Hareket Bozuklukları

Tanı ve Tedavi Rehberi

Editör: Prof. Dr. Raif Çakmur

Türk Nöroloji Derneği ve Türkiye Parkinson Hastalığı Derneği
Parkinson Hastalığı ve Hareket Bozuklukları Çalışma Grubu

Türkiye Parkinson Hastalığı Derneği ve Türk Nöroloji Derneği Hareket Bozuklukları Çalışma Grubunun eğitim amaçlı ortak yayınıdır.
Para ile satılamaz.

Türkiye Parkinson Hastalığı Derneği
Halil Rıfat Paşa Mah. Güler Sok. No:22 Daire:6
Okmeydanı/Şişli İSTANBUL
0212 220 36 18 - Fax: 0(212) 296 05 79
www.parinsondernegi.com

Türk Nöroloji Derneği
Kızılırmak Mahallesi 1446. Cadde
Alternatif Plaza 12/7 Çukurambar-Ankara
0312 4355992 - 0530 9415481
www.noroloji.org.tr

Değerli Meslektaşlarımız,

Bildiğiniz gibi hareket bozukluğu hastalıklarında bilimsel birikimimiz büyük bir hızla artıyor. Etyopatogeneze yönelik çalışmalar ve genetik araştırmalardan elde edilen veriler sayesinde bu hastalık süreçlerini giderek daha iyi anlıyoruz. Buna paralel olarak da görüntüleme teknikleri ve elektrofizyolojik yöntemlerdeki ilerlemeler sayesinde de hastalıkları daha iyi tanıyoruz. Tüm bu gelişmeler ışığında klinikte uyguladığımız medikal ve cerrahi tedavilerde de yeni ve daha başarılı yaklaşımlar gündeme geliyor. Bu kitapta Parkinson hastalığı ve diğer hareket bozukluklarının tanı ve tedavisinde geldiğimiz son noktayı sizlere sunmayı amaçlıyoruz.

Daha önce Türk Nöroloji Derneği bünyesinde yayınladığımız "Hareket Bozuklukları Tanı ve Tedavi Rehberi"ni bu defa hem Türkiye Parkinson Hastalığı Derneği hem de Türk Nöroloji Derneği Hareket Bozuklukları Çalışma Grubunun ortak yayını olarak sizlere ulaştırıyoruz.

Bu kitap birçok çalışma grubu üyesinin ortak emeğinin ürünüdür. Bu kitabın hazırlanmasında özveri ile çalışan, güncel ve yeni kılavuzumuzun sempozyuma yetişmesini sağlayan tüm çalışma grubu üyelerine teşekkür ederim.

Sevgi ve saygılarımla

Çalışma Grubu Moderatörü

Prof. Dr. Raif Çakmur

Türk Nöroloji Derneği - Türkiye Parkinson Hastalığı Derneği

Parkinson Hastalığı ve Hareket Bozuklukları Çalışma Grubu

Prof. Dr. M. Cenk Akbostancı
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD

Prof. Dr. Ali Akyol
Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD

Prof. Dr. Önder Akyürekli
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD

Prof. Dr. Sibel Altınayar
İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD

Prof. Dr. Hülya Apaydın
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji AD

Prof. Dr. Dursun Aygün
Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD

Doç Dr. Hatice Balaban
Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD

Doç. Dr. Banu Özen Barut
Lütfi Kırdar Eğitim Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği

Uzm. Dr. Gül Yalçın-Çakmaklı
Hacettepe Üniversitesi Nörolojik Bilimler ve Psikiyatri Enstitüsü

Prof. Dr. Raif Çakmur
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD

Yard. Doç. Dr. F. Nazlı Durmaz Çelik
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji A.D.

Prof. Dr. Beril Dönmez Çolakoğlu
Dokuz Eylül Üniv. Tıp Fakültesi Nöroloji AD

Prof. Dr. Zafer Çolakoğlu
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji

Prof. Dr. Selçuk Çomoğlu
Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji, Ankara

Doç. Dr. Yıldız Değirmenci
Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD

Prof. Dr. Meltem Demirkıran
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD

Prof. Dr. Okan Doğu
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD

Prof. Dr. Bülent Elibol
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD

Prof. Dr. Murat Emre
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji AD

Prof. Dr. F. Sibel Ertan
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji AD

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

Doç. Dr Sibel Güler
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD

Yrd. Doç. Dr. Murat Gültekin
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD

Prof. Dr. Dilek İnce Günal
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD

Doç. Dr. Aysegul Gündüz,
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji AD

Prof. Dr. Haşmet Hanağası
İstanbul Üniversitesi Istanbul Tıp Fakültesi Nöroloji AD

Prof. Dr. Pervin K. İşeri
Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD

Doç. Dr. Hakan Kaleağası
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD

Doç. Dr. Yeşim Sücüllü Karadağ
Ankara Numune Eğitim Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği

Doç. Dr. Gülay Kenangil
Erenköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği

Prof. Dr. Güneş Kızıltan
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji AD

Uzm. Dr. Bilge Koçer
Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji, Ankara

Doç. Dr. Özge Yılmaz Küsbeci
İzmir Bozyaka EAH Nöroloji Kliniği

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

Prof. Dr. E.Esra Okuyucu
Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD

Doç. Dr. Ç. Sevda Erer Özbek
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD

Doç. Dr. Tuba Saziye Ozcan
Ordu Universitesi, Tıp Fakültesi Nöroloji A.D.

Doç. Dr. Betül Özdilek
İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD

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

Prof. Dr. Feriha Özer
Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD

Prof. Dr. Serhat Özkan
Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD

Prof. Dr. Sehür Sibel Özkaynak
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD

Doç. Dr.Yaprak Seçil
Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği

Prof. Dr. Hüseyin Şahin
Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD

Doç. Dr. Aysu Şen
Bakırköy Ord.Prof.Dr. Mazhar Osman Ruh Sağ.ı Ve Has.ı Eği. Ve Araş. Hast. Nöroloji

Prof. Dr. Ayşe Bora Tokçaer
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD

Doç. Dr.Figen Tokuçoğlu
İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği

Prof. Dr. Esen Saka Topçuoğlu
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD

Doç. Dr. Yakup Türkel
Kırıkkale Özel Yaşam Hastanesi

Prof. Dr. Zuhal Yapıcı
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji AD

Prof. Dr. Jale Yazıcı
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji AD

Doç. Dr. Gülsen Babacan Yıldız
Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD

Prof. Dr. Mehmet Zarifoğlu
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD

Katılımcı Üye: Yrd. Doç. Dr. Emine Mestan
Kütahya Dumlupınar Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD

İÇİNDEKİLER

HAREKET BOZUKLUKLARINA FENOMENOLOJİK YAKLAŞIM.....1

HAREKET BOZUKLUKLARINDA LABORATUAR İNCELEMELERİ VE ALGORİTMİK YAKLAŞIM.....22

PARKİNSON HASTALIĞINDA KLİNİK, AYIRICI TANI VE YAKLAŞIM İLKELERİ.....35

PARKiNSON HASTALIĞINDA TEDAVi.....54

PARKİNSON HASTALIĞINDA TEDAVİ: NON-MOTOR BULGULARIN YÖNETİMİ.....83

ATİPİK PARKİNSONİZMLERDE YAKLAŞIM VE TEDAVİ İLKELERİ.....107

ALT BEDEN YARISI PARKİNSONİZMLERİNDE YAKLAŞIM VE TEDAVİ İLKELERİ.....131

İLACA BAĞLI VE NADİR PARKİNSONİZMLERE YAKLAŞIM VE TEDAVİ İLKELERi.....134

TREMOR İLE GELEN HASTADA YAKLAŞIM VE TEDAVI İLKELERİ.....160

DİSTONİ TEDAVİ ALGORİTMASI.....175

KORE İLE GELEN HASTADA YAKLAŞIM VE TEDAVİ İLKELERİ.....181

MYOKLONUS İLE GELEN HASTADA YAKLAŞIM VE TEDAVİ İLKELERİ.....195

ATAKSİLERDE TANISAL ALGORİTMA.....203

PAROKSİSMAL HAREKET BOZUKLUKLARINDA YAKLAŞIM VE TEDAVİ İLKELERİ.....228

TİK İLE GELEN HASTADA YAKLAŞIM VE TEDAVİ İLKELERİ.....250

METABOLİK HAREKET BOZUKLUKLARINA YAKLAŞIM İLKELERİ.....259

PSİKOJENİK HAREKET BOZUKLUKLARI.....282

İLAÇLARA BAĞLI HİPERKİNETİK HAREKET BOZUKLUKLARI.....290

OKUMA ÖNERİLERİ.....302

HAREKET BOZUKLUKLARINA FENOMENOLOJİK YAKLAŞIM

Prof. Dr. Bülent Elibol

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Ş. Hakan Kaleağası

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

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

HİPOKİNETİK HAREKET BOZUKLUKLARI:

Akinezi / Bradikinezi:

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

Tablo 1: Hareket bozuklukları alt tipleri.

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

Akinezi hareketin olmaması anlamına gelse de bradikinezinin şiddetli formu anlamında da kullanılır. Bradikinezi kendini tüm vücut hareketlerinde yavaşlık ve beceri gerektiren ince hareketlerde bozuklukla gösterir. Bu belirtiler yüz bölgesinde hipomimi (maske yüz), hipofoni, monoton ve azalmış vurgulu konuşma (aprozodi), spontan yutmanın azalması nedeniyle salya akması; göz kırpmada yavaşlık-azalma şeklindedir. Gövdede bradikinezi anamnezde oturulan yerlerden kalkmada, yatakta dönmede, arabaya inip – binmede zorluk gibi belirtiler, muayenede omuz kaldırmada yavaşlık ve azalma gibi bulgularla kendini gösterir. Ekstremitelerde ise tüm istemli kol ve bacak hareketlerinde, spontan jestlerde azalma, yavaşlama, elle yapılan yazma (mikrografi), günlük aletleri kullanma gibi ince hareketlerde ve ayak hareketlerinde çoğunlukla yürümeye yansıyan yavaşlık-bozulma şeklinde görülür. Bradikinezi kendisini en iyi yürümede gösterir. Yürürken kolları sallamada azalma, adım uzunluğunun ve yüksekliğinin azalması, sürükleyerek küçük adımlarla yürüme gibi bulgularla muayenede tespit edilir. İdyopatik PH'de diğer motor belirtiler gibi mutlaka bir vücut yarısında, yani asimetrik olarak başlar ve hep asimetrik ilerler. Buna karşın diğer parkinsonizm nedenlerinde sıklıkla simetrik bulunuşu ayrıcı tanıda yardımcıdır. Peşi sıra hareketlerin hem amplitüdünün hem de hızının birlikte azalması parkinsonizm etyolojisi ile ilişkili olmaksızın bradikinezinin bir özelliğidir.

Rijidite:

Rijidite herhangi bir eklemde pasif harekete karşı ortaya çıkan artmış kas tonusüdür ve parkinsonizmin tanısal önemde kardinal bulgularından biridir. Spastisiteden pasif hareketlerde hem fleksiyon hem de ekstansiyonda eşit olması ve sustalı çakı belirtisinin olmamasıyla ayrılır. Rijidite genellikle eklemlerde hareket kısıtlılığına neden olur, daha çok ekstremite distallerinde tespit edilir, her yöne doğru

harekette oldukça eşit derecede saptanması nedeniyle “kurşun boru arazı” olarak isimlendirilir. Proksimal eklemlerdeki rijidite muayene eden kişi tarafından omuz sallama (Wartenberg bulgusu) ya da kalça rotasyonunda azalma ile saptanabilir. Rijidite karşı ekstremitenin istemli hareketi ile (yumruğu açıp kapattırmak veya kola daire hareketi yaptırmak gibi) agrave edilebilir (Froment belirtisi). Dişli çark belirtisi, rijiditenin istirahat tremoru frekansında (eşlik etsin etmesin) ritmik kesintilerle bölünmesiyle ortaya çıkar; ekstrapiramidal rijiditeyi benzerlerinden ayırmada çok yararlı bir bulgudur.

Postüral instabilite:

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

Donma:

Donma motor harekette, özellikle yürümede geçici bir duraklama periodudur ve akinezinin bir formu olarak kabul edilebilir. İstemli motor hareket agonist ve antagonist kasların simültane ve izometrik kasılmasına bağlı olarak durur ve gerçekleşemez. En sık PH, vasküler parkinsonizm ve Parkinson-artı sendromlarında görülür. PH ve diğer parkinsonizm nedenlerine bağlı olarak ortaya çıkan “motor donma” aslında akinezinin

bir formu olarak kabul edilebilir. Tipik olarak yürüme ile ilgili olarak bacaklarda görülmekle beraber bazen üst ekstremitelerde veya konuşmada da olabilir. Sıklıkla yürüme başlangıcında, dönüşlerde, dar aralıklardan geçişlerde veya hedefe yaklaşma sırasında ortaya çıkar. Hasta genellikle bazı hilelerle bunun üstesinden gelmeyi öğrenir. Baston ucu veya zemindeki döşeme çizgileri gibi objelerin üzerinden atlayarak yürümek, komutla adımlamak, yerinde sallanmak şeklinde olan bu manevralar donma fenomenini çözmek amacıyla kullanılabilir. Motor donmalar PH seyrinde özellikle ileri dönemde görülür. Atipik parkinsonizm tablolarında (vasküler parkinsonizm, Parkinson-artı sendromları) ise daha sık ve daha erken dönemlerde görülür. Bu zamansal özellik ayırıcı tanıda yardımcı olur. Bazen uzun süre primer yürümeyi başlatma bozukluğu veya primer progresif yürüme donması tablolarında olduğu gibi tek semptom olarak ortaya çıkabilir. Her iki durum da çoğunlukla zamanla progresif supranükleer felç tablosuna döner.

Bloklayıcı Tikler:

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

Katapleksi ve Düşme Atakları:

Düşme atakları, postural kas tonusunda kollaps veya bacakta anormal kas kontraksiyonuna bağlı oluşan bilinç kaybının eşlik ettiği veya etmediği ani düşmeler olarak tanımlanır. Olguların üçte ikisinin etyolojisi bilinmemektedir. Bacaklarda

güçsüzlük, PH'de donmaya bağlı ani düşmeler, geçici iskemik atak, epilepsi, miyoklonus, startle (irkilme) reaksiyonları, paroksismal diskinezi, yapısal santral sinir sistemi lezyonları ve hidrosefali nörolojik nedenler olarak görülürken, senkop ve kardiyovasküler hastalıklar nörolojik olmayan nedenleridir. Katapleksi düşme ataklarının diğer semptomatik nedenlerindendir. Hemen sadece narkolepsi sendromunun bir bileşeni olarak, gülme veya emosyonel tonusün arttığı durumlarda veya spontan olarak da ortaya çıkabilen ani düşme-yığılma atakları olarak bilinir. Katapleksi sırasında hastalar bilinç kaybı olmaksızın aniden düşerler ve atak süresince konuşamazlar.

Katatoni-Psikomotor Depresyon-Obsesyonel Yavaşlama:

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

Hipotiroid yavaşlığı:

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

Temkinli yürüyüş:

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

Katı kaslar:

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

HİPERKİNETİK HAREKET BOZUKLUKLARI:

Tremor:

Tremor bir vücut parçasının görece sabit frekans ve değişken genliğe sahip, antagonist kasların alternan veya sekronize kontraksiyonlarından kaynaklanan, ritmik ve osilatuvar istemsiz hareketi olarak tanımlanır. Tremorlar kabaca statik ve aksiyon tremoru olarak ikiye ayrılabilir. Statik tremorlar istirahatte (istirahat tremoru) veya

ekstremitelerin bir postürü uzun süre sürdürmesiyle ortaya çıkar. Aksiyon tremoru ise kinetik veya postüral olabilir. Kinetik tremor genelde istemli hareket boyunca değişmeden devam ederken, intansiyonel tremor amaca yönelik hareketle artış gösterir. Tremor frekansına göre düşük (<4 Hz), orta (4-7 Hz) ve yüksek (>7 Hz) frekanslı olarak sınıflandırılabilir. Tremorun genliği 4 cm veya üzerinde ise yüksek genlikli olarak adlandırılır.

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

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

olması beklenmez. Tremor tipik olarak düşük miktarda alkole yanıt verir, ancak fizyolojik tremorun tersine kafein ile artmaz.

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

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

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

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

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

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

İstirahat tremoru en sık PH ve diğer parkinsonizm sendromlarında görülür. Etkilenen vücut parçası tamamen istirahat halinde iken ortaya çıkar, istemli aktivite sırasında geçici olarak veya kısa süreliğine baskılanabilir veya kaybolabilir. Parkinsonien tremor genellikle diğer elin tekrarlayan hareketleriyle, yürümekle ve mental distraksiyon ile belirginleşir. İdyopatik PH'de istirahat tremoru tipik olarak tek elde ortaya çıkar, sonrasında karşı üst ve/veya ipsilateral alt ekstremiteye yayılabilir. Bacak veya ayak tremoru PH lehine düşünülmelidir. Dudak, yüz ve çene tremoru da görülebilse de, baş tremoru PH'de beklenen bir bulgu değildir. Tipik olarak istirahat tremoru elde 4-6 Hz frekansında ve hap yuvarlar tarzdadır. Zamanla tremorun şiddeti, genliği ve yayılımı artıp değişebilse de frekansı aynı kalır. İstirahat tremorlarının çoğu ekstremite postürü değiştirildiğinde kaybolur, ama sonrasında ekstremite sabit bir postürde tutulduğunda bir latansın ardından yeniden ortaya çıkabilir. Bu durum "*re-emergent*" veya "*repose*" tremor olarak adlandırılır. İstirahat tremoru Wilson

hastalığında ve değişik nedenlere bağlı gelişen orta beyin hasarında da görülebilir. Yine Wilson hastalığı, ağır ET ve bazı serebellar-ekstrapiramidal sendromlar gibi baskın tremor paterninin postüral-aksiyon tremoru olduğu durumlarda taşma fenomeni olarak da görülebilir.

Holmes tremoru tipik olarak istirahat, intansiyonel ve postüral tremordan oluşan 4,5 Hz frekansında bir tremordur. İstirahat halinde tipik PH tremorundan daha yavaş olup amaca yönelik hareket ve postüral değişikliklerle artar. Etyolojik olarak inme, vasküler malformasyon, travma veya tümörün superior serebellar pedinkül, substansiya nigra ve red nukleusu içeren bir orta beyin lezyonunun serebellotalamik/serebelloolivar yolaklarda hasara neden olmasına bağlı olarak ortaya çıkmaktadır.

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

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

Atetozis:

Atetoziz terimi genel olarak perinatal veya erken bebeklik dönemindeki bazal gangliyon zedelenmelerine bağlı sendromik atetoik serebral palside görülen yavaş, yılankavi tarzda bükücü ve devamlı nitelikteki, sabit postürün sürdürülmesini engelleyen istemsiz hareketleri tanımlar. Daha çok kore gibi ekstremitelerin distallerini ve dili tutar, ancak gövde, boyun ve yüz kaslarında da görülebilir. Diğer diskineziler gibi sıklıkla taşma fenomeni gösterir, örneğin konuşma sırasında başka bir vücut bölgesinde ortaya çıkabilir veya yayılabilir. Atetoik hareketler genelde ve zamanla belli bir postür oluşturarak distoni fenomenolojisine benzer, ancak hareketler bazen daha hızlıdır ve bu takdirde de rastgele değişen yönü ve akıcı nitelikteki yayılımı ile daha çok koreye benzer. Bu nedenle sıklıkla *koreoatetozis* terimi kullanılır. Koreden farklı olarak araya karışan hareket fragmanları yoktur. Ritmik ve tekrarlanabilir olmaması da tremor ve sterotipiden ayırımını sağlar. Myoklonusun ani, hızlı silkinici niteliğinin tersine atetoid hareketler daha akıcı, kıvrıntılı, dalgalı özelliktedir. Atetozis benzeri hareketler derin duyu kaybına bağlı olarak el veya ayaklarda parmaklarda hakim olarak görülebilir; *psödoatetoz* olarak adlandırılan bu durum daha çok spinal lezyonlara işaret ederek tanısal önem kazanır, bununla beraber derin duyu yollarının herhangi bir seviyede tutulumu ile de oluşabilir.

Kore:

Ekstremiteler, gövde, boyun veya yüz gibi vücudun bir bölgesinden diğerine hızla yayılabilen, irregüler, sterotipik olmayan, amaçsız, ritmik olmayan, kısa süreli, ani ve hızlı nitelikte istemsiz hareketlerdir. Korenin karakteristik bulgusu, zamanı, dağılımı ve hedefi rastgele oluşan hareketler olmasıdır. Benzer görüntüleri ile karışabilecek non-koreik hızlı hareketler tik, miyoklonus ve distoni olabilir, bu durumlarda, hareketler vücudun dağılım alanında kendini tekrar eder niteliktedir ve koreik hareketlerdeki

değişkenlik ve tüm vücuda yayılım özelliği yoktur. Kore, öngörülebilir ve belli örüntüde hareketlerle karakterize distoniden; devamlı, akıcı, solucanvari, kısa olmayan rastgele hareketler içeren atetozdan; ritmik ve öngörülebilir olan tremordan; daha bağlantılı kasları tutan ve karmaşık olmayan myoklonustan; sterotipik ve istemli baskılanma özelliği olan tiklerden ayırt edilebilir. Prototipik olarak kore Huntington hastalığında görülür; buradaki kısa süreli hızlı hareketler irregülerdir ve rastgele oluşum gösterirler. Sydenham koresinde ve nöroleptik geri çekilme sendromlarında da hızlı yayılım gösteren koreik hareketler görülür. Kore genellikle *motor impersistans* denilen, bir pozisyonu devam ettirememe (dili dışarda tutamama, yumruğu sıkıca tutamamaya bağlı süt sağma bulgusu gibi) (negatif kore) ile ilişkilidir.

Ballismus:

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

Distoni:

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

Genelde kasılmalar uzun sürelidir (tonik) ve hareketin pik noktasında postür oluşturur, bu durum agonist ve antagonistlerin ko-kontraksiyonu sonucudur. Ancak kasılmalar hızlı da (fazik) olabilir, yeterince hızlı ise sıçrayıcı nitelik de gösterebilir. Yani distonik kasılmaların süresi geniş bir zaman aralığında değişir; çok hızlı ve sıçrayıcı (*miyoklonik distoni*) olabileceği gibi çok yavaş da (*atetoik distoni*) olabilir. Dakikalar-saatler boyunca sürdüğünde distonik postürden, haftalarca veya daha uzun sürdüğünde ise sabit distonik kontraktürlerden bahsedilir. Kasılmalar sıklıkla tekrarlayıcı nitelikte olabilir, ancak bu durumda da hep benzer patern korunur. Tekrarlar yeterince hızlı ve ritmik olduğunda tremor görüntüsü verir (distonik tremor). Klinikte servikal bölgeyi tutan fokal distonilerde daha sık görülen distonik tremor ekstremitelerde ve gövde de görülebilir. Gerçek tremorun sinüzoidal osilasyonundan farklı olarak daima tek yönü vardır. Bu nitelik özellikle servikal distonide alterne eden kasılmalar bir tarafa doğru zorlandığında daha rahat gözlenir. Örneğin başın bir yöne döndürülmesi sırasında azalır, hatta en ileri noktada durur (sıfır -"null"- pozisyonu). Distoni tipik olarak istemli hareketle ortaya çıkar. Bu nitelik klinikte özellikle alt ekstremiteleri tutan distonik kasılmaların tanımlanmasında zorluk oluşturan durumlarda tanıda yardımcı olur: örneğin yürüme sırasında belirgin olan distonik patern geri adımlama, koşma veya merdiven inip-çıkma gibi değişlik motor aktivitelerde azalabilir veya kaybolabilir. Distoninin harekete bağlılığı bazen çok daha belirginleşebilir. Distonik kasılmalar sadece belli hareketlerde ortaya çıkar, aynı vücut bölgesinin diğer hareketlerinde oluşmaz (göreve özgü -"*task spesifik*"). Ancak bazen tam ters bir durum gözlenebilir ve distonik hareketler istirahatte olurken istemli hareketle bastırılabilir/azalabilir (paradoksik distoni). İdyopatik distoniler arasında nadir görülen bu durum özellikle oromandibular bölgeyi tutan distonilerde gözlenir. Tardif distonide ise daha sık gözlenebilen bir özelliktir. Distoni stres ve yorgunluk ile artarken, istirahat, uyku ve hipnoz sırasında azalır. Primer distonilerde distonik kasılmalar aynı bölgeye uygulanan taktil veya propiyoseptif manevralarla azalır. *Duyusal hile* ("sensory trick") olarak

bilenen bu özellik, sıklık sırasına göre servikal distoni, blefarospazm, oromandibulolingual distoni ve yazıcı krampında gözlenir. Primer distoniler sıklıkla aksiyon distonisi olarak başlar ve giderek kalıcı hal alır. Vücudun farklı bölgeleri distonide etkilenebilir, buna göre distoni vücutta dağılım alanlarına bakılarak sınıflandırılır. Sadece bir bölge tutulursa fokal distoni denir. Fokal distonilerin en sık formu spazmodik tortikollis (servikal distoni) ve yazıcı krampıdır (el distonisi). Yayılım iki ya da daha fazla komşu bölgeyi tutarsa segmental distoni denir. Jeneralize distonide gövde ile en az iki başka vücut bölgesi tutulabilir. Multifokal distonide birbiri ile komşu olmayan iki ya da daha fazla alan tutulur. Hemidistonide bir vücut yarısına sınırlı ikiden fazla bölge etkilenir.

