenebilir. Bu uyarıcı ağrı uyandırmayan dokunma, fırçalama, soğuk, basınç, çatal iğne (pinprick), ya da sıcak ile sağlanabilir. Ağrıya eşlik eden pozitif duyu semptomları arasında parestezi, dizestezi, iğnelenme, yanıcı ağrı ve elektriklenme sayılabilir. Negatif duyu semptomları arasında ise uyuşukluk sayılabilir. Muayene bulgusu olarak hipostezi, hiperestezi (duyu artışı), allodini (normalde ağrı uyandırmayan bir uyarının ağrıya sebep olması), hiperaljezi (ağrı uyandıran bir uyarının aşırı ağrıya sebep olması) saptanabilir (9). İnce myelinli ya da myelinsiz liflerin seçici tutulumu ile giden küçük lif nöropatisi olan hastalarda nöropatik ağrı semptomları yanında otonom disfonksiyon da gözlenebilmektedir. Sinir iletim çalışmaları tamamen normal olan bu olgularda tanı, klinik bulgular yanında duyu liflere özel testlerde bozukluk, deri biyopsisinde epidermal sinir lif yoğunluğunda azalma, mikronörografi, korneal konfokal mikroskopisi, sıcaklık testleri, akson flare yanıtı, sudomotor ve kardiyovagal testlerdeki bozukluklar ile otonom sinir sistemi tutulumu (ortostatik hipotansiyon, terlemede bozukluk, cinsel disfonksiyon, diyare/kabızlık, mesane disfonksiyonu, sikka sendromu, bulanık görme, yüzde ateş basması) ile karakterizedir (10).

Nöropatik ağrıya neden olan mekanizmalar:

- Periferik sensitizasyon
- Ektopik deşarjlar ve hipereksitabilite
- Santral sensitizasyon
- Nöron glia etkileşimleri
- Azalmış disinhibisyon
- Artmış fasilitasyon
- Yapısal reorganizasyon

Benzer sinir lezyonlarından sonra kimin kronik ağrılı ya da ağrısız olacağı önceden tahmin etmek güçtür. Demografik özellikler, genetik, etyoloji, hasarın derecesi, sebep olan olayın süresi, ağrının iyi tedavi edilmemesi yanında, nöropatik ağrılı hastalara eşlik eden bilişsel ve emosyonel süreçler, depresyon, anksiyete, uyku bozuklukları, ilaç ve madde bağımlılıkları, kişilik bozuklukları, somatoform bozukluklar, kineziyofobi, katastrofiye etmek ve yorgunluk gibi pek çok komorbid özellikler de belirleyici olabilmektedir. Bu nedenle nöropatik ağrılı hastalarda psikolojik değerlendirme yanında, engellilik ve hayat kalitesinin de birlikte değerlendirilmesi önerilmektedir (11). Nöropatik ağrılı hastalarda pek çok farklı tarama anketleri kullanılmaktadır (12). Bu anketler arasında nöropatik ağrının sözel tanımlayıcıları yanında muayeneyi içeren iki anket; LANSS ve DN4 anketleridir. Tüm dünyada ve ülkemizde yaygın olarak kullanılan DN4 anketinin Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği yapılmış ve LANSS'a göre daha duyarlı bulunmuştur (13). Nöropatik ağrılı hastalar, standart ağrı kesicilere cevap vermez, nöropatik ağrı mekanizmalarına yönelik özel tedaviler gerektirir.