Hemifasiyal spazm:

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

Hiperekpleksia:

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

Ağrılı Uzuvlar Hareketli Parmaklar:

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

Miyoklonus:

Miyoklonus bir veya birden fazla kasın ani istemsiz kasılması veya gevşemesine bağlı, kısa süreli, ritmik olmayan, ani, şok-benzeri sıçrayıcı hareketlerdir. Hızlı olan sıçrayıcı ve yavaş olan toparlanma fazı vardır. Kas kontraksiyonuna (*pozitif miyoklonus*) veya inhibisyonuna (*negatif miyoklonus*) bağlı olarak ortaya çıkabilir. Metabolik ensefalopatilerde görülen asteriksis negatif miyoklonusa tipik örnektir ve

ekstansiyonda tutulan ekstremitelerde gözlenir. Bazen fokal beyin lezyonları da karşı tarafla asteriksise yol açabilir. Miyoklonus etkilediği vücut bölgesi istirahat halindeyken veya harekete geçtiğinde (*aksiyon miyoklonusu*) ortaya çıkabilir. Aksiyon veya intansiyonel miyoklonus sıklıkla kortikal lezyonlara bağlı gelişir, serebral hipoksi sonrası gelişen Lance-Adams sendromu tipik örneğidir. Ayrıca progresif miyoklonik epilepsi ve progresif miyoklonik ataksi sendromlarmda da görülebilir. Miyoklonik sıçramalar genellikle aritmik olmasına rağmen, bazen ritmik olabilirler. Bu durum sıklıkla segmental miyoklonus tiplerinde, en sık olarak da beyin sapı patolojilerine bağlı olarak palatal veya oküler miyoklonusta (2 Hz) veya spinal lezyonlara bağlı olarak ortaya çıkar. Spinal miyoklonus bazen spinal kord boyunca yayılan stimulusa bağlı (propiyospinal miyoklonus) olarak aksiyal fleksiyon şeklinde görülebilir. Myoklonus gabapentin, pregabalin gibi ilaçlara bağlı olarak da görülebilir.

Miyokimi ve Sinkinezi:

Miyokimi kaslarda küçük ve devamlı seğirme ve dalgalanma şeklinde, dalgalar halinde yayılım gösteren, benign fasikülasyonlara benzemekle birlikte daha regüler ritmik kasılmalar olup, EMG'de tipik özellikleri (regüler ikili veya üçlü motor ünit potansiyel grupları) ile tanınan istemsiz hareketlerdir. Miyokimide cilt altında solucan hareket edyormuş gibi kıvrılmalar izlenirken, fasikülasyon gelişigüzel, tekli kas seğirmesidir. En sık olarak yüzde ve pontin demiyelizan lezyonlara (multipl sklereroz) veya daha nadiren pontin glial tümörlere bağlı olarak görülür ve uykuda devam edebilir. Miyokimi nöromiyotoninin bir bulgusu olarak ta görülebilir. Fasikülasyonlar ise küçük amplitüdlü aralıklarla gelen tek bir motor ünit tarafından innerve edilen kaslara ait, eklem hareketine yol açamayacak kadar zayıf derecede kasılmalar olup, temel olarak ön boynuz motor nöron tutulumu ile ilgilidir. Sinkineziler, Bell paralizisinde olduğu gibi, fasiyal sinirin atipik reinnervasyonunu takiben ortaya çıkan, yüzün bir bölümündeki istemli kontraksiyonlara eşlik eden başka bölümdeki istemsiz hareketler

şeklindedir. Örneğin, gülerken ağızdaki hareket göz kapanmasına neden olabilir.

Paroksismal Diskineziler:

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

Geliş sıklığı, atak süresi ve atakları tetikleyen faktörler temel alınarak 4 ana grupta toplanmıştır, ancak dördüncü form artık ailevi frontal epilepsi olarak tanınmaktadır. Genellikle çok nadir olan bu tablolardan paroksismal kinezijenik diskinezi (PKD) en sık görülen formdur. PKD'de ataklar daha çok distonik nitelikte olup ağrısızdır ve 1 dakikadan kısa sürer, gün boyu çok sayıda gelebilir. Tetikleyici hareketler tüm vücudu ilgilendiren ani davranışlardır, heyecan ve diğer emosyonel faktörler eşiği düşürür. Ataklar çoklukla tek taraflı olmakla birlikte diğer tarafa da geçebilir veya iki taraflı olabilir. Çoğunlukla genetik zeminde gelişen bu tablo sporadik ve bazen de semptomatik olabilir. İnfantil nöbetlerle veya spastisite ile beraber giden ailevi formları vardır. İkinci sıklıkta görülen form paroksimal non-kinezijenik diskinezi (PNKD) ise distonik veya koreik nitelikte, 10 dakika-1 saat süreli ataklardır. PNKD atakları alkol, kafein, daha nadiren egzersiz, yorgunluk veya soğukla tetiklenebilir. Ataklar PKD'ye oranla daha seyrek izlenir (haftada, bazen tüm yaşam boyunca bir kaç kez). Üçüncü form daha da nadir olan paroksismal egzersizle indüklenen diskinezidir (PED). Ataklar yürüme veya koşma gibi en az 10-15 dakika süreli uzun süreli fiziksel aktivite sonrasında ortaya çıkar. Çoğunlukla distonik karakterdedir, 5-15 dakika kadar sürebilir. Bu formda hasta veya diğer aile bireylerinde değişik oranlarda epileptik nöbetler, migren, kognitif defisitler ve hemolitik anemi görülebilir. Dördüncü form aslında sonradan ailevi seyirli noktürnal frontal epilepsi formu olarak tanımlanmış olan

paroksismal hipnogojik diskinezilerdir.

Huzursuz Bacaklar Sendromu:

Huzursuz bacaklar klinikte huzursuz bacaklar sendromunun (HBS) ana bileşeni olarak tanınır. Bu durumda bilinen tanı kriterleri geçerlidir; yani özellikle bacakları etkileyen duyusal semptomlar tipik nitelikleriyle istirahatte ve özellikle akşam veya erken gece saatlerinde olur, yürümekle ve hareketle azalır, motor huzursuzluk da tabloyu tamamlar. Bu ana kriterler arasında geçen motor huzursuzluk belirtileri bacakları ovma, germe veya yere vurma gibi hareketler şeklinde kendini gösterir. Beraberinde gözlenen uykuda periodik ekstremite hareketleri (PEH) de tanıyı destekler. Bu hareketlerin nitelikleri tipik olarak Babinski refleksine benzer, daha şiddetli formunda üçlü fleksiyon refleksi şeklinde ayak bileği, diz ve kalçada fleksiyon ile karakterizedir. Tipik olarak seri halde dört veya fazlası bir arada geldiğinde 0,5-5 sn sürelerle ve 5-90 sn aralıklarla ortaya çıkar. Her iki bacağı birlikte, alterne veya tek bacağı tutabilir. Bu nitelikleri ile PEH, HBS dışında normal popülasyonda, bazı spinal kord- radikülopati lezyonlarında, PH ve MSA gibi parkinsonizm formlarında da görülebilir.

Stereotipi:

Stereotipi sürekli olarak aynı tarz hareketin yinelemesi ve uzun süre diğer hareketlerin yerini alması ile karakterizedir. Saniyeler veya dakikalar sürebilir, normal bir hareket zemininde kümeler halinde düzensiz aralıklarla veya daha sıklıkla uzun periyodlar halinde olur. Streotipiler görünürde amaçlı gibi olsa da amaçsızdır. Tiklerden farklı olarak öncesinde bir zorlama hissi yoktur ve distraksiyonla veya başka bir harekete başlandığında bastırılabilirler. Fizyolojik stereotipiler gelişimsel bir fenomen olarak hayatın ilk yıllarında görülebilir, bu durumda her çocuk kendine has bir karakterde kol çırpma gibi hareketleri sabit bir paternde gün içinde defalarca tekrarlar. Yorgunlukla, heyecan, sıkıntı ve utanma gibi emosyonel faktörlerle artar. Genellikle

bebeklik döneminde başlar, ilk yıllarda artarak dört yaş sonrasında azalarak kaybolur veya bazen ergenliğe kadar devam eder. Primer stereotipi olarak da adlandırılan bu formun fizyolojik niteliğine karşın, çocukluk yaşında streotipik hareketler daha sık olarak otizm ve Asperger, Rett sendromu gibi otizm spektrumu hastalıklarda, mental retardasyonda ve sensoriyal yoksunluk durumlarında görülür (sekonder stereotipiler). Fenomenolojik olarak hareketler benzerdir. Çocukluk çağında sıklıkla baş salma, el-kol çırpma, gövdede öne arkaya ritmik gidip gelme şeklinde; ergenlikte tırnak yeme, saç düzeltme, kalemle veya ayakla vurma gibi kompleks motor davranışlar şeklinde görülür

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

Tikler:

Tikler çeşitli kas gruplarını tutan ani, tekrarlayıcı, stereotipik motor hareketler ve fonasyonlar şeklinde tanımlanır. Tik yapısal olarak anormal bir durumda ortaya çıkan normal motor davranış veya vokalizasyon segmentleri olarak görülebilir, bu özellik ile kolayca taklit edilebilir hatta bazen amaçlı hareketlerle karıştırılabilir. Tiklere genellikle duyusal bir fenomen, dürtü öncülük eder, istemli olarak değişen süreler baskılanabilirler ve amaca yönelik hareketler değildirler. Tikler hareketlerin karmaşıklığına göre basit veya kompleks olarak sınıflandırılırlar. Hemen her istemli hareket motor tik olarak görülebilir. Basit motor tikler baş çevirme, omuz kaldırma, göz

kırpma, burun oynatma gibi ani, kısa (genellikle 1 saniye) ve sıklıkla peş peşe gelen tekrarlayıcı hareketlerdir. Kompleks motor tikler ise daha uzun süreli amaçlı gibi görünen ardı sıra hareketlerin oluşturduğu yine ani ve stereotipik nitelikte hareketlerdir. Tourette sendromunda (TS) sıkça görüldüğü gibi kendisinin veya birini burnuna dokunma, geriye doğru saç tarama, omuz kaldırırken başı geri atma veya yürürken bir ayak üzerinde olduğu yerde tam daire yapacak şekilde dönme gibi çok daha kompleks hareketler şeklinde olur. Genellikle kompleks tikler basit tiklerle bir arada olur. El ve dille ayıp sayılan hareketler (*kopraprakси*) yapılabileceği gibi el-dudak ısırma, yüze vurma gibi kendini yaralayıcı hareketler de olabilir. Motor tikler sıklıkla hızlı karakterde olur, ancak bazen daha uzun süreli kasılmalarla distoniye de benzer (distonik tik). Basit oküler hareketler (ani ve kısa göz deviyasyonları) tiklere özeldir; kore, miyoklonus gibi diğer hareket bozukluklarında olmaz. Benzer olarak vokal tikler de geniz temizleme, burun çekme, bağırarak ses çıkarma gibi “basit vokal tik” şeklinde veya heceler, kelimeler, hatta küfür etme (*kopralali*) gibi kompleks verbalizasyonlar (kompleks vokal tik), konuşmada ani ritim, volüm veya hız değiştirme veya ekolali, palilali şeklinde olabilir. Tikler devamlı olmamaları, süregiden hareketi engellememeleri nedeniyle kore, atetoz ve miyoklonustan ayırt edilebilirler.

HAREKET BOZUKLUKLARINDA LABORATUAR İNCELEMELERİ VE ALGORİTMİK YAKLAŞIM

Prof. Dr. Zafer Çolakoğlu
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji

Tablo 1: Tremor Tanı / Ayırıcı Tanısında Laboratuar İncelemeleri

TANI								KLİNİK TANI	1. BASAMAK TEST	DİĞER TESTLER
	Statik	Aksiyon / Postural	İntansiyon	Baş	Çene	Ses	Ortostatik	Öykü/ Muayene ile		
Artmış fizyolojik tremor	-	+	-	+/-	+/-	+/-	-	+	Tiroid fonksiyon testleri Metabolik Panel	-
Hipoglisemi (Artmış fizyolojik tremor)	-	+	-	+/-	+/-	+/-	-	+	Tiroid fonksiyon testleri Metabolik Panel	-
Tirotoksikoz (Artmış fizyolojik tremor)	-	+	-	+/-	+/-	+/-	-	+	Tiroid fonksiyon testleri Metabolik Panel	-
Alkol yoksunluğu ilişkili (Artmış fizyolojik tremor)	-	+	-	+/-	+/-	+/-	-	+	Tiroid fonksiyon testleri Metabolik Panel	-
İlaç ilişkili tremor	-	+	-	-	-	-	-	+	Tiroid fonksiyon testleri Metabolik Panel	-
Feokromasitoma (Artmış fizyolojik tremor)	-	+	-	+/-	+/-	+/-	-	+	Tiroid fonksiyon testleri Metabolik Panel 24 saatlik idrarda kateşolamin, metanefrin, normetanefrin	-

Tablo 1: Tremor Tanı / Ayırıcı Tanısında Laboratuar İncelemeleri

TANI								KLİNİK TANI	1. BASAMAK TEST	DİĞER TESTLER
	Statik	Aksiyon / Postural	İntansiyon	Baş	Çene	Ses	Ortostatik	Öykü/ Muayene ile		
Esansiyel tremor	-	+	-	+/-	+/-	+/-	+/-	+	Tiroid fonksiyon testleri Metabolik Panel Serum seruloplazmin ve Bakır Alkol yanıtı	Yüzeyel EMG Akseloromet ri
Parkinson Hastalığı	+	+/-	-	+/-	+/-	-	+/- (çok nadir)	+	Dopaminer jik ajanlara yanıt	Tiroid fonksiyon testleri Metabolik Panel Serum seruloplazmi n ve Bakır Kranial MRI PET veya SPECT
Lewy body demansı	+	+/-	-	+/-	+/-	-	-	+	Dopaminer jik ajanlara yanıt	Tiroid fonksiyon testleri Metabolik Panel Serum seruloplazmi n ve Bakır Serum Vitamin B12, Folat Kranial MRI PET veya SPECT Nöropsikom etrik testler
Multi sistem atrofi	+/-	+/-	+/-	-	-	-	-	+	Dopaminer jik ajanlara yanıt	Kranial MRI
Progresif supranükleer paralizi	+/-	-	-	-	-	-	-	+	Dopaminer jik ajanlara yanıt	Kranial MRI

Tablo 1: Tremor Tanı / Ayırıcı Tanısında Laboratuar İncelemeleri

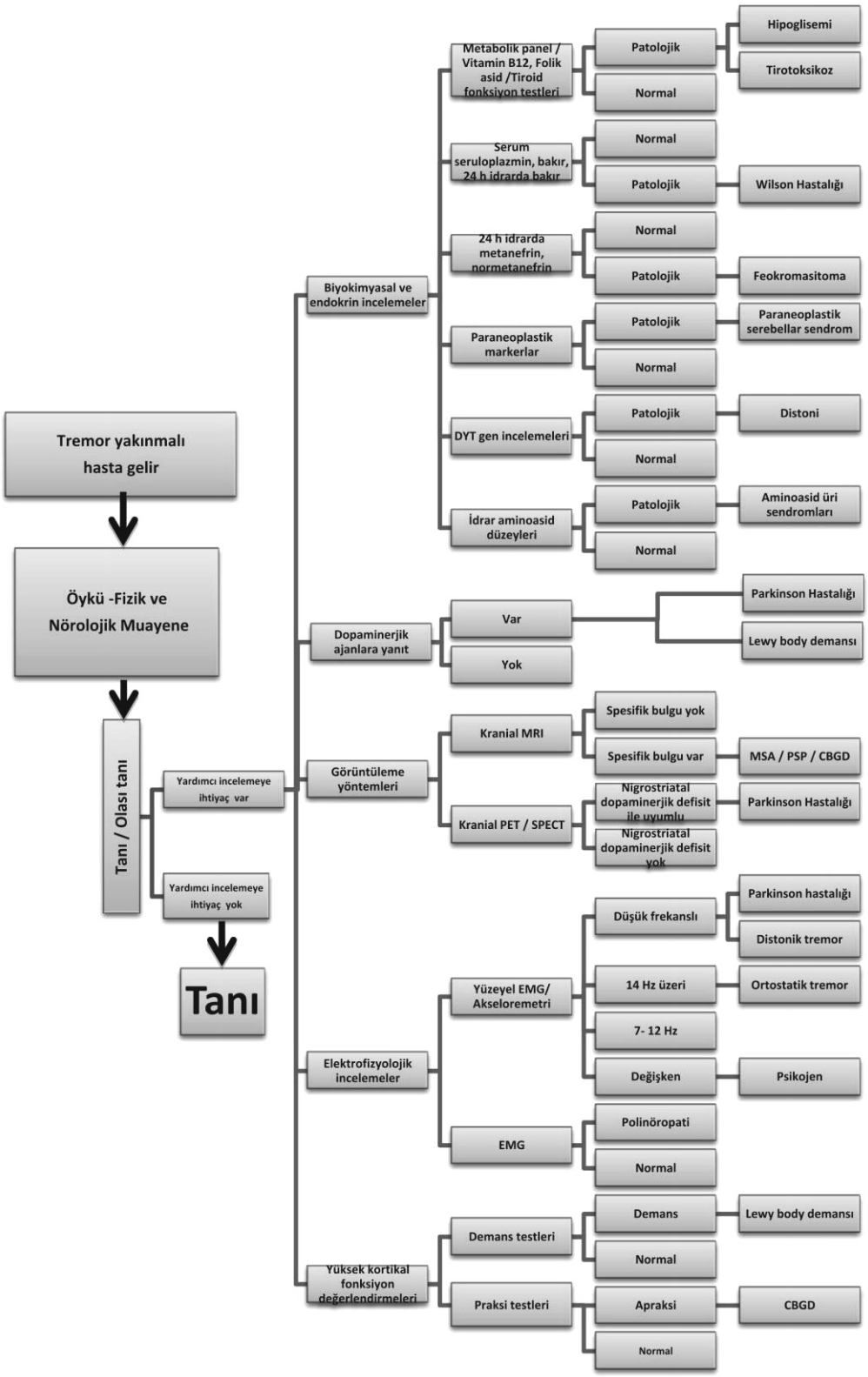
TANI								KLİNİK TANI	1. BASAMAK TEST	DİĞER TESTLER
	Statik	Aksiyon / Postural	İntansiyon	Baş	Çene	Ses	Ortostatik	Öykü/ Muayene ile		
Kortikobasal dejenerasyon	+	+/-	-	-	-	-	-	+	Dopaminerjik ajanlara yanıt	Kranial MRI PET veya SPECT Nöropsikometrik testler, Praksi testleri
Fragil X-tremor ataksi sendromu	-	+	-	-	-	-	-	+	Kranial MRI EMG	Tiroid fonksiyon testleri Metabolik Panel Serum seruloplazmin ve Bakır Nöropsikometrik testler
Wilson hastalığı	+/-	+	+	+/-	+/-	+/-	-	+	Metabolik Panel Serum seruloplazmin ve Bakır 24 saatlik İdrar bakır düzeyi Oftalmolojik bakı	Kranial MRI Nöropsikometrik testler Karaciğer biobsisi
Postensefalitik Parkinsonizm	+/-	-	-	-	-	-	-	+	Dopaminerjik ajanlara yanıt	Tiroid fonksiyon testleri Metabolik Panel Serum seruloplazmin ve Bakır Kranial MRI PET veya SPECT
Toksik tremor	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	-	+	Tiroid fonksiyon testleri Metabolik Panel, Manganese	Kranial MRI

Tablo 1: Tremor Tanı / Ayırıcı Tanısında Laboratuar İncelemeleri

TANI								KLİNİK TANI	1. BASAMAK TEST	DİĞER TESTLER
	Statik	Aksiyon / Postural	İntansiyon	Baş	Çene	Ses	Ortostatik	Öykü/ Muayene ile		
Nöropatik tremor	-	+	-	-	-	-	-	+	Yüzeyel EMG	Tiroid fonksiyon testleri Metabolik Panel
Distonik tremor	-	+/-	-	+/-	-	-	-	+	Kranial MRI Servikal MRI	Tiroid fonksiyon testleri Metabolik Panel Serum seruloplazmin ve Bakır İdrar aminoasid düzeyleri DYT gen incelemeleri
Primer yazıcı tremoru	-	+	-	-	-	-	-	+	Tiroid fonksiyon testleri Servikal MRI	Serum seruloplazmin ve Bakır Metabolik Panel
Serebellar tremor	-	-	+	-	-	-	-	+	Kranial MRI	Tiroid fonksiyon testleri Metabolik Panel Serum seruloplazmin ve Bakır Vitamin B12 Paraenoplazi markerları

Tablo 1: Tremor Tanı / Ayırıcı Tanısında Laboratuar İncelemeleri

TANI								KLİNİK TANI	1. BASAMAK TEST	DİĞER TESTLER
	Statik	Aksiyon / Postural	İntansiyonel	Baş	Çene	Ses	Ortostatik	Öykü/ Muayene ile		
Ortostatik tremor	-	-	-	-	-	-	+	+	Yüzeyel EMG Tiroid fonksiyon testleri	Metabolik Panel
Rubral tremor	+	+	+	-	-	-	-	+	Kranial MRI	Tiroid fonksiyon testleri Metabolik Panel
Pisikojen tremor	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+	Tiroid fonksiyon testleri Metabolik Panel	Yüzeyel EMG


Tremor yakınmalı hasta gelir
Öykü -Fizik ve Nörolojik Muayene
Tanı / Olası tanı
Yardımcı incelemeye ihtiyaç var
Yardımcı incelemeye ihtiyaç yok
Tanı
Biyokimyasal ve endokrin incelemeler
Metabolik panel / Vitamin B12, Folik asid /Tiroid fonksiyon testleri
Patolojik
Hipoglisemi
Tirotoksikoz
Normal
Serum seruloplazmin, bakır, 24 h idrarda bakır
Normal
Patolojik
Wilson Hastalığı
24 h idrarda metanefrin, normetanefrin
Normal
Patolojik
Feokromasitoma
Paraneoplastik markerlar
Patolojik
Paraneoplastik serebellar sendrom
Normal
DYT gen incelemeleri
Patolojik
Distoni
Normal
İdrar aminoasid düzeyleri
Patolojik
Aminoasid üri sendromları
Normal
Dopaminerjik ajanlara yanıt
Var
Parkinson Hastalığı
Lewy body demansı
Yok
Görüntüleme yöntemleri
Kranial MRI
Spesifik bulgu yok
Spesifik bulgu var
MSA / PSP / CBGD
Kranial PET / SPECT
Nigrostriatal dopaminerjik defisit ile uyumlu
Parkinson Hastalığı
Nigrostriatal dopaminerjik defisit yok
Elektrofizyolojik incelemeler
Yüzeyel EMG/ Akseloremetri
Düşük frekanslı
Parkinson hastalığı
Distonik tremor
14 Hz üzeri
Ortostatik tremor
7- 12 Hz
Değişken
Psikojen
EMG
Polinöropati
Normal
Yüksek kortikal fonksiyon değerlendirmeleri
Demans testleri
Demans
Lewy body demansı
Normal
Praksi testleri
Apraksi
CBGD
Normal

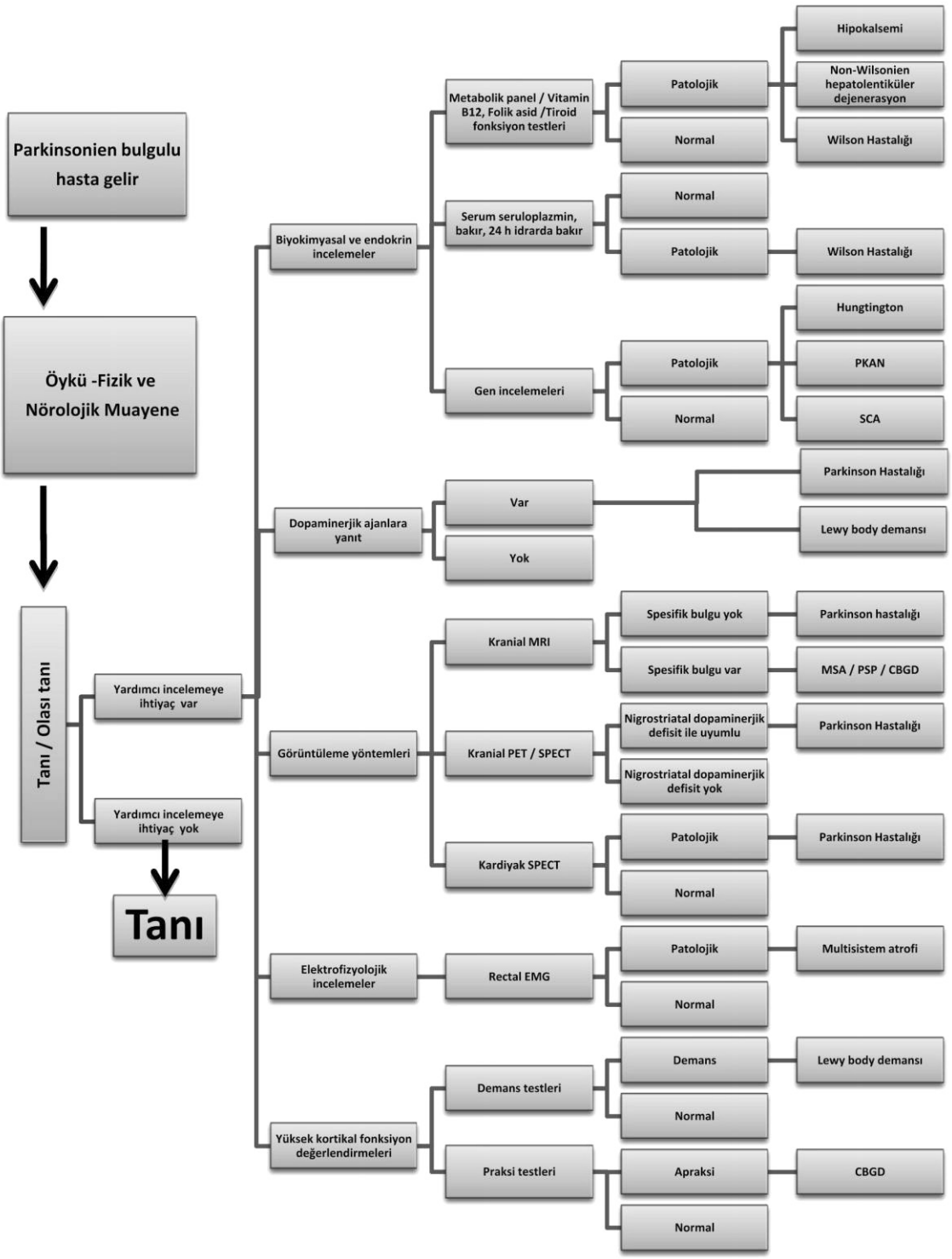
Tablo 2 Parkinsonizm Tanı / Ayırıcı Tanısındasında Laboratuar İncelemeleri

TANI								KLİNİK TANI	1. BASAMAK TEST	DİĞER TESTLER
	Simetrik Parkinsonizm	Düşme	Bakış paralizisi	Disotonomi	Serebellar sendrom	Diğer (Piramidal/ Bulber/ Yüksek kortikal disfonksiyon.)	Demans	Öykü/ Muayene ile		
Parkinson Hastalığı	-	-	-	+/-	-	-	+/-	+	Dopaminerjik ajanlara yanıt	Tiroid fonksiyon testleri Metabolik Panel Serumseruloplazmin ve Bakır KranialMRI PET veya SPECT Kardiak SPECT Bazal ganglion sonografisi
Lewy body demansı	-	-	-	-	-	-	+	+	Dopaminerjik ajanlara yanıt	Tiroid fonksiyon testleri Metabolik Panel Serumseruloplazmin ve Bakır Serum Vitamin B12, Folat KranialMRI PET veya SPECT Nöropsikometrik testler
Multi sistem atrofi	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+	Dopaminerjik ajanlara yanıt	KranialMRI EMG (rectal) Kardiak SPECT
Progresif supranükleer paralizi	+/-	+	+	-	-	+/-	-	+	Dopaminerjik ajanlara yanıt	KranialMRI
Kortikobasal dejenerasyon	-	+/-	-	-	-	+	-	+	Dopaminerjik ajanlara yanıt	KranialMRI PET veya SPECT Nöropsikometrik testler Praksi testleri
Alzheimer hastalığı + Parkinsonizm	+	-	-	-	-	+/-	+	+	Nöropsikometrik testler	KranialMRI

Tablo 2 Parkinsonizm Tanı / Ayırıcı Tanısındasında Laboratuar İncelemeleri

TANI								KLİNİK TANI	1. BASAMAK TEST	DİĞER TESTLER
	Simetrik Parkinsonizm	Düşme	Bakış paralizisi	Disotonomi	Serebellar sendrom	Diğer (Piramidal/ Bulber/ Yüksek kortikal disfonksiyon.)	Demans	Öykü/ Muayene ile		
İlaca bağlı Parkinsonizm	+	-	-	-	-	-	-	+	KranialMRI PET veya SPECT	Tiroid fonksiyon testleri Metabolik Panel Seruloplazmin, İdrar Bakır
Metabolik anormallikler ile beraber (post hipoksik, Hipokalsemik, hepatik anormallikle beraber)	+	-	-	-	+/-	+/-	+/-	+	Metabolik Panel	KranialMRI
Toksik Parkinsonizm	+	-	-	-	+/-	+/-	+/-	+	KranialMRI	
Normal basınçlı hidrosefali	+	+	+/-	+	-	+/-	+	+	KranialMRI	BOS drenajı
Vaskuler Parkinsonizm*	+/- (*)	+/-	+/-	-	-	+/-	+/-	+	KranialMRI	
Yapısal anormallikler ile beraber (tm, SVH, subdural vs)	+/-	+/-	+/-	-	-	+/-	+/-		KranialMRI	
Prion hastalıkları ve enfeksiyonlar (CJD, SSPE, AIDS)	+	+	+/-	-	+/-	+/-	+	+	KranialMRI EEG	Kan ve BOS serolojisi
Postensefalitik Parkinsonizm	+	+/-	-	-	-	+/-	+/-	+	Dopaminerjik ajanlara yanıt	Tiroid fonksiyon testleri Metabolik Panel Serumseruloplazmin ve Bakır KranialMRI PET veya SPECT
Herediter Hastalıklar (Hungtington, Wilson, SCA, PKAN, mitokondrialsitopatilervs)	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+	Metabolik Panel Seruloplazmin ve Bakır KranialMRI	Genetik testler
Esansiyel tremor	-	-	-	-	-	-	-	+	Tiroid fonksiyon testleri Metabolik Panel Seruloplazmin, Bakır Alkol yanıtı	YüzeyelEMG Akselorometri

(*) Multipl iskemik lezyona bağlı ise simetrik alt vucut yarısı parkinsonizmi, kritik bölge lezyonu ise akut ve asimetrik parkinsonizm ortaya çıkar.


Parkinsonien bulgulu hasta gelir
Öykü -Fizik ve Nörolojik Muayene
Tanı / Olası tanı
Yardımcı incelemeye ihtiyaç var
Yardımcı incelemeye ihtiyaç yok
Tanı
Biyokimyasal ve endokrin incelemeler
Metabolik panel / Vitamin B12, Folik asid /Tiroid fonksiyon testleri
Patolojik
Hipokalsemi
Non-Wilsonien hepatolentiküler dejenerasyon
Normal
Wilson Hastalığı
Serum seruloplazmin, bakır, 24 h idrarda bakır
Normal
Patolojik
Wilson Hastalığı
Gen incelemeleri
Patolojik
Hungtington
PKAN
Normal
SCA
Dopaminerjik ajanlara yanıt
Var
Parkinson Hastalığı
Lewy body demansı
Yok
Görüntüleme yöntemleri
Kranial MRI
Spesifik bulgu yok
Parkinson hastalığı
Spesifik bulgu var
MSA / PSP / CBGD
Kranial PET / SPECT
Nigrostriatal dopaminerjik defisit ile uyumlu
Parkinson Hastalığı
Nigrostriatal dopaminerjik defisit yok
Kardiyak SPECT
Patolojik
Parkinson Hastalığı
Normal
Elektrofizyolojik incelemeler
Rectal EMG
Patolojik
Multisistem atrofi
Normal
Yüksek kortikal fonksiyon değerlendirmeleri
Demans testleri
Demans
Lewy body demansı
Normal
Praksi testleri
Apraksi
CBGD
Normal

Tablo 3: Kore Tanı / Ayırıcı Tanısında Laboratuar İncelemeleri

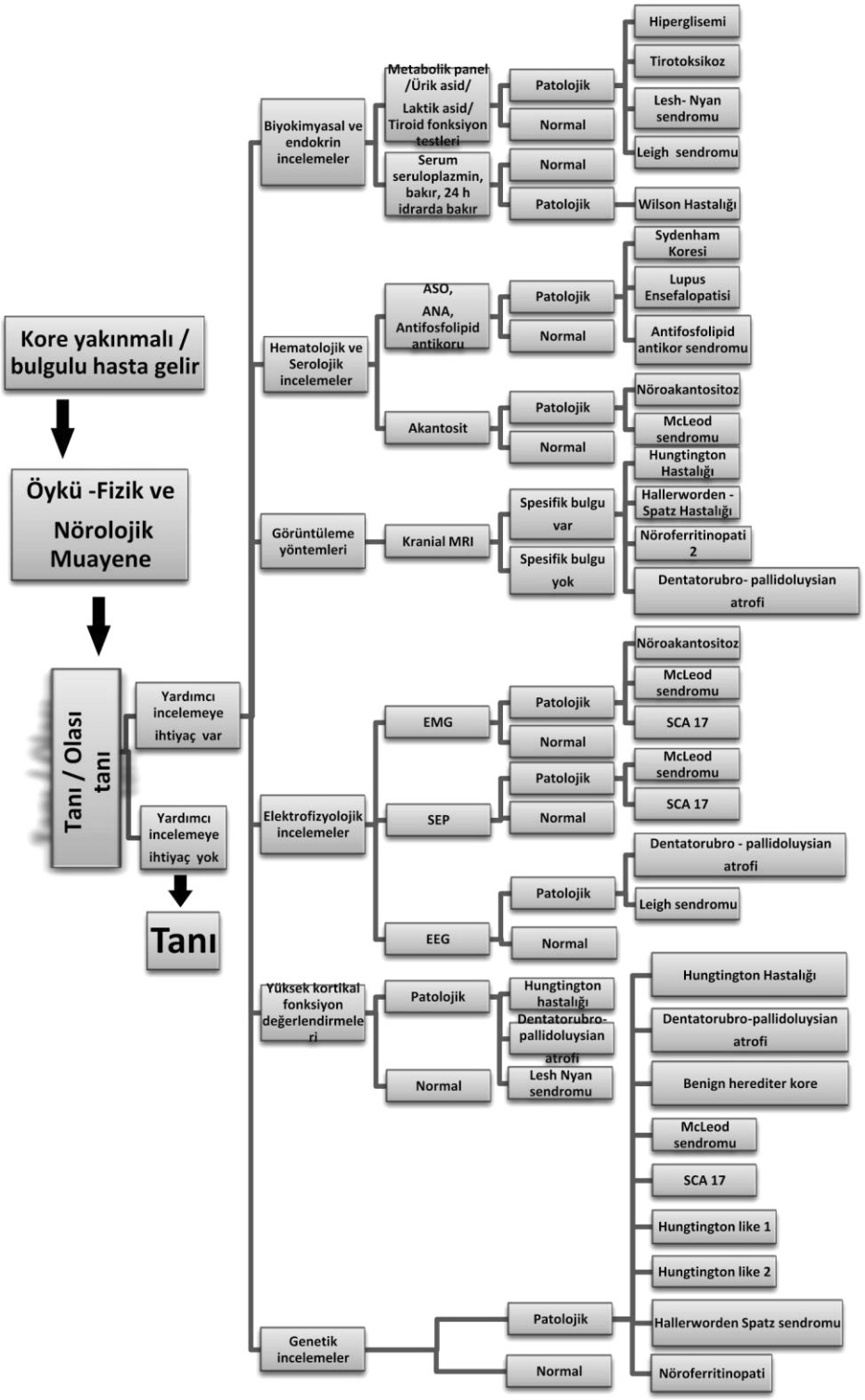
TANI								KLİNİK TANI	1. BASAMAK TEST	DİĞER TESTLER
	Progresif	Aile öyküsü	Oral/ buccal/ lingual kore /Mutilasyon	Distoni/ Parkinsonizm / Myoklonus / Tik	Arefleksi/ Amiyotrofi /Kardiyomyopati /Epilepsi	Ataksi	Nöropsikiatrik bulgular	Öykü/ Muayene ile		
Sydenham Koresi	-	-	-	-		-	+/-	+	ASO Metabolik Panel	
Kore gravidarum	-	-	-	-	-	-	-	+	Metabolik Panel	
Benign herediter kore	-	+	-	-	-	-	-	+/-	Genetik inceleme	Tiroid fonksiyon testleri Metabolik Panel
Hiperglisemi	-	-	-	-	+/-	-	+/-	+	Metabolik Panel	
Hipertiroidi	-	-	-	-	-	-	-	+/-	Tiroid fonksiyon testleri Metabolik Panel	
Edinilmiş Hepatoserebral dejenerasyon	+/-	-	+/-	+/-	-	+/-	+/-	+/-	Metabolik Panel Serum seruloplazmin ve Bakır	
Lupus	+/-	-	-	-	-	-	+	+/-	ANA titrasyonu Metabolik Panel	
Antifosfolipid antikor sendromu	+/-	-	-	+/-	-	-	-	+/-	Antifosfolipid antikorları Metabolik Panel	
Nöroakantositoz	+	+/-	+	+/-	+	+/-	+/-	-	Metabolik Panel Akantosit tayini	EMG Seruloplazmin ve Bakır Genetik inceleme Kranial MRI
McLeod sendromu	+	+/-	-	+/-	+	+/-	+/-	-	Metabolik Panel Akantosit tayini	EMG Seruloplazmin ve Bakır Genetik inceleme Kranial MRI
Beyinde demir birikimi ile giden dejeneratif hastalık (NBIA, PKAN)	+	+/-	+	+/-	-	+	+/-	+/-	Metabolik Panel Kranial MRI	Genetik inceleme

Tablo 3: Kore Tanı / Ayırıcı Tanısında Laboratuar İncelemeleri

TANI								KLİNİK TANI	1. BASAMAK TEST	DİĞER TESTLER
	Progresif	Aile öyküsü	Oral/ buccal/ lingual kore /Mutilasyon	Distoni/ Parkinsonizm / Myoklonus	Arefleksi/ Amiyotrofi /Kardiyomyo	Ataksi	Nöropsikiatrik bulgular	Öykü/ Muayene ile		
Nöroferrinopati (NBIA2)	+	+/-	+	+	-	+	+/-	+/-	Metabolik Panel Kranial MRI	Genetik inceleme
Wilson Hastalığı	+	+/-	+	+	-	+	+/-	+/-	Metabolik Panel Serum seruloplazmin ve Bakır 24 saatlik İdrar bakır düzeyi Oftalmolojik bakı	Kranial MRI Karaciğer biobsisi
Lesh – Nyan sendromu	+	+/-	+	-	-	+/-	+	+/-	Metabolik Panel	Kranial MRI Genetik inceleme Serum seruloplazmin ve Bakır
Hungtington Hastalığı	+	+	+	+	_	+	+	+	Kranial MRI Genetik inceleme	Metabolik Panel Serum seruloplazmin ve Bakır
Hungtington like -1 (HDL1)	+	+	+	+	-	+	+	_	Genetik inceleme	Kranial MRI Metabolik Panel Serum seruloplazmin ve Bakır
Hungtington like -2 (HDL2)	+	+	+	+	-	+	+	-	Genetik inceleme	Kranial MRI Metabolik Panel Seruloplazmin ve Bakır
Hungtington like -3(HDL3)	+	+	+	+	-	+	+	-	Kranial MRI	Metabolik Panel Seruloplazmin ve Bakır
SCA 17	+	+	-	-	+/-	+	+/-	+/-	Genetik inceleme	Kranial MRI Metabolik Panel Seruloplazmin ve Bakır EMG, SEP
Dentatorubro-pallidoluysian atrofi (DRPLA)	+	+/-	+	+	-	+/-	+	+/-	Kranial MRI	Genetik inceleme Serum seruloplazmin ve Bakır
Leigh sendromu	+	+/-	-	+	-	-	+/-	-	Lactik asid düzeyi Metabolik Panel	Kranial MRI EEG

Tablo 3: Kore Tanı / Ayırıcı Tanısında Laboratuar İncelemeleri

TANI								KLİNİK TANI	1. BASAMAK TEST	DİĞER TESTLER
	Progresif	Aile öyküsü	Oral/ buccal/ lingual kore	Distoni/ Parkinsonizm / Myoklonus	Arefleksi/ Amiyotrofi /Kardiyomyo	Ataksi	Nöropsikiatrik bulgular	Öykü/ Muayene ile		
L-Dopa disknezisi	-	-	+/-	+	-	-	+/-	+	Metabolik Panel	Serum seruloplazmin ve Bakır
Tardive disknezi	+/-	-	+	+/-	-	-	+/-	+	Metabolik Panel Tiroid fonksiyon testleri	Serum seruloplazmin ve Bakır Genetik inceleme
Pseudokoreatetoz	+/-	-	-	+/-	+/-	+/-	-	+	Kranial MRI EMG / SEP	Tiroid fonksiyon testleri Metabolik Panel


Kore yakınmalı / bulgulu hasta gelir
Öykü -Fizik ve Nörolojik Muayene
Tanı / Olası tanı
Yardımcı incelemeye ihtiyaç var
Yardımcı incelemeye ihtiyaç yok
Tanı
Biyokimyasal ve endokrin incelemeler
Metabolik panel /Ürik asid/ Laktik asid/ Tiroid fonksiyon testleri
Patolojik
Normal
Hiperglisemi
Tirotoksikoz
Lesh- Nyan sendromu
Leigh sendromu
Serum seruloplazmin, bakır, 24 h idrarda bakır
Normal
Patolojik
Wilson Hastalığı
Hematolojik ve Serolojik incelemeler
ASO, ANA, Antifosfolipid antikoru
Patolojik
Normal
Sydenham Koresi
Lupus Ensefalopatisi
Antifosfolipid antikor sendromu
Akantosit
Patolojik
Normal
Nöroakantositoz
McLeod sendromu
Görüntüleme yöntemleri
Kranial MRI
Spesifik bulgu var
Spesifik bulgu yok
Hungtington Hastalığı
Hallerworden - Spatz Hastalığı
Nöroferritinopati 2
Dentatorubro- pallidoluysian atrofi
Elektrofizyolojik incelemeler
EMG
Patolojik
Normal
Nöroakantositoz
McLeod sendromu
SCA 17
SEP
Patolojik
Normal
McLeod sendromu
SCA 17
EEG
Patolojik
Normal
Dentatorubro - pallidoluysian atrofi
Leigh sendromu
Yüksek kortikal fonksiyon değerlendirmeleri
Patolojik
Normal
Hungtington hastalığı
Dentatorubro-pallidoluysian atrofi
Lesh Nyan sendromu
Hungtington Hastalığı
Dentatorubro-pallidoluysian atrofi
Benign herediter kore
McLeod sendromu
SCA 17
Hungtington like 1
Hungtington like 2
Genetik incelemeler
Patolojik
Normal
Hallerworden Spatz sendromu
Nöroferritinopati

PARKİNSON HASTALIĞINDA KLİNİK, AYIRICI TANI VE YAKLAŞIM İLKELERİ

Murat Gültekin,

Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı

Haşmet A. Hanağası

İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Davranış Nörolojisi ve Hareket Bozuklukları Birimi

Tanım ve Epidemiyoloji

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

Klinik

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

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

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

Temel motor semptomlar:

1-Bradikinezi

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

2-İstirahat tremoru

Hastaların %75-80'inde istirahat tremoru görülebilir ve bu sıklıkla ilk semptomdur. İstirahat tremoru genellikle 4-7 Hz frekanslı, para sayar tarzda yavaş bir tremordur. En sık ellerde görülmekle beraber, kol, ayak, bacak, çene, dudak ve dilde de tremor görülebilir. Mental aktivite ve stres ile tremorun şiddeti ve amplitünde artış

olur. Hareket ile tremor genellikle kaybolur. Belli postürlerde (hasta kollarını öne doğru uzattığında) tremor önce kaybolur veya azalır sonra tekrar ortaya çıkmaya başlar (Re-emergent tremor).

3-Rijidite

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

4-Postural refleks kaybı

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

Diğer motor semptomlar

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

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

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

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

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

Non-motor semptomlar

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

B-Ortostatik (Postural) hipotansiyon: Parkinson hastalığında nörodejeneratif süreç kalp ve vasküler sistemin çalışmasını düzenleyen otonom sinirleri etkilediğinde, hastalar uzun süre yattıktan sonra hızla ayağa kalktıklarında göz kararması, baş dönmesi ve sersemlik hissinin eşlik ettiği ortostatik hipotansiyon bulguları ortaya çıkar. Hasta yatar durumdayken ölçülen kan basıncı değerlerinin, ayakta üç dakika durduktan

sonraki ölçümde sistolik tansiyonda 30mmHg ve/veya diyastolik tansiyonda 15 mmHg düşme ortostatik hipotansiyon olarak kabul edilir.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ayırıcı tanı:

Parkinson hastalığının klinik tanısı muayene bulguları ve anamnez özelliklerine göre konulur. Hastanın anamnezini alırken bütün klinik detaylar ve kullandığı ilaçlar tek tek kaydedilmelidir. Kranyal MR gibi ileri inceleme tetkikleri özellikle ayırıcı tanıda atipik parkinsonizm veya sekonder parkinsonizm göz önünde bulundurulduğunda yararlıdır. Bazı parkinsonizm yapan hastalıklar erken evrede Parkinson hastalığını taklit edebilmektedir. Dolayısıyla başlangıçta konulan Parkinson hastalığı teşhisi zaman içinde değişebilir. Klinik tanının kesinleştirilmesi ancak nöropatoloji ile mümkündür.

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

Günümüzde PH tanısı için en sık kullanılan klinik tanı kriterlerinden biri Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası'na aittir. Bu kriterlere göre temel semptom olan bradikineziye rijidite, istirahat tremoru veya postural instabiliteden birinin veya birden fazlasının mutlak eşlik etmesi koşulu aranır. En az 3 veya daha fazla destekleyici kriterin varlığı ve 16 dışlayıcı kriterin de olmaması gerekmektedir (Tablo 1).

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

Tablo 1: Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası Klinik Tanı Kriterleri

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

Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası kriterlerinde yer alan postural instabilite ana bulgulardan çıkarılmıştır.

Tablo 2: Hareket Bozuklukları Cemiyeti Parkinson Hastalığı klinik tanı kriterleri – (Postuma RB, 2015).

Parkinsonizm saptandığında:

Klinik Kesin Parkinson Hastalığı tanısı için:

1.Kesin dışlama kriterlerinin olmaması

2.En az iki destekleyici kriterin olması

3.Kırmızı bayrakların olmaması

Klinik Olası Parkinson Hastalığı tanısı için:

1.Kesin dışlama kriterlerinin olmaması

2.Destekleyici bulgularla dengelenen kırmızı bayrakların olması

- **Eğer 1 kırmızı bayrak varsa, mutlaka en az 1 destekleyici bulgu olması gerekmektedir**
- **Eğer 2 kırmızı bayrak varsa, en az 2 destekleyici bulgu olması gerekmektedir**
- **İkiden fazla kırmızı bayrak varsa bu kategoriye uygun kabul edilmemektedir**

Destekleyici kriterler

1. Dopaminerjik tedaviye dramatik cevap olması

Tedaviye başlangıç döneminde hastanın fonksiyonel olarak normale ya da normale yakın düzeye dönmesi. Eğer başlangıç tedavisine cevap hakkında yeterli

bilgi yoksa dramatik cevap aşağıdaki gibi sınıflandırılabilir:

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

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

2. Levodopa ilişkili diskinezinin olması

3. Klinik muayenede ekstremitede istirahat tremoru olması (geçmişte ya da o anki muayenede)

4. Koku duyusunun kaybı ya da MIBG sintigrafide kardiyak sempatik denervasyonun gösterilmesi

Kesin Dışlama Kriterleri:

Herhangi birinin varlığı Parkinson hastalığı tanısını dışlamaktadır:

1. **Serebellar yürüyüş, ekstremite ataksisi veya serebellar okülomotor bozukluklar (devamlı bakışla tetiklenen nistagmus, hipermetrik sakkadlar, makro kare dalga jerkleri gibi) gibi net serebellar bulguların olması**

2. **Aşağı bakışta vertikal supranükleer bakış paralizisi veya seçici olarak aşağı bakış vertikal sakkadlarda yavaşlama**

3. **Hastalığın ilk beş senesi içinde konsensüs tanı kriterlerini (Rascovsky K, 2011) dolduran olası davranışsal varyant frontotemporal demans ya da primer progresif afazi tanısının olması**

4. **Alt ekstremitelere sınırlı parkinsoniyen bulguların 3 seneden uzun sürmesi**

5. **İlaçla ilişkili parkinsonizmle uyumlu zaman süreci içerisinde dopamin reseptör blokörü ya da dopamin tüketen ilaç kullanılmış olunması**

6. **Ilımlı hastalığa rağmen yüksek doz levodopaya gözle görülür bir cevap olmaması**

7. **Belirgin kortikal duyu kusuru (grafestezi, sağlam primer duyu modalitelerinde stereognozi olması), belirgin ekstremitede ideomotor apraksi veya progresif afazi olması**

8. **Presinaptik dopaminerjik sistemin normal fonksiyonel nörogörüntülemesi**

9. **Dökümante edilmiş, hastanın bulguları ile uyumlu, parkinsonizm yapan başka alternatif durum olması veya uzman doktor tarafından yapılan muayenede Parkinson hastalığından daha başka bir hastalık olduğunu düşünme**

Kırmızı Bayraklar

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 ileri disfoni ya da dizartri (zamanın çoğunda konuşmanın anlaşılamaması) ya da ileri disfaji (yumuşak gıda gereksinimi, nazogastrik tüp ya da gastrostomiden beslenme) olması

4.İnspiratuar solunum disfonksiyonu: Diurnal ya da nokturnal inspiratuar stridor ya da sık inspiratuar iç çekme olması

5.Hastalığın ilk 5 yılında ileri otonomik bozukluk olması.

a) Ortostatik hipotansiyon – dehidratasyon, medikasyon veya otonomik bozukluğa sebep olacak başka bir hastalık olmaksızın 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 sürdürememe, artmış gündüz uykululuğu, REM uykusu davranış bozukluğu), otonom bozukluk (konstipasyon, gün içi üriner sıkıştırma, semptomatik ortostaz), hiposmi veya psikiyatrik bozuklukları (depresyon, anksiyete veya halüsinasyonlar) içermektedir.