Nosiplastik Ağrı:

Uzun yıllar kronik ağrının nosiseptif ya da nöropatik ağrı kaynaklı olduğu düşünülmekteydi. 2016 yılından itibaren ise "nosip-

lastik ağrı" terimi ile bazı kronik ağrılı hastalarda, önemli bir nosiseptör aktivasyonu ya da nöropati olmaksızın, klinik ve psikofiziksel bulgular dahilinde "değişmiş nosiseptif fonksiyonu" olabileceği öne sürüldü (14). Aslında bu terimden çok daha önce de, ağrı mekanizmaları arasında, periferik ve santral sinir sisteminde, ağrı ilişkili duyuşal yollardaki değişimlerin tanımlandığı "artmış duyarlılık" kavramı literatürde mevcuttu (15). Nitekim 30 yıldan fazla bir süredir, ağrı hastalarına hastalık-tabanlı tedavi yaklaşımlarına göre, mekanizma-tabanlı tedavi yaklaşımlarının daha sağlıklı olacağı benimsenmektedir (16-17).

Nosiplastik ağrının altta yatan mekanizmaları tam olarak aydınlatılmamış olmasına rağmen, santral sinir sistemi ağrı ve duyuşal işlemedeki artış ve ağrı modülasyonundaki değişimler sorumlu tutulmaktadır (18). Nosiplastik ağrıda semptomlar, belirlenebilen doku ya da sinir hasarındakine göre çok daha fazla miktarda, çok-odaklı yaygın ve/veya yoğun ağrı yanında, diğer santral sinir sistemi-kökenli semptomlar (yorgunluk, uyku, hafıza ve duyuşulanımsal problemler) de gözlenmektedir. Bu tür ağrılar fibromyalji ve gerilim-tipi baş ağrısında gözlenebileceği gibi, kronik bel ağrısında olduğu gibi, devam eden nosiseptif ya da nöropatik ağrı ile birlikte de olabilir (18). Nosiplastik ağrıyı farketmek önemlidir, çünkü perifere odaklanan ve nosiseptif ağrıda kullanılan (anti-inflamatuar ilaçlar, opioidler, enjeksiyonlar, cerrahi gibi) tedavilere cevaplılıkları düşüktür ve farklı tedavi yöntemlerinin kullanımını gerektirirler (19).

TEDAVİ YÖNTEMLERİ:

Algoloji kliniklerinde her yaş ve cinsiyetteki kronik ağrılı hastalar ağrı etyolojisi açısından değerlendirilir, diğer disiplinlerin ilgi alanına girdiği takdirde bu dallarla birlikte multidisipliner/interdisipliner bir yaklaşım uygulanır. Kronik ağrı, tedavisi güç bir hastalıktır. Tedavideki ana hedef, hastanın ağrısını azaltarak tekrar fonksiyon kazanmasını sağlamaktır. Kronik ağrılı hastalarda komorbid durumlar ve risk faktörleri ayrıntılı olarak analiz edilip, bunlara yönelik tedavi modaliteleri uygulanmalıdır (20). Optimal tedavi, çok titiz bir değerlendirme sonrası ve multimodal, multidisipliner bir yaklaşım (farmakoterapi, fizik tedavi, bilişsel-davranışçı tedavi ve girişimsel tedavi) ile sağlanabilir. Tedavi planı yapılırken ağrının; nöropatik, nosiseptif, nosiplastik veya karma tip olmasına göre şekillendirilmelidir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından 1986 yılında tanımlanan 3 basamaklı ağrı tedavisinin, kanser-dışı kronik ağrı hastalar için yeniden düzenlenmesi önerilmiştir (21). Bu yaklaşımda ağrı durumunda öncelikle opioidlerjik-olmayan analjezikler (basit analjezikler, non-steroidal anti-inflamatuar ilaçlar veya bazı hastalarda COX-2 inhibitörler) ve adjuvan analjezik ilaçlar (antikongülzan ilaçlar, antidepresan ilaçlar, kas gevşeticiler, kortikosteroidler ve lokal anesteziye ya da kapsasin içerikli topikal ilaçlar) kullanılması, ağrının devam etmesi veya artması durumunda, ilk basamak ilaçlarla birlikte zayıf opioidlerin (kodein veya tramadol) kullanılması, üçüncü basamak tedavi olarak da opioidlerjik-olmayan analjezikler ve adjuvan analjezik ilaçlara minimal invazif girişimlerin eklenmesi, dördüncü basamakta ise güçlü opioidlerjik ilaçların eklenmesi önerilmektedir (21).