9.Açıklanamayan piramidal güçsüzlük veya patolojik refleks artışı (hafif refleks asimetrisi ve izole ekstansör plantar 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

Kriter Uygulaması:

1. **Hastada MDS kriterleri tarafından tanımlanmış parkinsonizm bulguları var mıdır?**
   Hayır ise, olası ya da klinik kesin Parkinson Hastalığı tanısı alamaz.
   Evet ise:
2. **Herhangi bir kesin dışlama kriteri bulunmakta mıdır?**
   Evet ise, olası ya da klinik kesin Parkinson Hastalığı tanısı alamaz.
   Hayır ise:
3. **Bulunan kırmızı bayrakların sayısı: _____**
4. **Bulunan destekleyici kriterlerin sayısı: _____**
5. **En az 2 destekleyici kriter var ve hiç kırmızı bayrak yok mu?**
   Evet ise, hasta klinik kesin Parkinson Hastalığı kriterini doldurur.
   Hayır ise:
6. **İki kırmızı bayraktan daha fazla var mı?**
   Evet ise, olası Parkinson Hastalığı tanısı alamaz.
   Hayır ise:
7. **Kırmızı bayrakların sayısı destekleyici kriterlerin sayısına eşit ya da daha az mı?**
   Evet ise, hasta olası Parkinson Hastalığı kriterini doldurur.

Yaklaşım ilkeleri ve Ayırıcı tanı:

Parkinson hastalığını taklit edebilen veya ortak belirtileri nedeniyle ayırıcı tanıda ele alınması gereken farklı etyolojilere dayalı pek çok hastalık vardır. Her şeyden önce; ayrıntılı bir anamnezle semptomların zaman içinde ortaya çıkışı ve yayılımı dikkatle not edilmelidir. Varsa aldığı tanılar ve tedavi yanıtları dikkatle sorgulanmalıdır. Ön tanılara göre uyku durumu ve eşlik edebilen diğer semptomlar (non-motor semptomlar) da göz önünde bulundurulmalıdır. Parkinson hastalığında ayırıcı tanıda yararlı olabilecek önemli bulgular arasında asimetrik başlangıç olması, L-dopa'ya iyi ve kalıcı cevabın olması, L-dopa ile ilişkili diskinezinin varlığı, istirahat tremorunun varlığı ve piramidal ve okülomotor bulgularının olmaması sayılabilir.

Tablo 3: Muayene esnasında dikkat edilmesi gereken noktalar.

Baş muayenesinde
***Yüz mimiklerin azalması (Hipomimi, maske yüzü)**
*** hareketlerinin değerlendirilmesi**
***Sakkadik Konjuge göz hareketlerin izlenmesi**
***Konuşma (hipofonik) ve solunum paterni (stridor) izlenmesi**
***Boyun rijiditesinin değerlendirilmesi**
Ekstremite muayenesinde
***Rijiditenin değerlendirilmesi (asimetrik mi?)**
***İstirahat ve postural-kinetik tremorun değerlendirilmesi**
***Bradikinezi için kol ve bacakların ayrı izlenmesi (asimetrik mi?)**
***Serebellar bulgular var mı? (Disdiadokokinezi, ataksi)**
Yürüyüş muayenesinde
***Ayakta muayene (desteksiz kalkabiliyor mu?)**
***Postür (Fleksiyon postür, anterokollis, pisa sendromu)**
***Yürüyüşe başlama (adım aralığı, kol salınımı, donma)**
***Yürürken dönme (tek adım, birden fazla adıma ihtiyaç)**
***Düz çizgide yürüyüş, adımlama**
***Postural stabilitenin değerlendirilmesi**
Diğer
***Kan basıncının yatarken ve ayakta değerlendirilmesi**
***Cilt rengi ve ısısının değerlendirilmesi**
***Kognitif performansın ölçümü**
***El yazısının değerlendirilmesi**

Tablo 4: Parkinsonizme neden olan hastalıklar

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

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

Tablo 5: Esansiyel tremorun Parkinson hastalığından ayırt edici temel özellikleri

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

Dejeneratif Parkinsonizmler (Parkinson artı sendromlar):

Bu başlık altında bulunan hastalıklar, PH'de olduğu gibi progessif nöron dejenerasyonuna yol açarlar, ancak PH'dan daha seyrek görülürler. Multi sistem atrofi (MSA), progressif supranükleer palsi (PSP), kortikobazal dejenerasyon (CBD) ve Lewy cisimcikli demans (LBD) gibi hastalıklar söz konusudur. Nöropatolojik sürecin PH'dan farklı olarak sinir sisteminin daha fazla bölümünü etkilemesi sonucunda, parkinsoniyen bulguların yanı sıra, piramidal, serebellar, kognitif veya otonomik bulgular gibi çok daha zengin nörolojik semptomlar sergilerler (Tablo 6).

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

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

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

Parkinson Hastalığı ayırıcı tanısında yardımcı tetkikler

1-Kraniyal Manyetik Rezonans Görüntüleme

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

2-Trankraniyal Ultrasonografi

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

3-Dat-SPECT (Dopamin Transporter SPECT görüntüleme)

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

Ancak nörodejeneratif nedenli parkinsonizm sendromlarının ayırıcı tanısı için yetersiz kalmaktadır.

Sonuç

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

PARKiNSON HASTALIĞINDA TEDAVi:

ERKEN/ORTA/İLERi EVREDE MOTOR BULGULARIN YÖNETiMİ

Prof. Dr. Raif Çakmur

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

F.Nazlı Durmaz Çelik

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı

Erken ve Orta Evrede Motor Bulguların Yönetimi

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

Bugün halen PH tedavisinde en etkili ve altın standart kabul edilen ilaç levodopa'dır. Bununla birlikte levodopa'nın hastanın yaşam kalitesini bozan motor komplikasyonlara (motor dalgalanmalar ve diskineziler) zemin hazırladığı, zaman içerisinde etkinliğinin giderek azaldığı ve PH'nın aksiyel motor semptomları (postural instabilite, dizartri, palilali, disfaji, fleksör postür, donma gibi) ile tremor üzerine etkisinin sınırlı olduğu bilinmektedir. Bu bölümde PH motor tedavisinde bugün için kullanılan dopaminerjik ve non-dopaminerjik ilaç seçenekleri özetlenmeye çalışılacaktır.

Tablo 1: Ülkemizde Parkinson Hastalığı'nın Farmakolojik Tedavisinde Kullanılan İlaçlar (2018)

ETKEN MADDE	TİCARİ İSİM	FARMASOTİK ŞEKİL	MAKSİMUM DOZAJ (Doz Sayısı)
DOPAMİNERJİK İLAÇLAR			
Levodopa İçeren ve İlişkili İlaçlar:			
Levodopa+Benserazid	*Madopar®*	100+25 mg, tablet	Levodopa: 2000 mg/gün (3-8 doz/gün)
Levodopa+Benserazid (Yavaş Salınım)	*Madopar HBS®*	100+25 mg, kapsül	Levodopa: 2000 mg/gün (1-3 doz/gün)
Levodopa+Karbidopa	*Sinemet®*	250+25 mg, tablet	Levodopa: 2000 mg/gün, Karbidopa 375 mg/g, (3-8 doz/gün)
Levodopa+Karbidopa (Uzatılmış Salımlı)	*Dopadex SR®*	200+50 mg, 125+25mg, tablet	Levodopa: 2000 mg/gün, Karbidopa 375 mg/g, (1-6 doz/gün)
Levodopa+Karbidopa+ Entakapon	*Stalevo®, Dopalevo®, Antipar®*	50+12,5+200 mg, 75+18.75+200 mg, 100+25+200 mg, 125+31.25+200 mg, 150+37.5+200 mg, 200+50+200 mg, tablet	Levodopa: 1500 mg/gün, Karbidopa 375 mg/g, Entakapon: 2000 mg/gün, (3-10 doz/gün)
Levodopa+Karbidopa (jel)	*Duodopa®*	20mg/ml+5mg/ml, 100 ml, İntestinal Jel	Levodopa: 2000 mg/gün, Karbidopa 500mg/g (infüzyon),
Entakapon*	*Comtan®*	200 mg, tablet	2000 mg/gün (3-10 doz/gün)
Tolkapon*	*Tasmar®*	100 mg tablet	600 mg/gün (3 doz/gün)
Dopamin Reseptör Agonistleri			
Non-ergo Agonistler			
Apomorfin (ampul)	*Apo-go®*	20 mg, 50 mg, ampul	100-150 mg/gün (infüzyon)
Piribedil	*Trivastal retard®*	50 mg, tablet	150-250 mg/gün (3-5 doz/gün)

Pramipeksol	*Pexola®, Parkyn®, Parkipex®, Ramipex ®*	0.25 mg, 1 mg, tablet	4.5 mg/gün (3 doz/gün)
Pramipeksol (Uzatılmış Salımlı)	*Pexola ER®, Pexa XR ®*	0.375 mg, 0.75 mg, 1.5 mg, 3 mg, 4.5 mg, tablet	4.5 mg/gün (1 doz/gün)
Ropinirol	*Requip®*	0.25 mg, 1 mg, tablet	24 mg/gün (3 doz/gün)
Ropinirol (Uzatılmış Salımlı)	*Requip XL®*	2mg, 4mg 8mg, tablet	24 mg/gün (1 doz/gün)
Ergo Türevi Agonistler			
Bromokriptin	*Parlodel SRO®*	2.5 mg, tablet	30 mg/gün (3 doz/gün)
Kabergolin	*Cabaser®*	1 mg, tablet	3 mg/gün (1 doz/gün)
MAO-B İnhibitörleri			
Rasajilin	*Azilect®, Rasalas®, Azipar®, Nervogil®, Etkinia®, Rajil®, Parlin®*	1 mg, tablet	1 mg/gün, (1 doz/gün)
Selejilin*	*Moverdin®, Seldepar®*	5 mg, tablet	10 mg/gün, (2 doz/gün)
NON-DOPAMİNERJİK İLAÇLAR			
NMDA- Reseptör Antagonisti			
Amantadin sülfat	*PK-Merz®*	100 mg, tablet	600 mg/gün, (1-3 doz/gün)
Antikolinerjikler			
Biperiden	*Akineton®*	2 mg, tablet (yeşil reçete)	16 mg/gün (3-4 doz/gün)
Bornaprin	*Sormodren®*	4 mg, tablet	12 mg/gün (2-3 doz/gün)
Periferik Dopamin Blokeri			
Domperidon	*Motilium®*	10 mg, tablet, 1mg/ml Oral suspansiyon	30 mg/gün (3 doz/gün)

* Kitabın yayın tarihi itibarı ile eczanelerde bulunmamaktadır.

Levodopa:

Dopamin kan beyin bariyerini geçemediğinden tedavide prekürsörü olan levodopa (L-3,4-dihidroksi-fenilalanin) kullanılır. Levodopa, semptomatik etkisini beyinde dopamine çevrilerek gösterir. Bu nedenle periferde dopamine çevrilmesini önlemek amacıyla dekarboksilaz inhibitörleri (benserazid ya da karbidopa) ile birlikte kullanılır. Periferik dekarboksilaz inhibitörleri kan beyin bariyerini geçemezler. Bu ek maddeler ile kanda bulunan levodopa'nın periferde dopamine dönüşme miktarı azaltılarak, kan beyin bariyerini daha yüksek oranda geçmesi sağlanmış olur. Böylece aynı faydayı elde etmek için gereken levodopa dozu da düşürülmüş olur. Ayrıca periferde dopamin oluşumu da azaldığından periferik dopaminerjik yan etkiler (iştahsızlık, bulantı, kusma, ortostatik hipotansiyon gibi) de kısmen engellenmiş olur.

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

Levodopa PH tedavisinde semptomatik etkisi en güçlü anti-parkinsonien ilaçtır. Levodopa PH'da birçok belirtiyi, özellikle bradikinezi ve rijiditeyi, hızla ve etkin şekilde kontrol eder**.** Ancak, özellikle genç hastalarda, motor komplikasyon oluşturma potansiyeli kullanımını sınırlamaktadır. Beklentinin aksine, tedaviye kontrollü salınımlı form ile ya da üçlü kombinasyon ile başlamanın da motor komplikasyon gelişiminin geciktirmediği saptanmıştır. Yaşlı hastalarda levodopa ile motor komplikasyon gelişme

riski daha azdır ve yaşlı hastalar diğer anti-parkinsonien ilaçların nöropsikiyatrik yan etkilerine daha duyarlıdır. Bu nedenle yaşlı populasyonda levodopa'nın erken kullanımı daha uygundur.

Levodopa, farmakokinetik ve farmakodinamik açılardan sıkıntılı bir tedavi seçeneğidir. Farmakokinetik sorunların temelinde levodopa'nın nötral bir aminoasit olması yatar. Bu nedenle hem bağırsak emilimi aşamasında, hem de kan-beyin bariyeri geçişi sırasında diğer aminoasitlerle yarışmaya girer. Eğer proteinli gıdalar ile birlikte alınırsa beyne geçen miktar azalır ve dolayısıyla klinik etkinlik zayıflar. Levodopa için en iyi etkinlik aç karnına alındığında sağlanır. Yeterli doza çıkılmasına ve aç karnına alınmasına rağmen levodopa ile yanıt alınmamışsa PH tanısını gözden geçirmek gerekir. Levodopa'nın etkin olmadığını söylemek için verilmesi gereken en yüksek doz 2000 mg/gün'dür.

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

Levodopa motor komplikasyonlar dışında, tüm dopaminerjik tedavilerde görüldüğü gibi, dopaminin periferik ve santral reseptörlerini uyarımı sonucunda da istenmeyen etkiler oluşturur. Periferde dopamin hem kan beyin bariyeri bulunmayan area postrema'daki kusma merkezi üzerine etkisi ile bulantı ve kusma, hem de kardiyovasküler sistem üzerine etkisi ile ortostatik hipotansiyon ve aritmi gibi periferik dopaminerjik yan etkilere yol açar. Ayrıca santral dopaminerjik yan etkiler (kognitif ve

psikiyatrik) içerisinde özellikle halüsinasyonlar ve psikotik bulgular ciddi problemler yaratabilir.

Dopamin agonistleri:

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

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

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

Tablo 2: Parkinson Hastalığı Tedavisinde Genel Prensipler:

- **Parkinson Hastalığı tanısı konulduğu an tedaviye başlanmalıdır.**
- **Hangi ilaçla tedaviye başlanacağına hastanın yaşına belirtilerinin tipi ve ağırlığına, hastanın diğer hastalıkları ve ilaçlarına göre karar verilmelidir. (Bkz: Tablo 3)**
- **Prensip olarak tek ilaçla başlanmalı, alınan cevaba ve ilacın niteliğine göre doz kademeli olarak yükseltilerek ilacın maksimum potansiyeli kullanılmalıdır.**
- **Tedavide amaç hastanın yaşam kalitesini optimum düzeye getirmek ve orada tutmaktır, bu şart sağlanabiliyorsa tüm bulguların tamamen kaybolması için çaba göstermek, yüksek dozlara çıkmak gerekmez.**
- **Geleceği düşünerek tedaviyi planlarken bugün ihmal edilmemelidir.**
- **Özellikle genç (65 yaş altı) hastalarda levodopa tedavisi geciktirilmeye çalışılmalıdır, ancak vakti geldiğinde de levodopayı kullanmakta geç kalınmamalıdır.**
- **Hastanın yaşı ne olursa olsun fonksiyonel etkilenme şiddeti ve yaşam kalitesi gerektirdiği anda levodopa tedavisine başlanmasının gerekliliği unutulmamalıdır.**
- **Levodopa gerekli olan minimum dozda kullanılmalıdır.**
- **Hastanın düzenli takipleri esnasında ilaçların etkinliği kadar potansiyel yan etkileri de sorgulanmalıdır.**
- **Özellikle yüksek doz dopamin agonisti kullanan hastalarda "Dürtü Kontrol Bozukluğu", yüksek doz levodopa kullanan hastalarda da "Dopamin Disregulasyon Sendromu" belirtileri sorgulanmalıdır.**
- **Yıllar içinde hastaların hemen hepsi kombinasyon tedavilerine ihtiyaç duyarlar.**

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

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

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

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

Tüm dopamin agonistleri ayak bileği ve bacak ödemi yapma potansiyeli taşımaktadır. Yine tüm dopamin agonistlerinin, hatta tüm dopaminerjik ilaçların uykululuk hali ve ani uyku ataklarına neden olabilecekleri saptanmıştır. Araba kullanan

hastaların ani uyku atakları nedeniyle tehlike yaşayabileceklerini bilmeleri gerekir. Dopamin agonisti kullanan PH hastalarının bir bölümünde patolojik derecede kumar oynama, aşırı yemek yeme, hiperseksüalite, kompulsif alış-veriş, gereksiz şeyleri toplama veya tekrar tekrar düzenleme (punding) gibi dürtü kontrol bozuklukları gelişebilmektedir. Özellikle yüksek doza çıkılan hastalarda bu yan etkiler yönünden hem hasta hem de ailesi mutlaka bilgilendirilmelidir.

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

MAO-B İnhibitörleri:

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

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

MAO-B inhibitörlerinin semptomatik etkisi levodopa ve dopamin agonistlerine görece daha zayıftır. Bu nedenle monoterapi olarak parkinsonizm bulguları hafif olan hastalarda tercih edilebilirler. Günde tek doz uygulanabilmeleri ve titrasyona gerek olmaması kullanım kolaylığı yaratır. Erken evre PH'da MAO-B inhibitörü kullanılması dopaminerjik tedavi ihtiyacını 6 ay ile 1yıl kadar ertelemektedir. İleri evre PH'da rasajilin'in levodopaya eklenmesinin "off" zamanını kısalttığı saptanmıştır. Rasajilin'in 1

mg dozunda hastalığın gidişini modifiye edici etkisi olduğu yönünde tartışmalı kanıtlar bulunmaktadır.

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

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

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

Katekol-O-metiltransferaz İnhibitörleri:

Levodopa, periferde dopa dekarboksilaz enzimi ile dopamine çevrilebildiği gibi, katekol-O-metiltransferaz (KOMT) enzimi ile de 3-O-metildopa oluşturmak üzere

metabolize edilir. KOMT inhibitörleri, levodopa'nın beyne geçmeden önce periferde KOMT enzimi ile yıkımını önler, beyne daha fazla miktarda levodopa geçmesini sağlar. Bu nedenle, KOMT inhibitörleri daima levodopa ile birlikte kullanılmalıdır, levodopa olmadan, monoterapide etkisizdirler. Klasik olarak bilinen 2 KOMT inhibitörü mevcuttur: tolkapon ve entakapon. Entakapon'un levodopa ve dopa dekarboksilaz enzim inhibitörü ile birlikte üçlü kombinasyon formu sık kullanılmaktadır (Tablo 1). Bu maddeler levodopa'ya eklendiklerinde levodopa'nın tepe plazma seviyelerini fazla değiştirmeden değiştirmeden, plazma yarı ömrünü arttırmaktadırlar. Böylece levodopa'nın her bir dozunun etki süresi uzamakta, plazma konsantrasyonundaki varyasyonlar azaltmaktır.

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

Entakapon kullanan az sayıda (%5) hastada ilaç başlanmasından sonra 6 hafta içerisinde ortaya çıkan diyare bildirilmiştir. Diyare patlayıcı tarzda olabilir, hasta uyarıcı bir belirti fark etmeyebilir, idyosinkratik olduğu düşünülen bu etkinin mekanizması bilinmemektedir. Ayrıca entakapon idrar renginin kırmızımsı kahverengiye dönmesine yol açar, bu zararsız kimyasal bir etkidir. Tolkapon ise sık olmasa da hepatotoksisite yaptığının saptanmış olması nedeniyle, entakapona yanıt alınmayan hastalarda ve karaciğer enzimleri kontrolü ile kullanılabilmektedir.

Amantadin

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

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

Antikolinerjik (Antimuskarinik) İlaçlar:

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

Antikolinerjiklerin en önemli santral yan etkileri unutkanlık, mental fonksiyonlarda yavaşlama ve psikotik tablolardır. Yaşlı populasyonun santral yan etkilere duyarlılığı nedeniyle, 60 yaşın üzerindeki hastalarda antikolinerjik ilaçlardan

kaçınılmalıdır. Antikolinerjiklerin periferik yan etkileri ağız kuruması, konstipasyon, üriner retansiyon, taşikardi ve akomodasyon güçlüğüne bağlı bulanık görmedir.

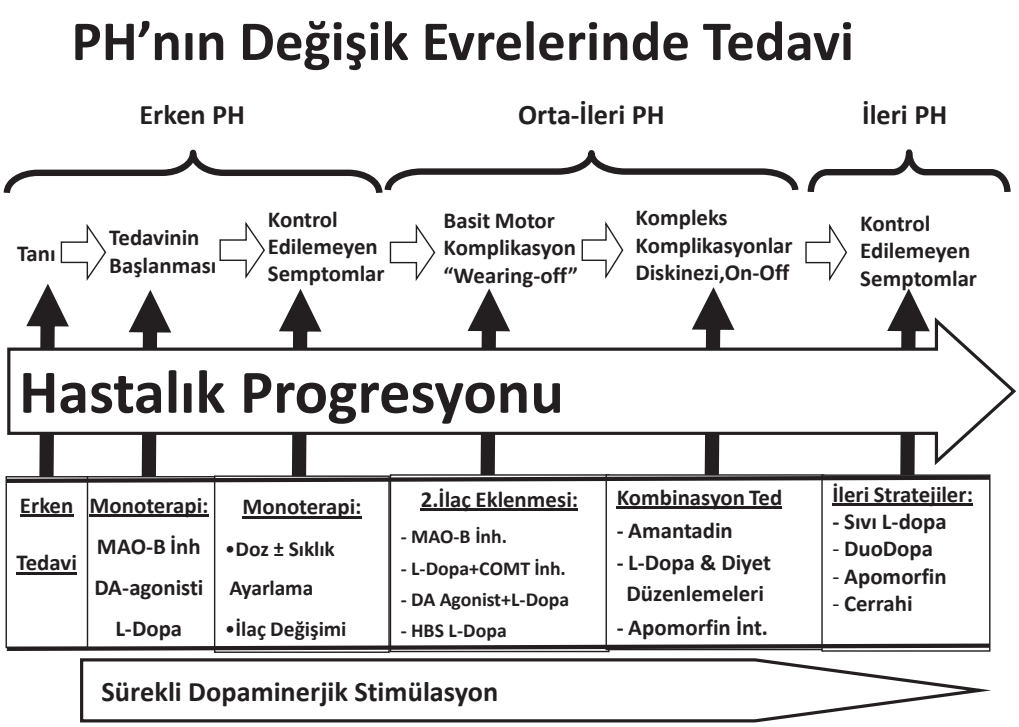
Tablo 3: Erken dönem hastaların tedavisi

- **65 yaş altı hastalar**
    - **İlk tedavi seçeneği olarak dopamin agonistleri ve MAO-B inhibitörleri tercih edilmelidir.**
    - **Az bulgusu ve özürlülüğü olan hastalarda tedaviye MAO-B inhibitörleri ile başlanabilir.**
    - **Orta derecede özürlülüğü olanlar ya da MAO-B inhibitörü ile yeteri kadar düzelmeyenler de tedavi seçeneği non-ergo dopamin agonistleri (pramipeksol, ropinirol, piribedil) olmalıdır.**
    - **Dopamin agonistlerine düşük doz ile başlanmalı, yavaş yavaş etkin doz ve gerektiğinde maksimum doza kadar çıkarılmalıdır.**
    - **MAO-B inhibitörü ya da dopamin agonislerini tolere edemeyenler ya da yeteri kadar düzelmeyenlere levodopa tedavisi başlanmalı, doz hastaya yeterli olacak en düşük düzeyde (mümkünse günlük levodopa dozu 400 mg/gün altında olacak şekilde) tutulmalıdır.**
    - **Tremor-dominant genç hastalarda (60 yaş altı) kontrol altında olmak üzere antikolinerjikler kullanılabilir, tedavi süresi tercihen 6-12 ayı geçmemelidir.**
- **65 yaş üstü hastalar**
    - **Az bulgusu ve özürlülüğü olan hastalarda tedaviye MAO-B inhibitörleri ile başlanabilir.**
    - **Bu hastalarda, özellikle semptomatik etki ihtiyacı fazlaysa doğrudan levodopa ile başlanabilir.**
    - **Kognitif olarak iyi durumda olan, ciddi ko-morbiditesi olmayan hastalar da non-ergo dopamin agonistleri kullanılabilir.**

Erken / Orta Evre Medikal Tedavisinde Genel İlkeler

PH'nın tedavisi yıllar süren uzun süreli bir maraton gibi düşünülebilir (Şekil 1). Şu an için genel destek gören kural tedaviye teşhis konulduğu an başlanması şeklindedir (Tablo 2). Seçilecek ilk ilaç hastanın yaşı, belirtilerin tipi, ağırlığı ve fonksiyonel etkilenmenin derecesi göz önüne alınarak belirlenmektedir. Halen PH tedavisinde en etkili ilaçlar levodopa içeren preparatlardır. Hastanın özel şartlarını değerlendirmek zorunluluğunun yanında, genel bir kural olarak özellikle genç yaştaki hastalarda hemen levodopa tedavisiyle başlanmaması, ilk tedavi seçeneği olarak dopamin agonistleri, MAO-B inhibitörleri gibi ilaç gruplarının yeğlenmesi söylenebilir (Tablo 3). Ancak hastanın yaşı ne olursa olsun fonksiyonel etkilenme ve hastanın yaşam kalitesi gerektirdiği anda levodopa tedavisine başlanmasının gerekliliği de unutulmamalıdır. Yıllar içinde hastaların hemen hepsi kombinasyon tedavilerine ihtiyaç duyarlar.

Şema 1:



Parkinson Hastalığında Tedavi: İleri Evrede Motor Bulguların Yönetimi

A) İleri Evre Parkinson Hastalığının Tanımı

Parkinson hastalığında (PH) erken ve orta dönemde dopaminerjik tedavi ile yeterli ve sürekli semptomatik yanıt sağlanırken, bu yanıt ileri evrede kaybolur ve fiziksel-bilişsel komplikasyonlar ortaya çıkar. Kesin bir fikir birliği olmasa da optimum medikal tedaviye yanıt vermeyen, şiddetli ve sık motor ve non-motor semptom dalgalanmaları, yürüme ve denge sorunları ve kognitif etkilenimi olan hastalar 'ileri evre PH' olarak tanımlanabilir. Bu grup hastanın günlük yaşam etkinlikleri ve yaşam kalitelerinde semptomlara ikincil kötüleşme gözlenir. Parkinson hastaları tanı aldıktan sonra ortalama 10 yıl içinde ileri evre sorunları ile karşılaşır, hastada beş yıldan kısa sürede kötüleşme olursa hızlı progresyondan bahsedilir. İleri evre PH'da karşılaşılan sorunlar **Tablo 4'**de özetlenmiştir.

B) İleri Evre Parkinson Hastalığında Sorunlar ve Tedavi Stratejileri

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

A)Parkinson hastalığında ileri evrede dopaminerjik tedavi ile düzelebilen sorunlar

1-Motor Komplikasyonlar

a)Doz sonu kötüleşmesi (DSK):

Levodopa dozunun dört saatten kısa sürmesi ya da levodopa dozunun bir sonraki doza kadar klinik etkisini sürdürememesi olarak tanımlanır. Hastalığın ilk beş yılından sonra görülme olasılığı %40-50'dir. Hastalığın ileri dönemlerinde levodopanın etkinliği 1-1.5 saate kadar düşebilir.

Tablo 4. İleri Evre Parkinson Hastalığında Motor Sorunlar*

A) Parkinson hastalığında ileri evrede dopaminerjik tedavi ile düzelebilen sorunlar

1) Dopaminerjik tedavi ile ilişkili motor komplikasyonlar

a) Doz sonu kötüleşmesi

b) Diğer motor dalgalanmalar

2) Diskineziler

a) Tepe dozu diskinezisi

b) Difazik diskinezi

3) 'Off' distonisi ve sabah tutukluğu

4) Motor dalgalanmalar ve diskinezilerin bir arada bulunduğu sorunlar

B) Dopaminerjik tedavi ile yeterince düzelemeyen - hastalık ilişkili sorunlar

1) Donma ve Düşmeler

2) Kamptokormi

3) Konuşma ve yutma bozuklukları

***Tolosa, E., Marti, M. J., & Katzenschlager, R. (2015). Pharmacologic Management of Parkinson's Disease. In J. Jankovic (Ed.), *Parkinson's Disease and Movement Disorders* . (Sixth ed., pp. 86-111). Philadelphia Wolters Kluwer 'den değiştirilerek**

Burada tedavi stratejisi ya 'off' dönemlerini tedavi etmek ya da levodopanın biyoyararlanımını arttırmaktır. İlki için günlük pratikte DSK ile gelen hastada öncelikli olarak levodopanın aç alınması gerekliliği vurgulanmalıdır. Kullanım sıklığına göregünde altı doza kadar doz arttırılabilir. Ancak levodopa kullanım sıklığının artması hem hasta uyumunu azaltırhem de dopa disregülasyon sendromuve diskinezi için risk

oluşturabileceği akılda tutulmalıdır. Bu yöntem işe yaramazsa tedaviye COMT inhibitörleri eklenir. Yarı ömrü çok kısa olduğu için farmakokinetik olarak en dezavantajlısı olsa da en sık entakapon kullanılır, çünkü entakapon içeren hazır levodopa preparatları mevcuttur (Tablo 1). Diğer COMT inhibitörlerinden tolkaponun karaciğer toksisitesi kullanımında ciddi tedirginlik oluşmaktadır, opikapon ise henüz ülkemizde yoktur.

İkinci strateji ise 'off' dönemlerinin tedavisidir. Bu durum için rasajilin, pramipeksol, ropirinol tedaviye eklenebilr, her birinin günlük off süresini %15-30 oranın da azalttığı gösterilmiştir. Bu yöntemler ise yaramadığında cihaz destekli tedaviler (derin beyin stimulasyonu, apomorfin veya levodopa karbidopa intestinal jel) oldukça etkindir. Bu tedavilerden ayrıca söz edilecektir.

b) Diğer Motor Dalgalanmalar

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

2)Diskineziler

a) Tepe Dozu Diskinezisi (TDK):

Tepe dozu diskinezisi (TDK) levodopanın etkili olduğu dönemde jeneralize kore saptanması olarak tanımlanır. Ağız ve yüz bölgesinde görüldüğünde daha çok distoni şeklindedir. Diskinezi, parkinsonizmin belirgin olduğu tarafta daha şiddetlidir. Bununla birlikte hastalık ilerledikçe diskineziye neden olan levodopa eşiği düşer. Tepe dozu diskinezisi genellikle iyi motor yanıt ile birlikte görüldüğü bilinmektedir ve bazen

hastaya rahatsızlık vermez, hatta hasta tarafından farkedilmemiş olabilir. Bu nedenle TDK saptandığında öncelikle hastaya rahatsızlık ve mahcubiyet verip vermediği anlaşılmalıdır, rahatsız değilse tedaviye ihtiyaç yoktur. Ancak hastanın tedaviye gereksinimi varsa ilk strateji hastanın gereksiz dopaminerjik ilaç kullanıp kullanmadığına bakılmasıdır, varsa fazla ilaç kesilir. Genel yönelim hastalarda ilk olarak COMT inhibitörü ya da MAO-B inhibitörünün kesilmesi şeklindedir. Halen hastada TDK devam ediyorsa ikinci basamakta aldığı levodopa daha düşük dozda ve daha sık verilmesi (günde altı keze kadar) tercih edilir. Bu yöntem fayda etmezse uygun hastalarda amantadin eklenir.

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

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

b) Difazik Diskinezi:

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

Tedavide en etkin yöntem levodopanın kesilmesidir ??, bu nedenle öncelikle hastada levodopanın kesilmesinin mümkün olup olmadığına bakılmalıdır. Ancak çoğu

hastada levodopa kesilince diğer dopaminerjik ilaçlarla etkin klinik yanıt sağlanamaz.

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

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

3) 'Off' Distonisi ve sabah tutukluğu:

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

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

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

4) Motor dalgalanmalar ve diskinezilerin bir arada bulunduğu durumlar:

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

B)Dopaminerjik tedavi ile yeterince düzelemeyen - hastalık ilişkili sorunlar

1) Donma ve Sık Düşme :

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

Donması olan hastada öncelikle donmanın 'on' döneminde mi yoksa 'off' döneminde mi olduğu anlaşılmalıdır. Eğer 'off' döneminde sık ise hastaya doz sonu kötüleşmesi gibi yaklaşılması yeterli olacaktır (ilgili bölüme bakınız). Eğer 'on' döneminde ise tam tersine hastanın dopaminerjik ilaçları azaltılmalı ve ilaç azaltmaya dopamin agonistlerinden başlanmalıdır. Rasajilinin donma üzerine olumlu yönde etkisi olduğu gösterilmiştir, bu nedenle almıyorsa hastaya rasajilin eklenebilir.

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

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

2) Kamptokormi :

Hastanın aşırı öne eğik durması olarak tanımlanır . Parkinson hastalığında daha seyrek görünen diğer duruş ve yürüyüş bozuklukları ise anterokollis (varsa multi sistem atrofi den kuşkulanılmalı) ve Pisa sendromu (yana eğik durma) dur. Kamptokorminin üç nedenle görülür. En yüksek olasılık PH'na bağlı postür bozukluğu olmasıdır, bu durumda bazı hastalarda COMT inhibitörleri yaralı olabilmektedir. İkinci olasılık rektus abdominis kasında 'off' distonisidir ki 'off' tedavisi ile düzelir. En düşük olasılık ise paraspinal kaslarda miyopatidir.

3) Konuşma ve yutma bozuklukları

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

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

D)Cihaz Destekli Tedaviler

Tablo 5. Cihaz destekli tedaviler

Derin beyin stimulasyonu ve diğer cerrahi yöntemler
Apomorfin infüzyonu
Levodopa-karbidopa intestinal jel infüzyonu

Tüm cihaz destekli tedavilerde temel endikasyon optimum medikal tedaviye rağmen devam eden doz sonu kötüleşmesi ve/veya tepe dozu diskinezisidir. Üç tedavi için de iyi cevabı iyi levodopa yanıtı belirler. Üçü arasında seçim hastanın demografik, nöropsikiyatrik ve sistemik medikal durumuna göre yapılır. Genel yaklaşım **Tablo 6** ve **Tablo 7**'de'de özetlenmiştir.

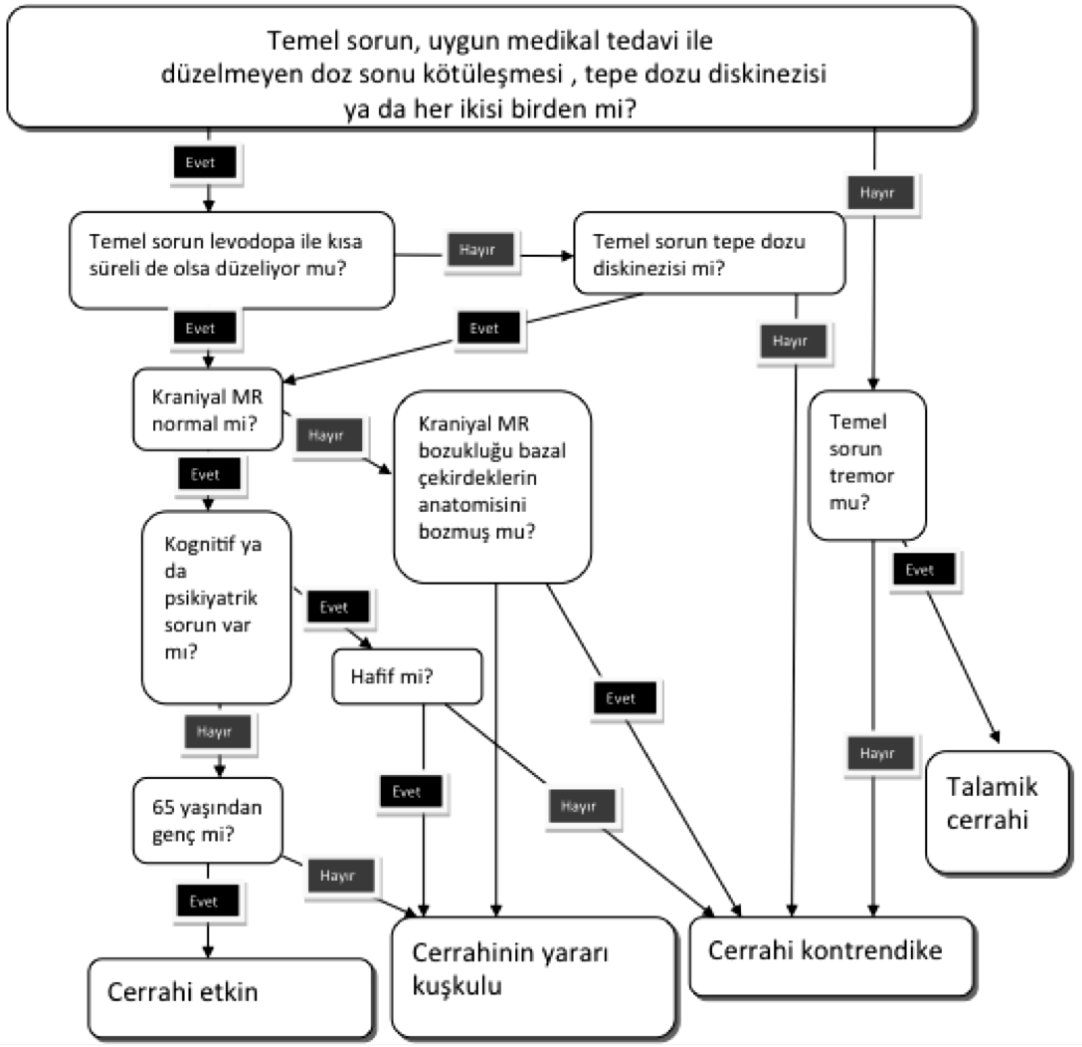
Derin Beyin Stimulasyonu:

Üç cihaz destekli tedavi içinde etkinliği ve güvenilirliği birçok randomize kontrollü çalışma ile gösterildiği için ilk tercih edilen yöntemdir. En iyi yarar gören hasta grubu 65 yaşından genç, kognitif ve psikiyatrik problemi olmayan ve kraniyal MRG'si normal hastalardır. EARLYSTIM çalışmasında motor komplikasyonlar ortaya çıkar çıkmaz uygulandığında yaşam kalitesini dramatik olarak düzelttiği gösterilmiş olsa da, multi sistem atrofi ilk beş yıl PH'nı taklit edebileceğinden hastalık süresi beş yıldan kısa süreli hastalarda uygulanmamalıdır. Olumsuz yönleri adanmış multidisipliner bir ekibe ihtiyaç duyulması, sık doktor ziyareti gerektiren postoperatif programlama dönemi ve intihar riskini arttırmasıdır. Bunun dışında tedaviye dirençli tremoru olan hastalarda talamik cerrahi son derece etkilidir (Vim DBS ya da talamotomi). Postüral instabiliteyi, 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. Hastaların en iyi cevap yanıtı yordayıcısı pre op dönemdeki levodopa yanıtıdır (tremor hariç), kesin bir kontreendikasyon olmamakla birlikte 70 yaş üzeri hastalarda temkinli olunmalıdır. Cerrahi endikasyon ve kontrendikasyon algoritması **Şekil 1'**de özetlenmiştir.

2. Apomorfin İnfüzyonu

Apomorfin bir dopamin agonisti olup etkinliği TOLEDO çalışmasında gösterilmiştir. Hastalığın erken dönemlerinde suda çözünen formunun subkutan enjeksiyonu 'off' dönemlerinde kurtarma tedavisi olarak kullanlmaktadır. İleri evre ise motor dalgalanmalarda sabit yanıt elde edebilmek için sürekli subkutan infüzyonu uzun yıllardır uygulanan bir tedavi yöntemidir.

Şekil 2. Cerrahi tedavi endikasyon- kontrendikasyon algoritması*



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

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

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

Tablo 7. Temel soruna göe önerilen cihaz destekli tedaviler

Optimum Medikal Tedavi ile Temel Sorun	Klinik Durum	Önerilen Tedavi
Tepedozu Diskinezisi ve/veya Doz Sonu Kötüleşmesi	65-70 yaşından genç Levodopa yanıtı iyi MRG: Cerrahiye uygun bulgular	Subtalamik Derin Beyin Stimülasyonu
Tepedozu Diskinezisi ve/veya Doz Sonu Kötüleşmesi	65-70 yaşından genç Levodopa yanıtı iyi MRG: Cerrahiye uygun bulgular Orta şiddette affektif ve/veya silik kognitif sorunları var.	Pallidal Derin Beyin Stimülasyonu
Tepedozu Diskinezisi ve/veya Doz Sonu Kötüleşmesi	Levodopa yanıtı iyi Aşağıdakilerden en az biri var: • MRG: Cerrahiye uygun değil • 65-70 yaşından büyük • 65-70 yaşından genç cerrahi istemiyor • Sistemik hastalıklar cerrahiye engel • Orta şiddette affektif ve/veya kognitif sorunlar var.	Apomorfin İnfüzyonu (Dikkat kontrollü çalışma yok)
Tepedozu Diskinezisi ve/veya Doz Sonu Kötüleşmesi	Yukarıdaki özellikler ek olarak aşağıdakilerden en az biri var: ○ Apomorfin istemiyor. ○ Apomorfin kontrendike (Psikoz vs)	Levodopa/ Karbidopa İntestinal Jel
Tedaviye Dirençli Tremor		Talamik Cerrahi

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

2. Levodopa Karbidopa İntestinal Jel (LCIG)

İleri evre PH'da striatal dopamin düzeyini sabit tutabilmek için diğer bir seçenek de levodopa-karbidopa intestinal jel LCIG tedavisidir. Ülkemizde de son birkaç yıldır aktif olarak kullanılan bu tedavide motor dalgalanmalar, şiddetli 'off' ve ağır diskinezileri olan hastalarda motor ve non motor semptomları iyileştirdiği ve yaşam kalitesini anlamlı düzeyde yükselttiği kanıtlanmıştır. Gastrik bypass sayesinde PH'da olan değişken gastrik motiliteden etkilenmeden kana sürekli ve kontrollü levodopa infüzyon sağlanabilmektedir. Konuda uzmanlaşmış bir nörolog, endoskopi alanında deneyimli bir gastroenterolog ya da gastroenteroloji cerrahisi uzmanı, LCIG tedavisinde uzman bir hemşireden oluşan multidispliner bir ekip gereklidir. Ciddi komplikasyonları nadir olmakla birlikte cihaz ve gastrostomi ile ilişkili minor komplikasyonlar sıktır ve bu sorunları çözmek oldukça kolaydır. Levodopa ilaç dozuna bağlı komplikasyonda hassas ayar şansı (2mg/saat değişime kadar) ile minimuma iner. Üç yöntemin karşılaştırması Tablo 8'de özetlenmiştir.

Tablo 8. Cihaz destekli tedavilerin karşılaştırılması

	Cerrahi (DBS)	Duodopa	Apomorfin (infüzyon)	Komplike Evre Medikal Tedavi
İlk Maliyet	Yok	Yok	Yok	Yok
Takip Maliyeti	Düşük	Düşük	Düşük	Düşük
Takipte Uzman Gereksinimi	Var	Biraz var	Biraz var	Biraz var
Etki büyüklüğü	+++	++?	++?	+
Etkinlik Kanıt	++++	++	+	++++
Hemşire Desteği Gereksinimi	Var	Çok var	Çok var	Yok
Takipte Sorun Oranı	Az değil	Çok	Çokça	Teknik sorun yok
Devlete Maliyeti	++	++++	+++	++

İLERİ EVRE PARKİNSON HASTALIĞINDA MOTOR SEMPTOMLARDA FİZYOTERAPİ VE REHABİLİTASYON

Parkinson hastalığının ileri dönemlerinde fizyoterapi germe, yürüme egzersizleri ve cihaz destekli (örn. Yürüme bandı) tedavileri kapsar. Medikal tedavi ile eş zamanlı verildiğinde hastaların fiziksel kapasiteleri ve sosyal yaşamlarına önemli ölçüde katkı

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

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

PARKİNSON HASTALIĞINDA TEDAVİ: NON-MOTOR BULGULARIN YÖNETİMİ

Gençer Genç
Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul
Sibel Ertan
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji AD

Parkinson Hastalığı (PH)'nın tanısal kriterleri motor bulgulara dayanmaktadır. Ancak PH'ya hastalığın çeşitli evrelerinde bazen gözden kaçan ve bazen de hastalığın bir parçası olduğu fark edilemeyen birçok non-motor bulgu eşlik eder. Non-motor bulgular hastanın henüz tanı almadığı premotor dönemde de görülebilir. Bu bulgular PH hastalarının yaklaşık tamamında muhtelif kombinasyonlarda ya da tek tek görülebilir ve PH hastalarının yaşam kalitesine, bazen motor bulgulardan daha fazla olumsuz etkide bulunabilir.

Non-motor bulgular, hastalık patogenezinden (*intrinsik*) kaynaklanabilir veya dopaminerjik /cerrahi tedaviye bağlı (*iyatrojenik*) olarak gelişebilir (Tablo 1). En sık karşılaşılan intrinsik non-motor bulgular; depresyon, kognitif bozukluk, uyku bozuklukları ve otonomik disfonksiyondur. Psikoz ve daha sıklıkla kompulsif ve dürtüsel davranışlar iyatrojenik tetiklenmeyle karşımıza çıkar. Bazı non-motor bulgular dopaminerjik tedaviye kısmen de olsa yanıt verebilirken (depresyon, ağrılar gibi); non-motor bulguların çoğu genellikle standart dopaminerjik tedavilere yanıt vermez veya bu bulguların ortaya çıkmasına ve şiddetlenmesine katkıda bulunur (psikotik semptomlar, dürtü kontrol bozuklukları, ortostatik hipotansiyon gibi). Parkinson hastalığında başta dopamin olmak üzere nörotransmiter sistemler etkilendiğinden, non-motor bulguların büyük bölümünü psikiyatrik bulguların oluşturması da şaşırtıcı değildir. Rehberdeki bu bölümün amacı PH'da sık karşılaşılan non-motor bulguların tanınmasına ve yönetimine yönelik bilgiler sağlamaktır.

Tablo 1. Parkinson Hastalığı'nda İntrinsik ve İyatrojenik Non-Motor Bulgular

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

Non-Motor Bulguların Tanınması

Non-motor bulgular hastanın yaşam kalitesini belirgin derecede etkilediğinden, tanınması klinisyenler için önemlidir. Her ne kadar, her bir non-motor bulguya özgü ölçekler mevcut olsa da; non-motor belirtilerin genel olarak taranmasında ve şiddetinin ölçülmesinde yaygın olarak kullanılan bazı ölçekler vardır. Bunlar; non-motor belirtilerin şiddetini ve sıklığını 9 alanda tarayan 30 soruluk 'Non-Motor Symptom Scale' (NMSS); 10 alanda 30 sorudan oluşan, hastanın evet / hayır şeklinde cevaplar verdiği 'NMS Questionnaire' (NMS Quest) ve yakın zamanda Türkçe standardizasyonu yapılmış Hareket Bozuklukları Derneği Birleşik Parkinson Hastalığı Değerleme Ölçeği'nin (HBD-BPHDÖ, MDS-UPDRS) birinci bölümüdür. HBD-BPHDÖ'de kognitif tutulum , varsanılar ve psikoz , depresyon, anksiyete, apati, dopamin disregülasyon sendromu , uyku sorunları , gündüz uyuklama , ağrı ve diğer duyusal sorunlar , üriner sorunlar , konstipasyon, ayakta dururken iç geçme , halsizlik olmak üzere toplam 13 alandaki hastanın non-motor belirtileri ile ilgili sorulara 0'dan 4'e kadar skorlar (0: normal, 4: en şiddetli) vermesi istenerek değerlendirilir. Bu ölçeğe http://www.movementdisorders.org/MDS-Files1/Education/Rating-Scales/MDS-UPDRS_Turkish_OfficialTranslation_FINAL.pdf adresinden ulaşılabilir.

Non-Motor Bulguların Yönetimi

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

NÖROPSİKİYATRİK BULGULAR

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

Depresyon

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

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

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

Her ne kadar PH depresyonu için belirli bir klinik profil saptanmamışsa da, bazı klinik özellikler PH depresyonu için ayırdedicidir. Artmış disföri, anksiyete ve huzursuzluk PH depresyonunda sık iken, suçluluk duygusu nadirdir ve depresif PH hastaları yüksek oranda susidal düşünceleri olmasına rağmen düşük suisid oranına sahiptirler. PH depresyonu tanısı koymada yardımcı olabilecek diğer belirtiler, diurnal varyasyon gösteren yaygın moral bozukluğu (en az iki hafta), erken sabah uyanması ve dizabilite seviyesiyle orantısız şekilde olan karamsar düşüncelerdir.

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

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

Depresyon tedavisinde kullanılan ilaçların büyük çoğunluğu, PH depresyonunda da etkilidir. PH'da depresyon tedavisine yönelik çalışmalar sınırlı sayıdadır ve PH depresyonunun yönetimi *farmakolojik* ya da *non-farmakolojik* yöntemler ile ele alınmaktadır. Farmakolojik açıdan bakıldığında, özellikle motor kontrol de suboptimal ise, ropinirol ve piramipeksol gibi antidepresan özellikleri olan *dopamin agonistleri* öncelikle düşünülmelidir. *Trisiklik antidepresanların* (nortriptilin 25-75 mg/gün) her ne kadar etkinlikleri kanıtlanmış olsa da, ortostatik hipotansiyon, sedasyon, halüsinasyon ve kognitif bozukluk gibi riskleri kullanımlarını kısıtlar ve klinik pratikte yaklaşım *selektif serotonin / noradrenalin gerialım inhibitörlerinin (SSRI / SNRI)* tercih edilmesi yönündedir. Bununla birlikte SSRI kullanımı sırasında MAO-B inhibitörleri kullanan PH hastalarında ortaya çıkabilecek serotonin sendromu gelişme olasılığı da akılda tutulmalıdır. Non-farmakolojik yöntem olarak *Bilişsel Davranış Terapisi* her ne kadar PH depresyonuna spesifik olarak çalışılmamışsa da; genel popülasyondaki depresyonda etkili olduğundan PH hastalarında da uygulanabilir.