Farmakolojik tedavi ilkeleri:

- İlaç tedavilerinde hedef, yan etkinin en düşük, hızlı ve yüksek etkinliğin olduğu, ağrı mekanizması temelli seçenekler değerlendirilmelidir.
- İlacın grubu, dozu, verilmiş yolu, sıklığı kişiye özel (**bireysel**) olmalıdır.
- İlaç değişimleri ya da ilaç verilmiş yolları değiştirilecekse, **Eşdeğer doz tabloları** dikkatli kullanılmalıdır.
- **Monitorizasyon** çok önemlidir.
- Analjezikler **düzenli aralıklarla** verilmelidir.

Birden fazla ağrı mekanizmasının rol aldığı olgularda **multimodal tedavi** yaklaşımları uygundur. Böylece etkin ağrı kontrolü sağlanır. Multimodal dengeli analjezi ile; her bir analjezik ajanın daha düşük dozda kullanılması mümkün olur. Her bir ilaca bağlı yan etkilerin azaltılması hedeflenir. Parasetamol, NSAID/Coxibs, tramadol, opioidler, klonidin, sinir blokları ve kombinasyonları kullanılabilir. Bu basamaklı yapı günümüzde de kronik ağrıya yaklaşımın temelini oluşturmakla birlikte girişimsel ağrı yöntemleri, gereksinim duyulduğunda, herhangi bir aşamada da uygulanabilmektedir. Seçilmiş vakalarda cerrahi tedaviler de devreye girmektedir.

Çocuklar, hamileler, yaşlılar, zihinsel engelliler ve komorbid hastalığı olan kronik ağrılı hastaların tanısal yaklaşımlarında ve tedavi planlamalarında yan etkiler açısından farklı, özenli ve dikkatli olunması gerekir.

Süreklili veya iyi kontrol edilemeyen kronik ağrı hastalarında algoloji konsültasyonu ve üst merkezlere hastanın sevk edilmesi gereklidir. Algoloji yan dal uzmanı olan hekimler, ağrıya sebep olan hastalıkları araştırıp tanımlayabilen, hastalarını çok boyutlu değerlendirerek muayene eden, gerekli tetkikleri isteyen ve yorumlayabilen, ayırıcı tanı sonrasında da hastalara ilaç tedavileri, ilaç-dışı tedaviler yanında, uygun kriterleri sağlayan vakalarda, kanıta-dayalı girişimsel tedavi yöntemlerini belirleyen, olası komplikasyonları tanımlayabilen, uygulama yetkinliğine sahip olan ve sürekli kendini geliştiren hekimler olarak özetlenebilir.