Anksiyete

PH hastalarında depresyona sıklıkla anksiyete de eşlik eder. Anksiyete bozukluğu içinde yer alan yaygın anksiyete bozukluğu, agorafobi, panik bozukluk ve sosyal fobi, PH hastalarının yaklaşık % 20-40'ında bulunmaktadır. Her ne kadar PH hastalarında anksiyolitik ajanlarla yapılmış randomize kontrollu çalışmalar olmasa da; bu ajanların farmakolojik etkileri ve geniş kullanım alanları PH hastalarındaki anksiyetede de faydalı olduklarını desteklemektedir. Anksiyolitik ilaçlar, ataksi, düşmeler ve kognitif disfonksiyon ile ilişkili olabilir.

Apati

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

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

Demans

Demans, PH'nın intrinsik non-motor bulgularından biri olup, PH hastalarında aynı yaştaki PH olmayan hastalardan 4-6 kez daha fazla görülür. Prevalansı değişik

çalışmalarda farklı oranlarda bildirilmekle birlikte kesitsel prevalans % 40'tır. Populasyon tabanlı bir çalışmada 8 yıllık bir süre içerisinde PH hastalarının % 78'inde demans geliştiği gösterilmiştir.

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

Parkinson hastalığı demansı (PHD), sinsi başlangıçlı ve yavaş ilerleyici bir demanstır. Yürütücü işlevler başta olmak üzere bilişsel işlevlerin bazı alanları etkilenir ve seyri sırasında sıklıkla psikoz gelişir.

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

PHD tedavisinde ilk iş, hastanın mental bozukluğunu arttırabilecek ilaçlarının gözden geçirilmesi olmalıdır. Eğer hasta antikolinerjik, trisiklik antidepresan veya benzodiazepin kullanıyorsa, bu ilaçlar kesilmelidir.

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

Posterior kortikal sendroma yönelik tedavi, PHD'da tanımlanmış olan yaygın kolinerjik kayıp temel alınarak yapılmaktadır. Kolinesteraz inhibitörleri ile yapılan çalışmalarda 500'den fazla PHD olan hastanın incelendiği pivotal çalışmada (EXPRESS çalışması) *rivastigmin* etkili bulunmuş ve PHD'de ilk özgül tedavi olarak ruhsatlandırılmıştır. Diğer kolinesteraz inhibitörleri (donepezil, galantamin) de çoğunlukla küçük çaplı çalışmalarda denenmiş olup belirli ölçüde olumlu etkiler tanımlanmıştır. Memantin, LCD çalışmasında PHD grubunda plaseboya üstün bulunmuş olup kullanımı düşünülebilir.

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

Psikoz

PH'da psikoz yaklaşık %40 oranında görülmektedir. Özellikle yaşlı ve demansı olanlarda daha sıktır. PH'da psikoz, intrinsik ya da iyatrojenik gelişebilir. Gelişiminde asıl en büyük

etyolojik faktör, ilerleyen hastalığın patolojik sürecidir ve bu nedenle PH psikozu sıklıkla süregen seyreder. Dopaminerjik ilaçların daha çok PH psikozunun ortaya çıkmasında kolaylaştırıcı etkisi vardır.

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

PH'daki halüsinasyonlar, şizofrenidekinin aksine, işitme değil *görme halüsinasyonları* şeklinde ortaya çıkma eğilimindedir. Genellikle bu görme halüsinasyonları *iyi huyludur* ve insanlar, tüylü hayvanlar ve karmaşık sahnelerden oluşur. PH'daki halüsinasyonların yaklaşık % 10-40'ı sekonder işitme halüsinasyonlarıdır ve belirgin olmayan, non-paranoid, sıklıkla kalabalıktaki sesler gibi anlaşılmaz olma eğilimindedir.

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

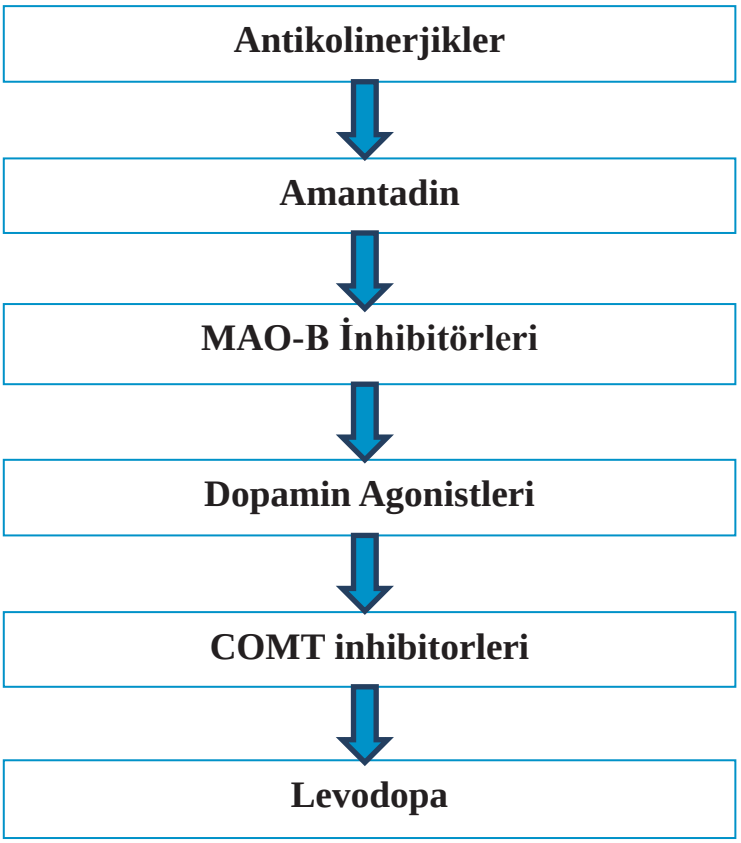
PH hastalarında bildirilen halüsinasyonlar ve delüzyonlar da dahil olmak üzere psikotik belirtilerin insidansı yaklaşık % 20-50'dir. İşitme halüsinasyonları hastaların yaklaşık % 10'unda gözlenir ve genellikle görme halüsinasyonları ile birlikte ortaya çıkar. İçgörü kaybı ile ortaya çıkan delüzyonlar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

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

PH psikozunun yönetimindeki ilk basamak, enfeksiyon, elektrolit dengesizliği ve yeni başlanan ilaçlar gibi mental durumda değişikliğe sebep olan *diğer sebepleri dışlamaktır*. Anti-parkinson *ilaçları tolere edilebilir ve etkin bir doza ayarlamak,* psikotik komplikasyonların insidansında ve şiddetinde azalma sağlayabilir. Gerekirse, *seçici olarak anti-parkinson ilaçların aşağıda belirtilen sıra ile kesilmesi* denenebilir: antikolinerjikler, amantadin, MAO inhibitörleri, dopamin agonistleri, COMT inhibitörleri ve levodopa **(Şekil 1)**. Şayet motor belirtiler bazı ilaçların dozunun azaltılmasını ya da kesilmesini engelliyorsa, *atipik antipsikotik* bir ilacın tedaviye eklenmesi düşünülmelidir. Atipik antipsikotiklerin kullanıma girişi, psikozu olan PH hastalarındaki sağkalımı belirgin şekilde arttırmıştır.

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

Şekil 1.PH psikozunda anti-Parkinson ilaçları kesme sırası



Dopaminerjik ilacın indüklediği psikozu olan PH hastalarında yapılan üç (n=6-60) çift-kör plasebo kontrollü çalışmalarının sonucuna dayanarak *klozapinin*, altın standart atipik antipsikotik ajan olduğu söylenebilir. Klozapin için agranülositoz riski nedeniyle periyodik aralıklarla hemogram takibi gerekmektedir. *Ketiapinin* PH ile ilişkili psikotik belirtileri iyileştirdiği çeşitli açık-uçlu çalışmalarda gösterilmiştir. Aynı başarıyı çift-kör çalışmalarda gösteremese de; klinik kullanımda çok sık tercih edilen bir ajandır.

Otopsi çalışmalarında kolinerjik nöronların kaybının PH hastalarında Alzheimer hastalarından daha belirgin olduğu bulunmuştur. Bu durum da, prokolinerjik ilaçların, halüsinasyonlar için major bir risk faktörü olan PH demansının belirtilerini iyileştirebileceğini akla getirmektedir. Açık uçlu çalışmalarda, asetilkolinesteraz

inhibitörlerinin PH demansı ve Lewy cisimcikli demansı olan hastalarda halüsinasyonların sıklığını azalttığı gösterilmiştir. Aslında duyulan kaygı, PH'li hastada prokolinerjik bir ilaç kullanımı ile parkinsonizmin kötüleşeceğidir. Ancak asetilkolinesterazlarla yapılan çalışmalar parkinsonizmde kötüleşme göstermemiş olup sadece tremorda geçici bir artış gözlenmiştir .

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

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

Dürtü Kontrol Bozuklukları ve Kompulsif Davranışlar

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

Dopamin agonisti kullanan hastalar, diğer tedavileri alan PH hastalarına göre 2-3 kat daha fazla dürtü kontrol bozukluğu geliştirme riskine sahiptir. D3 reseptörleri için kısmi selektif olan dopamin agonistleri, PH'da karşılaşılan dürtü kontrol bozuklukları için önde gelen risk faktörüdür, çünkü davranışsal ve madde bağımlılığı ile ilişkili bir bölge olan ventrum striatumda D3 reseptörleri yaygındır. Yüksek levodopa dozları da dürtü kontrol bozuklukları ile ilişkilidir.

Tablo 2. PH Psikozunda Yönetim	
Parkinson ilaçlarını sadeleştir	Risk/yarar oranını hesapla (motor kötüleşmeye karşı psikozda iyileşmey değerlendir)
Polifarmasiden sakın	Kullandığı ilaçlar arasında narkotikler hipnotikler ve PH psikozu yapabilecel diğer santral etkili ajanlar olup olmadığını kontrol et
Atipik antipsikotikler	Klozapin, Ketiapin
Kolinesteraz inhibitörleri	PH psikozu ile ilişkili kognitif bozuklul varsa kullanılabilir
Elektrokonvülsif terapi	Konservatif tedavi seçeneklerine dirençli ve tolere edemeyen hastalarda akla gelmelidir
Non-farmakolojik uygulamalar	Psikiyatri konsültasyonu, bakımveren desteği, kognitif davranışsal terapi

Tablo 3. PH Psikozunda Kullanılan İlaçlar

	Doz	Yorum
Atipik Antipsikotikler		
Klozapin	6.25-100 mg/gün	6 ay boyunca haftalık Beyaz Küre izlemi, daha sonra iki haftada bir
Ketiapin	25–200 mg/gün	Agranülositoz riski yoktur; P psikozunda ilk tercih olarak düşünülmesi faydalı olabilir
Asetilkolinesteraz İnhibitörleri		
Rivastigmin	1-13,3 mg/gün	PH demansında FDA'nin onayladığı tek ilaç
Donepezil	5-10 mg/gün	Günde tek doz olması avantajıdır

PH'daki dürtü kontrol bozuklukları ile ilişkili faktörler genç yaş, bekar olmak, ailede dürtü kontrol bozukluğu hikayesi ve dopaminerjik tedavidir.

Dopamin agonistlerinin indüklediği dürtü kontrol bozukluklarında, dopamin agonisti ve levodopa tedavisinde değişiklikler yapmak gereklidir.

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

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

97

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

önceden bilgilendirilmeli, DDS gelişmişse hızlı etkiyen dopaminerjik formulasyonlarından kaçınılmalı, uygun bir şekilde doz azaltılmalı, psikotik belirtiler varsa antipsikotikler eklenmeli ve gerektiğinde ileri tedavi seçenekleri denenmelidir.

UYKU BOZUKLUKLARI

PH hastalarının yaklaşık %70'inde noktürnal uyku bozuklukları vardır. PH'daki bozulmuş noktürnal uykunun sebeplerinin multifaktöriyel olduğu düşünülür. PH'daki uyku bozukluklarına beyin sapındaki ve talamokortikal yollardaki santral uyku regülasyon merkezlerinin patolojik dejenerasyonunun sebep olduğu düşünülmektedir. Uyku bozuklukları, hastalığın şiddeti ve BPHDÖ motor skorları ile korelasyon gösterir ve yaşlanma, hastalığın kendi sürecindeki beyin patolojisi, hastalığı tedavi etmekte kullanılan dopaminerjik ve diğer ilaçlar, motor disfonksiyon (bradikinezi ve rijidite gibi), ağrı ve üriner sorunlar ile ilişkili olabilir.

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

İnsomni, en sık uyku bozukluğudur ve uykuyu başlatmakta sıkıntı, uyku fragmantasyonu ve erken uyanma şeklinde sınıflanabilir. 65 yaşından büyük genel popülasyonda yaklaşık insidansı % 5'tir. Yakın zamanda yapılmış, PH hastalarındaki noktürnal uyku problemlerini inceleyen 8-yıllık prospektif longitudinal bir çalışma, PH hastalarında % 60'a varan oranlarda insomninin varolduğunu ve yıllar içerisinde değişkenlik gösterdiğini ortaya koymuştur. PH hastalarında insomni varlığının,

depresif belirtiler, hastalık süresi ve kadın cinsiyet ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Hastalık ilerledikçe canlı rüyaların ve kabusların, gündüz aşırı uykululuğunun ve yatak içinde dönme zorluğunun sıklığı artar.

PH'daki bozulmuş noktürnal uykunun altında yatan faktörlerin saptanması tedavi açısından çok önemlidir. Uyku hijyeni (özellikle düzenli yatma ve uyanma zamanlarının sürdürülmesi), uyku apnesi, depresyon ve anksiyete, demans ve kullanılan tüm ilaçların etkileri de dahil olmak üzere tüm faktörler değerlendirilmelidir. Bradikineziden dolayı ortaya çıkan gece uyanmaları için, yatmadan önce alınan uzun etkili levodopa/karbidopa, entakopan kullanımı (levodopa /karbidopa ile birlikte) ve daha uzun etkili bir dopamin agonisti kullanmak düşünülebilir.

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

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

GAU tedavisinde ilk basamak tedavi, mümkünse dopamin agonistleri de dahil olmak üzere uykululuğa yol açabilen ilaçları azaltmak yada kesmek olmalıdır. Günlük aktivitelerin arttırılması ve iyi bir uyku hijyeni de teşvik edilmelidir. *Modafinil* ve metilfenifat ile yapılan ek tedavinin faydalı olabilir. Ayrıca uykusuzluk yan etkisi nedeniyle amantadin de bir seçenek oluşturabilir.

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

PH'nın uyku-ile-ilişkili başka bir komplikasyonu ise *REM uykusu davranış bozukluğudur*. Bu bozukluk REM uykusu sırasında olması gereken normal iskelet kası atonisinin olmaması; ve bunun sonucunda rahatsız edici rüya görme ile ilişkili güçlü ve yaralayıcı davranışlar ile karakterizedir. Bu bozukluk, ses çıkarma ve yataktan düşme, partnerine saldırma gibi anormal hareketler ile birliktedir ve PH'nın motor bulgularının gelişiminden önce ortaya çıkabilir. REM uykusu davranış bozukluğunun pedunkülopontin ve subcoeruleal nükleuslar gibi beyin sapının alt bölgelerindeki nükleusların disfonksiyonundan kaynaklandığı tahmin edilmektedir. Melatoninve gerekli hallerde düşük doz *klonazepam* ve bazen de her iki ajanın kombinasyonundan hastalar yarar görebilmektedir. PH'da görülen uyku apnesi ve parasomnilerin tedavisi için halen kontrollü bir çalışma yoktur.

PH'da görülen uyku bozukluklarının yönetimi Tablo 4.'te özetlenmiştir.

Tablo 4. PH'da Uyku Bozuklukları

Bozukluk Örnekleri		*Yönetimi*
Uykuyu Başlatma Sürdürme Bozuklukları	İnsomni	İyi uyku hijyenini sağla, Melatonin 3-9 mg (her gece yatarken)
	Uyku fragmantasyonu	Motor kontrole göre dopaminerjik ilaçları azalt yada arttır
	UPBH Huzursuz bacak sendromu	HBS veya UPBH için pramipeksol, ropinirol veya rotigotin; UPBH için klonazepam; opiatlar, levodopa, gabapentin
	Obstruktif uyku apnesi	Vücut ağırlığı kontrolu, CPAP
	Bazı non-motor semptomlara bağlı gelişen uykuya dalma ve sürdürm bozuklukları	Varsa spesifik tedavi; bazı semptomlara yönelik ek dopaminerjik tedavi
Parasomniler	REM uykusu davranış bozukluğu Noktürnal vokalizasyon Somnambulizm Kabuslar Gece terörleri	Düşük doz klonazepam (0.05 – 1mg yatarken) Melatonin
Gündüz Aşırı Uykululuğu	İlaç etkisi DBS cerrahisi etkisi	Özellikle dopamin agonisti veya sedatifler gibi ilaç etkisi varsa ilacı azalt yada kes Modafinil 50–100 mg (günde bir kez), metilfenidat 5 mg (günde dört kez), amantadine 100 mg (günde iki kez), kafein denenebilir
Katkıda Bulun Kognitif Davranışsal Disfonksiyon	Psikoz Demans Depresyon Anksiyete	Altta yatan sebebi uygun ilaçlarla tedavi et (Atipik antipsikotikler, antidepresanlar, kolinesteraz inhibitörleri, benzodiazepinler) Psikiyatri konsültasyonu Destekleyici psikoterapi Kognitifdavranış terapisi

OTONOMİK DİSFONKSİYON ve DUYUSAL BELİRTİLER

Otonomik bozukluklar PH hastalarında sık görülür. PH hastalarında görülen otonomik bozukluklar; ortostatik hipotansiyon, mesane disfonksiyonu, hiperhidrozis, seksüel disfonksiyon, disfaji, konstipasyon ve abdominal ağrı gibi gastrointestinal bozukluklardır. Bu bozuklukların prevalansı kontrollere göre PH hastalarında anlamlı derecede daha yüksektir ve günlük yaşama önemli derecede olumsuz etki ederler.

Otonomik bozukluklarda altta yatan patofizyoloji, otonomik fonksiyonlara aracılık eden nükleusların dejenerasyonudur. Bu nükleuslar, dorsal vagus nükleusu, nucleus ambiguousve inen yollar aracılığıyla sempatik preganglionik nöronları kontrol eden diğer medüller nükleuslardır. Kolinerjik, monoaminerjik ve serotonerjiknükleusların dejenerasyonu ile santral otonomik sistem içerisinde anormal modulatuar etki meydana gelir.

Konstipasyon, PH hastalarında sık görülen bir non-motor bulgudur ve hastalığın kendisine sekonder olarak ya da dopaminerjik veya antikolinerjik ilaçların yan etkisi olarak oluşabilir. PH'da konstipasyon tedavisi, sıvı alımının arttırılmasını, diyet düzenlenmesini, laksatiflerin kullanımını, egzersizin arttırılmasını ve antikolinerjik ilaçların kesilmesini içermelidir. İzosmotik makrogol (polietilen glikol), PH hastalarındaki konstipasyonda tedavi seçeneği olarak akla gelmelidir.

Ortostatik hipotansiyon, PH'da genellikle geç ortaya çıkan bir bulgudur ve spontan olarak yada ilaçların etkisiyle ortaya çıkabilir. Ortostatik hipotansiyonun yönetiminde, antihipertansif ilaçlar kesilmeli ve hasta yatak başının kaldırılması, pron pozisyonundan yavaşça kalkması, tuz alımının arttırılması ve varis çorapları gibi non-farmakolojik yöntemler uygulanmalıdır. Fludrokortizon yada midodrin gibi kan basıncını arttıran farmakolojik ajanlar da faydalı olabilir ancak supin hipertansiyonu

indükleyebildikleri akla gelmelidir. FDA tarafından ortostatik hipotansiyon tedavisinde onaylanmış ilaçlar midodrin ve norepinefrinin sentetik prekürsörü olan L-threo-dihidroksifenilserin (L-threo-DOPS; Droxidopa)'dir.

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

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

Mesane disfonksiyonu, PH'lı hem kadınlarda hem de erkeklerde saptanır ve noktüri, idrar sıklığında artış ve yetişememe tarzında olabilir. Sistometri ile ürolojik değerlendirme, mesane boynu tıkanıklığını dışlamak için önemlidir. Oksibutilin ya da tolterodin faydalı olabilir.

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

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

PH'da sık görülen otonomik bozukluklarının yönetimi Tablo 5.'te özetlenmiştir.

Tablo 5. PH'da sık görülen otonomik bozukluklarının yönetimi

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

YORGUNLUK (FATIGUE)

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

SONUÇ:

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

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

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

ATİPİK PARKİNSONİZMLERDE YAKLAŞIM VE TEDAVİ İLKELERİ

Doç. Dr. Yıldız Değirmenci,

Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Ayşe Bora Tokçaer

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

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

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

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

MULTİSİSTEM ATROFİ

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

Tablo 1. Atipik parkinsonizm sendromlarını düşündüren kırmızı bayrak bulguları

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

Tablo-2. MSA uzlaşı ölçütleri

Tutulan sistem	Özellikler	Ölçüt
Otonom ve ürogenital disfonksiyon	1. **Ortostatik hipotansiyon** (ayağa kalkınca sistolik 20 mmHg, diyastolik kan basıncında 10 mmHg' dan fazla düşme olması) 2. **Üriner inkontinans veya mesanenin tam boşalamaması**	• Ayağa kalktıktan sonraki ilk 3 dakikada sistolik kan basıncının en az 30 mmHg, diyasyolik kan basıncının 15mmHg oranında düşmesi VEYA • Üriner disfonksiyon olması VEYA • Her ikisinin birlikte bulunması
Parkinsonizm	1. **Bradikinezi** 2. **Rijidite** 3. **Postüral dengesizlik** 4. **Tremor**	• Bradikinezi ile birlikte 2-4 arasındaki bulgulardan en az birinin varlığı
Serebellar disfonksiyon	**1. Yürüyüş ataksisi** **2. Serebellar dizartri** **3. Ekstremite ataksisi** **4. Nistagmus**	• Yürüyüş ataksisi ile birlikte 2-4 arası bulgulardan en az birinin varlığı
Kortikospinal yolak disfonksiyonu	**Derin tendeon reflekslerinde artma ile birlikte ekstensör plantar yanıt**	*Tanıyı desteklemek için kortikospinal trakt bulguları kullanılmaz

Tablo 3. MSA tanı ölçütleri (2008)

Yüksek olasılıklı MSA

- Sporadik, ilerleyici, erişkin başlangıçlı (>30 yaş) hastalık
- Otonomik yetmezlik
    - İdrar inkontinansı (mesaneden idrar çıkışını kontrol edememekle birlikte erkeklerde erektil disfonksiyon) **VEYA**
    - Ortostatik hipotansiyon (ayağa kalkınca 3 dakika içinde kan basıncının sistolik 30 mmHg, diastolik 15 mmHg'dan fazla düşmesi)
- Parkinsonizm bulgularının L-dopaya yanıtının zayıf olması
- Serebellar sendrom (yürüyüş ataksisi ile serebellar dizartri, ekstremite ataksisi veya serebellar okulomotor bozukluklar)

Düşük olasılıklı MSA

- Sporadik, ilerleyici, erişkin başlangıçlı (>30 yaş) hastalık
- Parkinsonizm (bradikinezi ile rijidite, tremor veya postural denge bozukluğu) **VEYA**
- Serebellar sendrom (yürüyüş ataksisi ile serebellar dizartri, ekstremite ataksisi veya serebellar okulomotor bozukluklar) **VE**
- Otonomik işlev bozukluğunu düşündürecek en az 1 özellik
    - Açıklanamayan idrar sıkışması, sıklığı veya mesanenin yetersiz boşalması,
    - Erkeklerde erektil disfonksiyon, **VEYA**
    - Yüksek olasılıklı MSA'daki düzeye erişmese de ortostatik kan basıncı düşüşü **VE**
- Tablo 4'deki ek özelliklerden en az 1'i

Tablo 4 Olası MSA'nin ek özellikleri

Olası MSA-P veya MSA-C

- Babinski bulgusu, hiperaktif derin tendon refleksleri olması
- Stridor varlığı

Olası MSA-P

- Hızlı seyirli parkinsonizm
- L-dopaya zayıf yanıt/ yanıtsızlık
- Motor belirtiler başladıktan sonra 3 yıl içinde postural denge bozukluğu
- Yürüyüş ataksisi, ile serebellar dizartri, ekstremite ataksisi veya serebellar okulomotor bozukluklar
- Motor semptomlar başladıktan sonra 5 yıl içinde yutma zorluğu
- MR görüntülemede putamen, orta serebellar pedinküller, pons veya serebellumda atrofi
- FDG-PET tetkikinde putamen, beyin sapı veya serebellumda hipometabolizma

Olası MSA-C

- Parkinsonizm (bradikinezi, rijidite)
- MR görüntülemede putamen, orta serebellar pedinküller veya ponsta atrofi
- FDG*-PET tekikinde putamende hipometabolizma
- SPECT veya PET'de presinaptik nigrostriatal deopaminerjik denervasyon