KAYNAKLAR

1. Goldberg DS, McGee SJ. Pain as a global public health priority. *BMC Public Health* 2011; 11:770.
2. Treede RD, Rief W, Barke A, Aziz Q, Bennett MI, Benoliel R et al. Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). *Pain* 2019; 160(1):19-27.
3. Ünal I, Dalkara T. "Ağrı Patofizyolojisi ve Mekanizmaları", (derleme) Analjezik ve antiinflamatuar ilaçların akılcı kullanımı, editör. Dr. Y. Gökçe-Kutsal, Ankara Tabipler Odası Yayınları, Ankara, 1999, sayfa: 3-7.
4. Ünal-Çevik I. "Ağrının Nöroanatomi". Ağrı, ed: Prof.Dr. Babür Dora, Korkut Yalıtıkaya VIII. Klinik Nörofizyoloji Sempozyumu, Türkiye Klinik Nörofizyoloji EEG-EMG Derneği, Antalya Şubesi, Palme Yayıncılık, Ankara 2017, sayfa: 15-17.
5. Ünal-Çevik I. "Ağrı Fizyolojisi ve Allodini", Tanıdan Tedaviye Başağrısı, Editörler: M.Oztürk, Ş.Bıçakçı, B. Dora, F. Gökçay, N. Karlı, D. Uluduz, S. Saip. Akademisyen Yayınevi, Ankara, 2022, sayfa: 37-48.
6. Acar-Özen P, Ünal-Çevik I. "Santral Sensitizasyon-Tanı Yöntemleri". *Türkiye Klinikleri J PM&R-Special Topics*, 10(3):247-51, 2017.
7. Ünal-Çevik I, Tan E. "Nöropatik Ağrıya Pratik Yaklaşım" *Dahili Tıp Bilimleri Dergisi*, 13(3):123-131, 2006.
8. Ünal-Çevik I. "Nöropatik Ağrı ve Beyin" *Nöropatik Ağrı kitabı*, Kitap Editörü: Dr. Ersin Tan, Türk Nöroloji Derneği, Nobel Tıp Kitapevleri, 2009. sayfa: 17-24.
9. Ünal-Çevik I. "Nöropatik Ağrı Tanı ve Tedavi Yöntemleri", *Türkiye Klinikleri, Nöromusküler Hastalıklar Özel Sayısı*, *J Neurol-Special Topics*, 3(2): 75-82, 2010.
10. Ünal-Çevik I. "Temporal and Spatial Quantification of Pain-Related Small Fiber Functionality Assessed Using Laser Speckle Contrast Analysis (LASCA)". *Pain Pract*. 2018;18(7):824-838.
11. Yücel-Altan B, Ünal-Çevik I. "Nöropatik Ağrı Tanı Yöntemleri", *Clinic Medicine, Nöropatik Ağrı Özel Sayısı*, 7(4): 14-18, 2011.
12. Bennett MI, Attal N, Backonja MM, Baron R, Bouhassira D, Freynhagen R. et al. Using screening tools to identify neuropathic pain. *Pain*: 2007;127(3):199-203.
13. Ünal-Çevik I, Sarioglu-Ay S, Evcik D. "A Comparison of the DN4 and LANSS questionnaires in the assessment of neuropathic pain: Validity and reliability of the Turkish version of DN4" *J Pain* 2010;11(11): 1129-1135.
14. Kosek E, Cohen M, Baron R, Gebhart GF, Mico JA, Rice ASC et al. Do we need a third mechanistic descriptor for chronic pain states?

- Pain 2016; 157(7):1382-1386.
15. Woolf CJ. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. Pain 2011; 152(3):S2-S15.
 16. Max MB. Towards physiologically based treatment of patients with neuropathic pain. Pain 1990; 42(2):131-133.
 17. Woolf CJ, Max MB. Mechanism-based pain diagnosis: issues for analgesic drug development. Anesthesiology 2001; 95(1):241-249.
 18. Fitzcharles MA, Cohen SP, Clauw DJ, Littlejohn G, Usui C, Hauser W. Nociplastic pain: towards an understanding of prevalent pain conditions. Lancet 2021; 397(10289):2098-2110.
 19. Ünal-Çevik I. "Kronik Ağrıda Hastalık Yönetimi", "Kronik Hastalık Yönetiminde Biyopsikososyal Yaklaşımın Fizyoterapi ve Ergoterapi Boyutu". Editörler: Prof. Dr. Edibe Ünal ve Prof. Dr. Mine Uyanık, Ankara Nobel Tıp Kitapevleri, basıma hazırlanıyor.
 20. Ünal-Çevik I. "Ağrının Kronikleşmesine Neden Olan Faktörler, Patofizyolojik Temelli Tedaviler" Türk Ortopedi ve Travmatoloji Birliği Derneği Dergisi- TOTBID dergisi, 2017;16: 77-80.
 21. Yang J, Bauer BA, Wahner-Roedler DL, Chon TY, Xiao L. The Modified WHO Analgesic Ladder: Is It Appropriate for Chronic Non-Cancer Pain? J Pain Res 2020; 13:411-417.