*** FDG [^{18}F] fluorodeoxyglucose**

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

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

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

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

Nörogörüntüleme bulguları

MR:

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

MRS: Nükleus lentiformiste düşük NAA/Ch oranı

DWI: Bazal ganglionlarda artmış ADC

PET/SPECT: Striatal/ frontal hipometabolizma/hipoperfüzyon

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

Resim 1. MSAda ponsta haç şeklinde sinyal artışı ("Hot cross bun" bulgusu)- T2 ağırlıklı görüntülemede

MSA tedavisi, hastalık yönetimi

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

Tablo 6. MSA yönetimi

Özellik	Farmakolojik	Nonfarmakolojik
Parkinsonizm	• L-dopa; tolere edilebilirse 1000 mg/gün doza kadar artırın *Erken evrede L-dopaya geçici veya zayıf yanıt verebilir, geç evrede L-dopa yararı kaybolur. Ortostatik hipotansiyonu arttırabilir.* • Dopamin agonisti yararsız. Psikotik semptomlara yol açabilir. • Amantadin 100 mg/gün başlanır, 3x100 mg/gün doza kadar çıkılabilir.	• Fizyoterapi • Uğraşı tedavisi
Serebellar ataksi	Klonazepam 0.05-0.1 mg / gece yatarken	
Ortostatik hipotansiyon (OH)	• Domperidon 10 mg tb 3x1 veya 3x2 başlayın • Fludrokortizon 0.1 mg/gün başlanarak mak. 0.4-mg/gün dozuna arttırılabilir • Midodrin 3x2.5 mg (maks. 3 X 10 mg/gün) Lüzum halinde günde 1-2 dozda indometazin ekleyin • Postprandiyal hipotansiyon için octreotid öğünlerden 30 dakika önce 25-50 mcg	• Özellikle sabah uyanırken ani postür değişikliğinden • Uzun süreli istirahatten • İdrar yaparken ve defekasyonda ıkınmaktan • Ortamda yüksek ısıdan ve sıcak banyodan • Ağır egzersizden, sabah kalkınca veya yemekten hemen sonra egzersiz yapmaktan • Öğünlerde aşırı gıdadan (özellikle karbonhidrat yükünden) • Alkolden

	**Fludrokortizon ve midodrin ile supin hipertansiyona dikkat!*	• Vazodepresör ilaçlardan **SAKININ!** • Başı yükselterek (30°) uyuyun • Sık ve hafif öğünlerle beslenin • Tuz alımını arttırın • Makul egzersizler yapın (yüzme gibi) • Fizik egzersizleri akşamüstüne erteleyin • Gün içinde periyodik olarak bacaklarınızı yukarı kaldırın • Elastik çoraplar giyin • Abdominal bağlar kullanın • Sıvı günde 1.5- 2 litre
Supin hipertansiyon	Kısa etkili kalsiyum antagonistleri	• Gece ara öğün almak • Başı yükselterek (30°) yatmak
Üriner sorunlar	İdrar inkontinansı • Detrusör hiperrefleksisi için oksibutinin günde 2-3 kez 2.5-5 mg veya 5-10 mg/gece yatarken • Tolterodin günde 2 kez 1-2-4 mg Mesanenin yetersiz boşalması • Prazosin 3 x1 mg/gün	• Erkekde eşlik eden prostatizm, kadında pelvik taban kas gevşemesinin tedavisi • Eşlik eden idrar yolu infeksiyonu tedavisi • İdrarın asitleştirilmesi, • Aralıklı(rezidü volüm >100 ml ise) veya kalıcı üretral veya suprapubik kateter

Cinsel işlev bozukluğu	Erektil disfonksiyon Sildenafil 50-100 mg (OH'ya dikkat!)	Penil implant/protez
Kabızlık	Laksatifler Makrogol / elektrolit solüsyonu	Lifden zengin diyet ve sıvı alımının arttırılması Fizik aktivite
Orofasiyal distoni	Botulinum toksin A	
Orantısız antekollis		Prizmatik gözlük
Dizartri		Konuşma terapisi
Disfaji		• Yumuşak gıdalar • PEG (nadiren, geç evrede gerekir)
İnspiratuvar stridor	Botulinum toksin A'dan **kaçının !**	• Devamlı pozitif havayolu basıncı (CPAP) • Trakeostomi • Bir vokal kordu abduksiyonda sabitlemek/ kord lateralizasyon girişimleri
Ekstremite distonisi	Botulinum toksin A	Fizyoterapi
REM uykusu davranış bozukluğu	Klonazepam	

Sialore	• Antikolinerjikler
	• Botulinum toksin A
	  ○ Parotis 10-40 U OnaBoNT
	  ○ Submandibular gland 5-15 U OnaBoNT	

Emosyonel labilite/ depresyon	• Selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSGİ)	Psikososyal destek
Psikoz	• Klozapin/ketiapin	Psikososyal destek

PROGRESİF SUPRANÜKLEER FELÇ (Steele-Richardson-Olszewski Sendromu)

Progresif supranükleer felç (PSP) parkinsonizm bulguları, vertikal bakış anormalliği, postural denge bozukluğu ve demansla karakterli bir taupatidir. Genellikle 5-6. dekadlarda başlar, erkeklerde 2 kat daha sık görülür. Hastaların çoğu 3-4 yılda tekerlekli sandalyeye bağımlı hale gelir, ortalama yaşam süresi 6-8 yıldır. Progresif supranükleer felcin prevalansı 4.9-14 /100000 olarak bildirilmektedir.

Klinik belirti ve bulgular

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

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

Progresif supranükleer felcin erken evrede asimetrik bradikinezi ve tremorla başlayan ve başlangıçta L-dopaya yanıt veren fenotipi idiyopatik PH' ya çok benzer, PSP-P

(parkinsonizm) olarak adlandırılır. Hastalık süresi PSP-RS' den daha uzun, ortalama 9 yıldır.

Diğer fenotipler;

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

Nörogörüntüleme bulguları

MR:

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

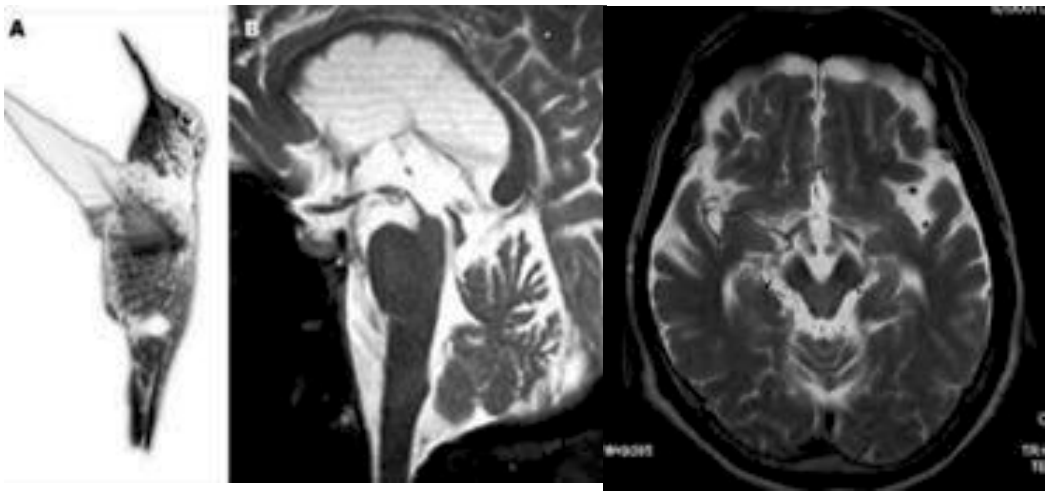
MRS: Nükleus lentiformiste düşük NAA/Ch oranı

DWI: Bazal ganglionlarda artmış ADC

PET/SPECT: Striatal/ frontal hipometabolizma/hipoperfüzyon

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

Resim-2 a, b: PSF'de mezensefalonda tektal atrofi (sinek kuşu görünümü), c: aksiyal kesitte mezensefalik atrofi (Mickey-mouse görünümü)



a **b** **c**

Tanı ölçütleri:

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

PSP tedavisi ve yönetimi

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

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

- Dopamin agonistleri denenebilir.
- Amantadin (3x100-200 mg/gün, mak. 400 mg/gün)

Tablo 7. PSP tanı ölçütleri

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

- *L-dopa ve amantadin aPSP'de akinezi, rijidite ve postural instabiliteye hafif-orta etkilidirler.
- İnsomni için zolpidem (1x5-10 mg/gün) verilebilir, motor ve okulomotor işlevlere de hafif etkilidir.
- Depresyon, bakış parezisi, psödobulber bulgular için trisiklik antidepresanlar (amitriptilin 75-150 mg/gün)
- CoQ10 (5 mg/kg/gün) motor ve kognitif bozukluğa hafif etkilidir.
- Blefraospazm, fokal distoni ve göz açma apraksisi için botulinum toksin injeksiyonu
- Disfaji için beslenmenin düzenlemesi ve besleme eğitimi, gereğinde PEG açılması
- Konuşma terapisi
- Fizyoterapi

KORTİKOBAZAL DEJENERASYON

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

Kortikobazal dejenerasyon oldukça karmaşık bir nörodejeneratif bozukluktur. Klinik olarak KBD tanısı alan olguların nöropatolojik incelemelerinde %24-57'sinin

antemortem klinik tanılarının doğru olduğu, diğer olguların patolojik tanılarının diğer taupatilerle örtüştüğü bildirilmiştir. Taupatilere yönelik nöroprotektif araştırmalara uygun vakaları seçebilmek için yeni tanı kritrerlerine gereksinim doğmuştur. Yeni ölçütler iki kategoride tanı koymakta "olası KBD" daha katı, "düşük olasılıklı KBD" daha esnek tanımlanmaktadır. Armstrong ölçütlerinde kortikobazal sendromun (KBS) klinik fenotip ve sendromları belirlenmiştir (Tablo-9). Ayrıca KBD' nin klinik araştırma protokolleri ve klinik tanısı için ayrı ölçütler tanımlanmış, olası ve düşük olasılıklı KBD' yi dışlayacak unsurlar listelenmiştir (Tablo-10).

KBD tedavisi

KBD tedavisi semptomatiktir. Parkinsonizm bulgularına L-dopa yanıtı kötüdür. Bazı olgularda, yüksek L-dopa dozlarına kısmi yanıt izlenebilir, ancak L-dopaya bağlı diskinezi gelişmesi beklenmez. Dopamin agonistleri ciddi yan etkileri nedeniyle tercih edilmezler. Miyoklonilerin tedavisinde klonazepam, levatirasetamdan faydalanılabilir. Depresyon tedavisinde SSGİ, distoni tedavisinde BoNT enjeksiyonları uygulanır.

Tablo 8. KBD klinik tanı kriterleri

I. Temel Bulgular

1. **Hızlı progresif seyir**
2. **Tümör, enfarkt vb. gösterilebilir bir neden olmaması**
3. **Aşağıdaki kortikal disfonksiyon bulgularından en az birinin olması**
    a. Fokal veya asimetrik ideomotor apraksi
    b. Yabancı el fenomeni
    c. Kortikal duyu kaybı
    d. Görsel veya duyusal ihmal
    e. Konstrüksiyonel apraksi
    f. Fokal veya segmenter asimetrik miyoklonus
    g. Konuşma apraksisi veya tutuk afazi
4. **Aşağıdaki ekstrapiramidal sistem disfonksiyon bulgularından en az birinin olması**
    a. L-dopa yanıtsız fokal veya asimetrik rijidite
    b. Fokal veya asimetrik ekstremite distonisi

II. Destekleyici Bulgular

1. Nöropsikolojik testlerde öğrenme ve belleğin göreceli olarak korunduğu, değişik derecelerde fokal veya lateralize bilişsel disfonksiyon
2. BT veya MRG de fokal veya asimetrik frontopariyetal atrofi

- Erken dönemde nörogörüntüleme normal olabilir.
- FLAIR sekansta subkortikal ak maddede sinyal artışı ve mezensefalik tegmental atrofi

3. SPECT veya PET incelemelerinde fokal veya asimetrik frontopariyetal hipoperfüzyon veya hipometabolizma (bazal ganglia tutulumu ile birlikte veya değil)

Tablo 9. KBS klinik fenotip ve sendromlar

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

Tablo 10. KBD tanı ölçütleri

	Olası sporadik KBD için klinik araştırma ölçütleri	Düşük olasılıklı KBD klinik ölçütleri
Başlangıç	Sinsi başlangıçlı ve yavaş seyirli	Sinsi başlangıçlı ve yavaş seyirli
Semptomların minimum süresi (yıl)	1	1
Başlangıç yaşı (yıl)	≥ 50	Yaş sınırı yok
Aile öyküsü (2 veya daha fazla akrabada)	Dışlama kriteri	Olabilir
Onaylı fenotipler	1. Olası KBS VEYA 2. FBS veya NAV ile en az 1 KBS özelliği (a-f)	1. Olası KBS VEYA 2. FBS veya NAV VEYA 3. PSP ile en az 1 KBS özelliği (b-f)
Tau' yu etkileyecek genetik mutasyon	Dışlama kriteri	Olabilir
Olası ve düşük olasılıklı CBD için dışlama ölçütleri		

- **LCD**
- **MSA**
- **Alzheimer hastalığı**
- **ALS**
- **Primer progresif afazinin semantik ve logopenik varyantı**
- **Fokal etyoloji düşündürecek yapısal lezyon**
- **Granulin mutasyonu veya granulinin plazma düzeyinin düşük olması**
- **TDP-43 veya FUS mutasyonu**

LEWY CİSİMCİKLİ DEMANS

Lewy cisimcikli demans (LCD), Alzheimer hastalığından sonra ikinci sıklıkla görülen nörodejeneratif demanstır. Prevalansı genel toplumda % 4.2-7.6 arasında, demans olguları arasında % 0- 30.5 arasında bildirilmektedir. Bir α-sinükleinopati olan hastalık, farklı kombinasyonlarda ortaya çıkabilen kognitif, motor, nöropsikiyatrik ,uyku bozukluğu ve otonom bulgulardan oluşur. Hastalığın temel özelliği, görsel-mekânsal, dikkat ve yürütücü işlev bozukluğunun ön planda olduğu, bellek ve lisan fonksiyonlarının genellikle geç döneme dek korunduğu *"demans"* tablosudur. Bu demans tablosu, spontan parkinsonizm kliniğini takiben "ilk 1 yıl içinde" ortaya çıktığında LCD tanısı koymak mümkündür.

Klinik belirti ve bulgular

- Simetrijk, aksiyel tutulumun belirgin olduğu parkinsonizm
  - İstirahat tremoru daha az görülür
  - İPH' dan daha hafif bir parkinsonizm
  - Erken dönemde postüral instabilite, ciddi otonom disfonksiyon
  - Nöroleptiklerle kötüleşen parkinsonizm *(Nöroleptik duyarlılığı)*
- Parkinsonizmi takiben ilk 1 yıl içinde ortaya çıkan demans
  - Dikkat, görsel-mekansal ve yürütücü işlev bozukluğu belirgin
  - Bellek ve lisan erken evrede korunur.
- Nöropsikiyatrik bulgular
  - Hezeyanlar, depresyon
- Dalgalı klinik *(Alzheimer hastalığından ayırır!)*
- REM uykusu davranış bozukluğu (RUDB)
  - α-sinüklein patolojisinin habercisi olabilir, yıllar önce başlayabilir.
  - Hastalık seyrinde kaybolup tekrar ortaya çıkabilir.

- Obstrüktif uyku apnesi, insomni, santral uyku apnesi, huzursuz bacak sendromu, uykuda periyodik ekstremite hareketleri, gün içi uyuklamaları

Nörogörüntüleme

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

MRS: Oksipital alanda düşük NAA/Ch oranı

PET/SPECT: Paryetal ve oksipital hipometabolizma/hipoperfüzyon

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

Tablo 11. LCD tanı ölçütleri

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

Tablo 12. LCD tanısını destekleyen ve dışlayan özellikler
LCD tanısını destekleyen özellikler
Yineleyen düşmeler ve senkop
Geçici, açıklanmayan bilinç kaybı
Şiddetli otonomik işlev bozukluğu (OH, idrar inkontinansı)
Diğer (görsel olmayan) tip halüsinasyonlar
Sistemli sanrılar
Depresyon
BT/MR görüntülemede medial temporal lob yapılarının görece korunması
SPECT/PET taramalarında jeneralize olarak düşük tutulum ve oksipital hipometabolizma/hipoaktivite
Miyokard MIBG sintigrafisinde düşük tutulum
EEG'de yavaş dalga hakimiyeti ile temporal lobda geçici keskin dalgalar
LCD tanısından uzaklaştıran durumlar
Fokal nörolojik bulgular veya nörogörüntüleme kanıtı olan serebrovasküler hastalık varlığı
Klinik tabloyu kısmen veya tamamen açıklayabilecek bir başka fiziksel veya beyin hastalığının olması
Demansın ağır evresinde parkinsonizm ilk kez ortaya çıkıyorsa

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

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

LCD tedavisi ve yönetimi

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

ALT BEDEN YARISI PARKİNSONİZMLERİNDE YAKLAŞIM VE TEDAVİ İLKELERİ

Sevda Erer Özbek

Uludağ Üniversitesi Tıp fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

Mehmet Zarifoğlu

Uludağ Üniversitesi Tıp fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

Tanım: Vasküler parkinsonizm (serebrovasküler hastalıklarla ilişkili) sıklıkla yanlış tanı konulan nörolojik heterojen bir klinik antitedir ve tüm parkinsonism klinik tablolarının %4-12'sini oluşturmaktadır. **Alt beden yarısı Parkinsonizm**, yürüme güçlüğü, postüral instabilite ve düşmeler ile karakterizde özellikle alt exktermiteleri tutan, vasküler parkinsonizmin klinik alt tipi olarak tanımlanmaktadır.

Klinik

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

Etiyoloji-Patofizyoloji: Alt beden yarısı parkinsonizmde, etiyoloji tam olarak bilinmemektedir. Bununla birlikte, klasik olarak serebrovasküler hastalıklarla ilişkili vasküler risk faktörleri suçlanmaktadır. Vasküler parkinsonizmin muhtemel patofizyolojisi lezyonun tipine göre değişir. İnfarktların striato-pallidal(nigral) yolakta

değişikliklere yol açarak parkinsonizme yol açtığını ifade edilmiştir. Bazal ganglianın basitleştirilmiş modeline göre subtalamik nukleus ve internal pallidumda aktivite artışı, akineziyle sonuçlanan motor talamusta inhibisyon artışına yol açar. Hipoksik-iskemik mekanizma hem presinaptik (substansita nigra) hemde postsinaptik (striatal outflow yolaklar) ve pallido-talamo-kortikal döngü disfonksiyonuna götürür. Frontal tip yürüme bozukluğu ve yürümeye başlamada zorluk ise subkortikal beyaz cevher ve kaudat-putamen kombine lezyonlarına bağlı olarak bazal ganglia/ Frontal lop döngüsün planlama ve yürütücü fonksiyonunun bozulmasına bağlıdır.

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

en yaygın tipi olup, olguların yarısında levodopaya cevap veren progresif parkinsonizmin sebebidirler.

Tanı-Ayırıcı tanı: Vasküler parkinsonizm için tanısal kriterlerde hala konfüzyon vardır. Vasküler parkinsonizmde öncelikle idiyopatik parkinson hastalığından ayırıcı tanısını yapılması gerekir

Vasküler parkinsonizmin klinik tanısında temel kriterler:

a-Parkinsonizm; Bradikinezi ve istirahat tremoru, rijidite, postural instabilite den herhangi biri.

b-Geçirilmiş beyin damar hastalığı klinik ve laboratuar bulguları

c-Beyin Damar Hastalığı ve parkinsonizm arasında nedensel ilişkinin varlığı.

Alt beden yarısı parkinsonizm için;

1. yürüme bozukluğu (frontal lob ilişkili)
2. postüral instabilite

3. parkinsoniyen bulgu olarak tremor hastaların yarısında görüldüğü bildirilmektedir. (postural tremor, istirahat tremorundan daha sık görülür)
4. Kognitif bozukluk vakaların 1/3'ünde bildirilmektedir.
5. Başlangıç yaşı, idyopatik PH'ı başlangıç yaşının ortalama 10 yıl sonrası olarak bildirilmektedir.
6. Hastaların ortalama %70'inde hipertansiyon görülmektedir.
7. Ortalama %40-45'inde strok hikayesi olabilir.
8. Hastalık prognozu, idyopatik PH'dan daha kötüdür.

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

Tanıda; nörogörüntüleme çalışmaları (kraniyal BT yada MRI) vasküler parkinsonizmli hastalarda bazal ganglia ve beyaz cevherde lezyonları göstermektedir. DAT scanning ile presinaptik nigrostriatal nöronlarda, dopamin transport aktivitesinin gösterilmesi de idyopatik PH ayrıcı tansı için kullanılabilir. Maliyeti yüksek bir tetkik olmasına rağmen tanıda zorda kalınan vakalarda kullanılabileceği akılda tutulmalıdır.

Tedavi: Tedavide temel prensip, vasküler patoloji ve parkinsoniyen bulguların tedavisini kapsar. Vasküler olayın tedavisi tıkayıcı tipte ise antiagregan tedaviyi ve risk faktörlerinden (hipertansiyon, sigara kullanımı, diyabet, hiperkolesterolemi, obezite) korunmayı hedefler. Antiparkinsoniyen tedaviye cevap ise genel olarak yetersizdir, fakat antiparkinsonyen tedavinin denenmesi ve alınacak cevaba göre devamı önerilir.

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

İLACA BAĞLI VE NADİR PARKİNSONİZMLERE YAKLAŞIM VE TEDAVİ İLKELER

Prof.Dr. Önder AKYÜREKLİ

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD

Doç. Dr. Özge Yılmaz KÜSPECİ

İzmir Bozyaka EAH Nöroloji Kliniği

Uz. Dr. Ozan AKYÜREKLİ

Gazi Hastanesi, İzmir

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

İlaçlara bağlı parkinsonizm, sekonder parkinsonizm grubu içinde yer alır. Primer Parkinson Hastalığı (İPH) yavaş progressif ilerleyen, asimetrik başlangıçlı ve seyirlidir. %80'inde tremor bulunan bir hastalıktır. Buna karşın; ilaca bağlı parkinsonizm birkaç saat ile birkaç gün içinde (akut parkinsonizm) veya birkaç haftada gelişen (subakut parkinsonizm) klinik tablolardır. Akinetik – rijid semptomlar ön plandadır ve semptomlar simetriktir. Bu özellikleri ile dejeneratif parkinsonizmlerden kolay ayrılır.

İlaçlara bağlı bu grup non – dejeneratif sekonder parkinsonizmlerde de İPH' da olduğu gibi nörotransmitter sisteminde inbalans söz konusudur. İlaçlar ya dopamin reseptörlerini (**Postsinaptik**) bloke eder ya da dopamin depolarını (**Presinaptik**) tüketir. Buna bağlı olarak; dopamin eksikliği semptomları belirir. Patogenezde antipsikotik (nöroleptik) veya antidepressanlarla D_2 reseptörleri bloke olur veya dopaminin sentez, depolama ve salınımları bozulur.

İLACA BAĞLI PARKİNSONİZM SENDROMU (İBPS)

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

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

İPH yavaş progressif, İBPS ise genelde subakut seyirlidir. Birkaç gün veya haftada belirginleşir. Öyküde antipsikotik, antideressan, anksiyolitik… kullanımı bildirilir. Bazen de toksik maddelerle temas veya bu ajanların kullanımı söz konusu olabilir.

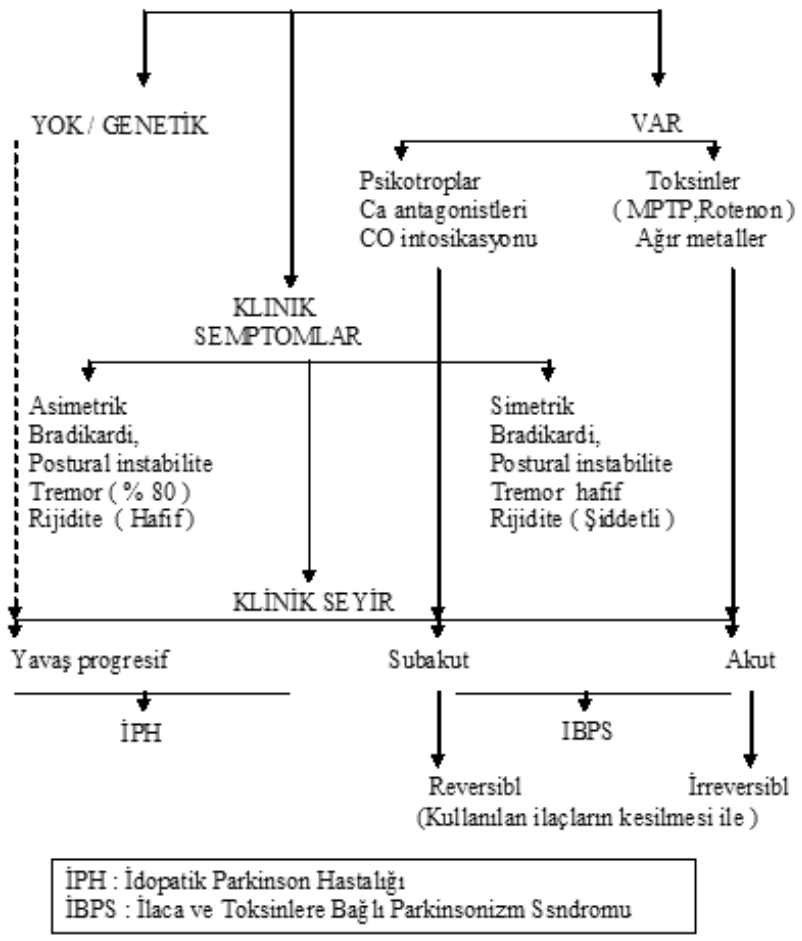
Birçok ilaç dopaminerjik sistemde presnaptik, sinaptik ve postsinaptik dopamin düzeylerini düşürerek hareket bozukluklarına neden olabilir. Genelde fenomelojik olarak tüm hareket bozuklukları, kullanılan ilacın dozuna ve kullanım süresine bağlı olarak gelişerek; hayatı tehdit edebilir. Nöroleptik Malin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

İLACA BAĞLI PARKİNSONİZMDE KLİNİK

Başta Dopamin Reseptör Bloker (DRB) ajanlar olmak üzere değişik grup farmakolojik ve toksik ajanlarla akut, subakut ve kronik bir seyirle belirir. İPH kardinal semptomları rijidite, akinezi – bradikinezi, postural initabilite en belirgin semptomlardır. Tremor istirahat ve postural tipte olabilir; fakat silik bir bulgudur. Nadiren asimetrik semptom gösterebilir. Genelde İPH’ dan simetrik oluşları ile ayırt edilir. İfadesiz maske yüz, sebore, siyalore görülebilir. Konuşmaları bozulabilir.

İLACA BAĞLI PARKİNSONİZM'DE TANI ALGORİTMASI

ÖYKÜDE OLASI ETİYOLOJİK FAKTÖR



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

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

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

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

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

Genel populasyonda İBP sendromu %20 civarında görülür. Nöroleptik kullanan psikoz olgularında bu insidans %15-40 tır.

IBPS' DA PATOFİZYOLOJİ :

İlaçlara bağlı parkinsonizm dopaminerjik sistem üzerinden etkileyen ilaçlarda ortaya çıkan advers etkidir. En sık postsnaptik D_2 reseptör (D_2-R) blokerlerinin kullanılması ile gelişir. Bunun dışında dopaminerjik hücrenin mitokondriyal solunum zincirinin geçici olarak bozulması, presnaptik dopamin depolarının tüketilmesi, dopaminerjik hücre ölümüne neden olan toksik mekanizmalar klinik sendromdan sorumludur. Ayrıca etanol bağımlılarında yoksunluk hali parkinsonizme neden olabilir.

1-D_2-R BLOKERLERİ VE PARKİNSONİZM

Nigro – striatal sistemde dopaminin hedef reseptörü Post-snaptik D_2-R' lerini bloke eden ilaçlar antipsikotikler olarak bilinir. Bu ilaçların nörolojik yan etkileri çok sık olduğu için " Nöroleptik İlaçlar " da denir.

İlaca Bağlı Parkinsonizmde Etiyoloji ve Fizyopatoloji

- **Dopamin reseptör blokerleri (postsnaptik)**
  Klasik nöroleptikler (D_2-R blokerleri)
- **Presnaptik dopamin depolarını tüketen ilaçlar**
  Reserpin, Tetrabenazine
- **Mitokondriyal solunum zincir bozukluğu yapan ilaçlar**
  Kalsiyum kanal blokerleri (Cinnerazine, Flunarizine, Verapamil)
  Valproik Asit
- **Toksik nedenlere bağlı dopaminerjik yıkıma neden olan ajanlar**
  MPTP, Rotenon, Paraquad
- **Etki mekanizması anlaşılamayanlar**
  Lityum, Hatalı transmitter, Methyldopa

İlk kez 1950' de psikozların sedasyonunda klorpromazin kullanılmıştır. Başlangıçta antipsikotiklerin ekstrapiramidal yan etkileri psikozun tedavisinin esasını teşkil ettiği düşünülmüş. En düşük dozda en iyi ekstrapiramidal (yan etki çıkaran antipsikotike "Potent nöroleptik " denmiş. Halbuki yüksek potentli ilaçlarda ekstrapiramidal yan etkiler ve **" Nöroleptik Malin Sendrom " (NMS)** gibi hayati tehlikeye neden olabilecek acil klinik tablolar sıkça bildirilmiştir.

Nöroleptik Malin Sendroma Neden Olabilen İlaçlar

1.Jenerasyon Antipsikotikler	2.Jenerasyon Antipsikotikler	3. Antiemetikler
Chlorpromazine	Aripiprazole	Domperidone
Fluphenazine	Clozapine	Droperidol
Haloperidol	Olanzapine	Metoclopramide
Loxapine	Paliperidone	Promethazine
Mesoridazine	Quetiapine	Prochlorperazine
Loxapine	Risperidon	
Pimozide	Ziprasidone	
Molindone		
Thioridazine		
Thiothixene		
Trifluoperazine		

NÖROLEPTİKLERİN ETKİLERİ :

Bu ilaçlar aslında dopamin antagonistidir. Postsnaptik D_2-R' lerini bloke ederek; akut veya kronik ekstrapiramidal hiperkinetik (Distoni, Kore, Diskinezi, Tik, Akatizi), hipokinetik rijid parkinsonizm ve de NMS sendroma neden olan yan etkiler görülür. Uzun süre kullanımlarında bazen de erken dönemde Tardif sendromlara neden olabilirler.

Presnaptik dopamin salınımı otoreseptörlerle kontrol edilir. Aynı zamanda dopamin sentezinde de presnaptik yerleşimli otoreseptörler rol alır. Snaptik aralıkta dopamin artınca otoreseptörler uyarılarak presnaptik salınım üzerine negatif etki yapar ve salınım azalır. D_2-R blokajı söz konusu ise; otoreseptör pozitif uyarı yaparak:

Tirozin Hidroksilaz (TH) enzimi artar.

↓

Dopamin sentezi artar.

Bu döngü nöroleptik kullanımda otoreseptör hipersensitivitesine neden olur. Sonuçta antipsikotik etki pozitif semptomlarda dopamin sentez ve salınımının azalması ile sağlanır.

Şizofrenide negatif semptomların da kontrol altına alınması gerekir. 1960' da ilk kez Klozapin sentezlenmiştir. Klozapin güçlü bir seratonin antagonistidir. Aynı zamanda D_2, D_1 ve D_4 reseptörlerini de bloke ederek; hem negatif hem de pozitif semptomlara iyi geldiği bilinir.

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

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

Nöroleptiklerin Reseptör Afiniteleri

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

Ayrıca bu ilaçlardan α_1, α_2, H_1, M_1 reseptörlerine de etkileri değişik derecelerde mevcuttur. (En sık kullanılanlar tabloya alınmıştır.)

Atipik nöroleptiklerin özellikleri:

- **Klasik nöroleptikler kadar etkili**
- **D_2-R' üne affiniteleri az olduğu için ekstrapiramidal yan etki oluşturmazlar.**
- **Mezolirbik seçicidirler.**
- **Prolaktin düzeyini yükseltmezler.**

Klasik nöroleptiklerin D_2-R'e affiniteleri yüksektir. % 80 üzeri reseptör blokaj yaparak ekstrapiramidal yan etkilere neden olur. Atipik nöroleptikler ancak % 60-70 blokaj yapabilirler. Bu düzeyde parkinsonizme neden olmazlar. Ayrıca atipik nöroleptikler reseptöre geçici bağlanarakg hızla serbest kalırlar. Bu da dopaminerjik etki için idealdir.

Nöroleptiklerin direkt etkiledikleri striatum'daki D_2-R' leridir. İPH da S. Nigra pars kompaktında dopaminerjik hücre kaybı vardır. Bu hücreler striatumda D_2-R' leri ile inter aksiyon halindedir. Hastada eğer preklinik Parkinson Hastalığı söz konusu ise; bu hastaların nöroleptiklerle karşılasması İBPS' na büyük bir risk teşkil eder. Nöroleptik kesiminden aylar sonra İPH gelişebilir.

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

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

Dopamin antagonistlerinin psikozun tedavisi sırasında herhangi bir nedenle aniden stoplanması oldukça ağır seyreden bir klinik tabloya neden olabilir. Fatal sonuçlanabilen bu tabloya **" Nöroleptik Malin Sendrom" (NMS)** denmektedir. Dopamin agonistleri alan Parkinson Hastalarında, ilaçlarına planlı veya plansız ara verilmesi, stoplanması ile benzer klinik tablo gelişebildiği bilinmektedir.

1.1-Nöroleptik Malin Sendrom (NMS)

İlk kez 1960'da tarif edilmiş. Akut ve acil bir klinik tablodur. Nöroleptik yan etkisi olarak tarif edilmiş.Potent nöroleptiklerden haloperidol,fluphenazine depo antipsikotiklerle de NMS bildirilmiştir. Az da olsa Lithium ve dopamin agonistlerinin hızlı kesimiyle de NMS bildirilmiştir.Patofizyolojisi tam bilinmemektedir. Santral dopamin aktivitesinin akut azaldığı bilinmektedir. Fakat mekanizması tam açıklanamamaktadır. Striatum ve hipotalamustaki D_2-R'leri dopaminerjik disfonsiyondan sorumlu olduğu belirtilmektedir. Parkinson Hastalarında da " İlaç tatili " gibi dopaminerjik ilaçların ani kesilmesi sonrası akinetik mutizm ve hipertermi gelişir. Bu bulgular NMS ile karıştırılabilir. Burada gerek D_2-R'lerinin bloke olması gerekse D_2-R'ler üzerine dopaminerjik stümilasyonun azalması yani dopaminerjik hipoaktivite klinik tablodan sorumludur.

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

İlaçlara Bağlı NMS/ MK(Malin/Letal Katatoni)

Antipsikotik İlaçlar : Bütün tip ve potensteki tipik ve atipik nöroleptikler .

Antipsikotik /benzodiazepinlerin ani veta hızlı kesilmesi (withdrawal)

Antidepressan ve antipsikotik ilaç kombinasyonu

Disulfiram intoksikasyonu

Corticosteroid intoksikasyonu

Phencyclidine intoksikayonu

Metoclopramide

Antikolinerjik ve antihistamin toksisityesi ve hızlı kesilmesi(withdrawal)

Lithium ve phenelzine kombinasyonu

Clozapine hızlı kesimi (withdrawal)

Levodopa, amantadine, veya bromocriptine hızlı kesimi (withdrawal)

Carbamazepine ve valproic acid

Tetrabenazine ve alpha-methyltyrosine combinasyonu

Cocaine intoksikasyonu

Cyclobenzaprine

Nöroleptik Malin Sendromda Klinik

- Hipertermi (40-41 ^{0}C)
- Rijidite, bradikinezi, siyalore
- Tremor, distoni, ataksi, myokloni,diskinezi
- Göz hareket bozuklukları, okuler flatter
- Dizartri, Siyalore,İnkotinans
- Bilinç bozukluğu :Stupor veya koma gibi şiddetli olabilir;Ajitasyon, Delüzyonlar görülebilir

- Otonomik bozukluk: Vazokonstriksiyon, Terleme (yağlı ter),Taşikardi, Takipne, İdrar ve gaita inkontinansı, Labil hipertansiyon,Flushing,Siyalore,Disfaji
- Postür değişikliği, bal mumu esnekliği, katalepsi, mutizm
- DTR azalması, pozitif Babinski belirtisi

Komplikasyonlar :

- Kardiorespiratuar arrest, akut böbrek yetmezliği, rhabdomyolysis, pulmoner emboli, aspirasyon pnömonis, dissemine intravascular koagulation (DİK), ekstremite kontraktürleri, iskemik beyin hasarı

Nöroleptik Malin Sendrom Laboratuar Bulguları

1. **Kreatin fosfokinaz (CPK) ↑↑**
2. **LD ↑**
3. **Lökositoz (10.000-25.000/ml),Trombosit↑**
4. **Karaciğer enzimleri ↑,Bilirubin↑**
5. **Üre ↑, Kreatin ↑,Potasyum ↑**
6. **Hipokalsemi, hipomagnezemi**
7. **Serum Demir düzeyi düşük**
8. **Myoglobinüri, proteinüri**

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

Nierenberg NMS tanı kriterle

Zorunlu kriterler

1. Son zamanlarda antipsikotik tedavi kullanımı

2. Son zamanlarda diğer dopaminerjik ajan kullanımı

3. Son zamanlarda dopaminerjik bir agonistin kesilmesi

Major kriterler

1. Hipertermi (vücut ısısı diğer sebepler olmaksızın >38°C)

2. Müsküler kurşun boru rijiditesi

3. Serum kreatin fosfokinaz düzeyinde yükselme (normalden 3 katfazla)

4. Otonomik disregülasyon (iki veya daha fazlası; terleme, taşikardi,

yükselmiş veya düşmüş kan basıncı)

5. Bilinç durumunda değişikli

Minor kriterler

1. Otonomik disfonksiyonun diğer bulguları (inkontinans, aritmi veya

henüz major kriterler altında yer almayan özelliklerden bir tanesi),

2. Solunum sıkıntısı (takipne, dispne, hipoksemi, veya solunumyetmezliği)

3. Lökositoz (Beyaz küre sayısı>12000)

4. Ektrapiramidal bulgular (tremor, dişli çark belirtisi, distoni, koreiform hareketler)

Amerikan Psikiyatri Birliği (DSM-IV) NMS tanı kriterleri

A kriterinin her ikisinin ve B kriterlerinden

En az 2 maddenin varlığında tanı koyulabilir.

A kriterleri:	**C kriteri**
1. Kas rijiditesi **2. Yüksek ateş**	**Bu durum bir başka tıbbi hastalığın varlığıyla daha iyi açıklanamaz**
B kriterleri	**D kriteri**
1. Terleme **2. Disfaji** **3. Titreme** **4. İnkontinans** **5. Bilinç değişikliği** **6. Mutizm** **7. Taşikardi** **8. Yüksek veya değişken kan basıncı** **9. Lökositoz** **10. Kas hasarını gösteren laboratuar bulguları (örn. CPK yüksekliği)**	**Bu durum bir başka mental bozukluk ile daha iyi açıklanamaz**

Nöroleptik Malin Sendromda Ayırıcı Tanı

• Antikolinerjik intoksikayon • Dystonik reaksiyon • Encephalitis • Locked in sendromu • Letal Katatoni • Eksite delirium sendromu • Sıcak çarpması • Malin hypertermi • Meningitis • Nonconvulsive status epilepticus • Pheochromocytoma • Porphyria • Kuduz	• Serotonin sendromu • Striknin intoksikasyonu • Sempatomimetik intoksikasyonu, • kokain, methamphetamine • Phencyclidine • Tetanus • Tiroid fırtınası (Triotoksikoz) • İntratekal baclofen yoksunluğu • Ethanol yoksunluğu

Nöroleptik Malin Sendromda Tedavi :

- Yoğun Bakımda devamlı gözlem altına alınmalı
- Sıvı – elektrolit balansı sağlanmalı
- Metabolik bozukluklar ile baş edilmeli
- Ateş düşürülmeli
- Dantrolen veya Bromokriptin tedavisine hemen başlanmalı **(Fakat kombine edilmemeli)**
  Dantrolen 10 mg/kg/gün – günde 2-3 doza bölünerek
  Bromokriptin 2,5-5 mg/günde 3 kez başlanıp 2,5 mg/gün arttırılarak 60 mg/güne çıkılabilir.
- Dirençli olgularda Elektro Konvulsif Terapi (ECT) uygulanması tavsiye edilmiştir.

Tedavi sonucunda CPK 48 saatte, Hipertermi 24 saatte, otonomik disfonsiyon 72 saatte düzelmesi gerekir. Rijidite genelde tedaviye dirençlidir. Günde 3 kez 100 mg Amantadin etkili bulunduğu bildirilmiştir. L-Dopa ve diğer dopamin agonistleri ve bilhassa Apomorfin S.C. enjeksiyonları ile tedavi girişimleri vardır.

1.2-Nöroleptik Malin – Benzeri Sendrom (NMbS)

NMS' a benzer klinik tablo Parkinson hastalarında da görülebilir. Yılda % 0,3 prevalans bildirilmiştir. " Akinetik kriz ", " Akinetik sendrom ", "Parkinsonian hyperpyrexia " olarak isimlendirilir.Parkinson hastalarında dopaminerjik ilaçların ani kesilmesi veya hızlı doz azaltılması sonucu gelişir. Enderdir. Fakat fatal sonuçlanabilir. İlaç yoksunluğuna bağlı dopaminerjik hipoaktivite sorumlu tutulur. NMS' daki gibi D_2-R'lerin uyarımı aniden azalmış veya kesilmiştir. Bu durum eskiden " Drug Holiday " olarak bilinen tedavinin yeniden düzenlenmesi için dopaminerjik ilaçların kesilmesi sırasında sıkça rastlanılmaktaydı. Fatal sonuçlanan vakalar nedeniyle bu yöntem tamamen terk edilmiştir. Zamanımızda hastaların ilaçlarını bilerek veya bilmeyerek azaltıp kesmelerine bağlı NMbS'na rastlanmaktadır. Hasta tamamen akinetiktir. Hiperemi 40 ^{0}C'ye varır. Disotonomi, disfaji gelişir. CPK ve üre yükselir. Solunum güçlüğü olabilir.

Bir prospektif cohort çalışmasında akut akinezi (NMbS) kritik sendrom sınıfına sokuldu. İPH'de devamlı hipokineziden farklı olduğu bildirildi. İPH'da ilaç kesme veya hızlı doz azaltılmasına bağlı komplikasyon olarak bildirildi. Etanol yoksunluğunda da NBbS olguları bildirilmiştir

Tedavi:

Yoğun bakımda gözlem altında tutulmalıdır. Tedavisinin esası eksilen dopaminerjik stimülasyonu yeniden optimal düzeye çıkarmaktır. Bu amaçla Amantadin, Apomorfin kullanılır. Apomorfin sürekli s.c yolla verilir (Ortalama Apomorfin dozu 50-200 mg/gün). Amantadin Avrupa'da sulfat formunda günde 2 kez 500 mg İ.V uygulanmış ve etkili bulunmuş. Diğer tedavi tedbirleri NMS'da olduğu gibi yoğun bakım tedbirlerine dayanır. Transdermal Rotigotin ile akinetik kriz tedavisi az sayıda olguda yararlı olduğu bildirilmiştir. NMbS'da Apomorfin tedavisi altında %15 mortalite bildirilmiştir. Aynı oran NMS'da da söz konusudur.

Akinetik kriz nedeniyle hastalarda inatçı konstupasyon, akut anemi, akciğer enfeksiyonu ve gasro-entestinal ülserler prognozu kötü etkileyen faktörlerdir.

NMS ve NMbS klinik semptom ve bulgularıyla Malin Hipertermi (MH) ve Serotonin ve Letal Katatoni Sendromlarına çok benzer. Aralarında ayırıcı tanı yapmak gerekir.

1.3-Malin Hipertermi (MH):

Malin Hipertermi (MH) otosomal dominant (OD) ailevi bir hastalıktır. Kas hücrelerinde sarkoplazmik retikulumda kalsiyum metabolizma bozukluğu vardır. Bu hastalarda Halotan veya Succinylcholin narkozu ağır bir Rhabdomyoliz geliştirir. % 6,5 hastada klinik tablo çok ağır olduğu, % 70-80'inde mortalite bildirilmiştir. Bu hastaların dantrolen tedavisi ile mortalite oranları % 10'un altına inmiştir.

1.4-Serotonin Sendromu (SS):

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

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

Serotonerjik İlaç Grupları

- **Serotonin prekürsörü ve metabolizma inhibitörleri**
  MAO inhibitörleri gibi
- **Serotonin salınımını arttıran ajanlar**
  Amfetamin, ekstazi, lityum……
- **Serotonin geri alım inhibitörleri**
  SSRİ, trisiklik antidepresanlar, anfetamin, meperidin……
- **Serotonin reseptör antagonistleri**
  Triptanlar, buspiron, bromokriptin……
- **Dopamin agonistleri**
  L-Dopa, amantadin, pramipeksol……

Serotonin Sendromuna Neden Olan İlaçlar

Serotonin geri alım inhibisyonu

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

Diğer antidepresanlar: venlafaksin, klomipramin, imipramin;

Opioid analjezikler: pethidin, tramadol, fentanil, dekstrometorfan

Kokain

Monoamine oksidaz inhibitörleri

Fenelzin, tranilsipromin, moklobemid

Diğer: linezolid, metilen mavisi inhibitörleri

Serotonin-salıcı ajanlar

Fenfluramin, Amphetaminler

Metilendioksimetamfetamin (MDMA; ecstasy)

Serotonin Toksisitesinin Klinik Özellikleri

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

Serotonin Sendromu Tanı Kriterleri

(Sternbach)

1. Son günlerde bilinen bir serotonerjik ajanın alınması veya dozunun arttırılması

2. Diğer muhtemel etyolojik etkenlerin yokluğu

(enfeksiyon, madde kötüye kullanımı veya yoksunluğu, vs.)

3. Aşağıdaki semptomlardan en az üçünün varlığı:

Mental durum değişiklikleri (konfüzyon, hipomani)

Ajitasyon

Myoklonus

Hiperrefleksi

Ateş ve Terleme

Ürperme (Shivering)

Tremor

Diare

İnkoordinasyon

Hunter Serotonin Toksisitesi Tanı Kriterleri

1. Spontan klonus

2. İndüklenebilen klonus, ek olarak ajitasyon/diaforez

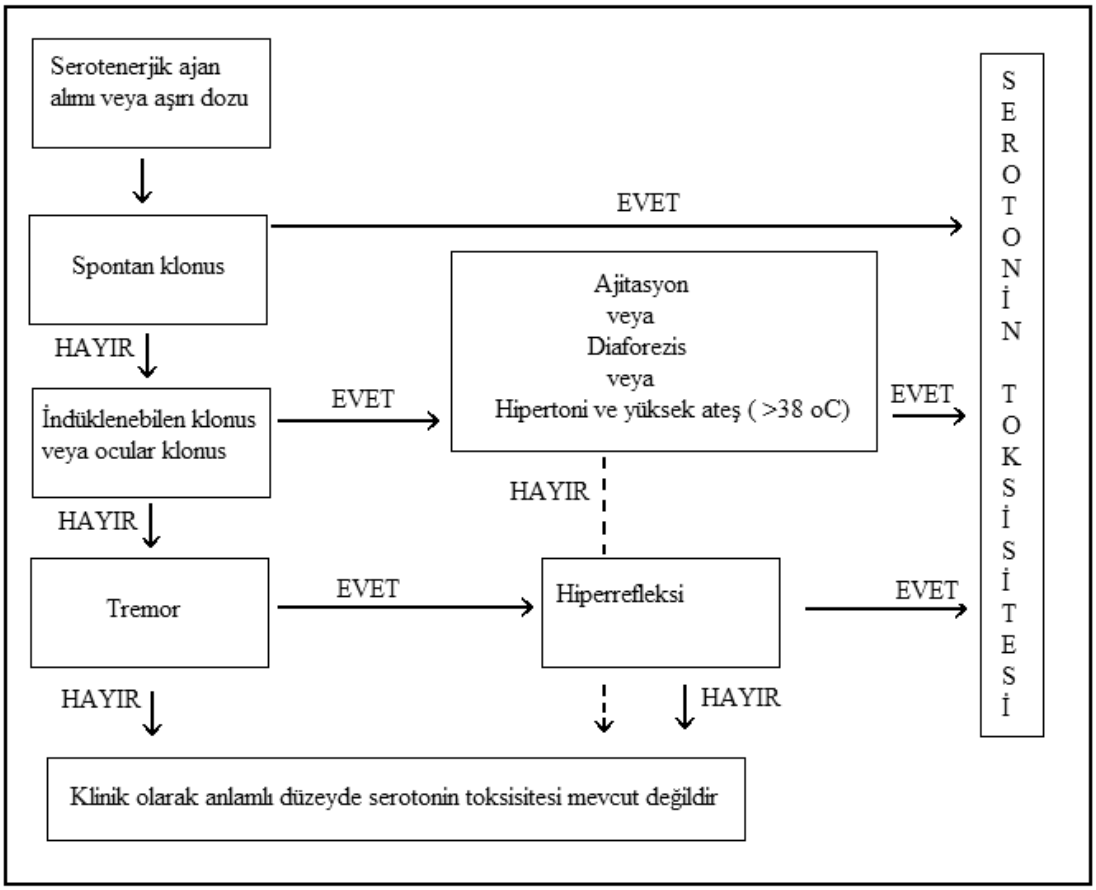
3. Oküler klonus, ek olarak ajitasyon/diaforezis

4. Tremor ve hiperrefleksi

5. Hipertoni

6. Vücut sıcaklığı > 38.C, ek olarak oküler/indüklenebilen klonus

SEROTONİN TOKSİSİTESİNE YAKLAŞIM



MALİN (LETAL) KATATONİ (MK)

Hipertermi ve yorgunluk ya da stuporu izleyen motor ekzitasyon

Sıklıkla prodromal dönemde insomnia, anoreksiya, labil duygudurum

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

Terminal dönemlerde rijidite, flaks da olabilir.

Bazı kişilerde akrosiyanoz

%75-100 fatal seyreder.

Katatonide kurşun boru tarzı rijidite nadirdir

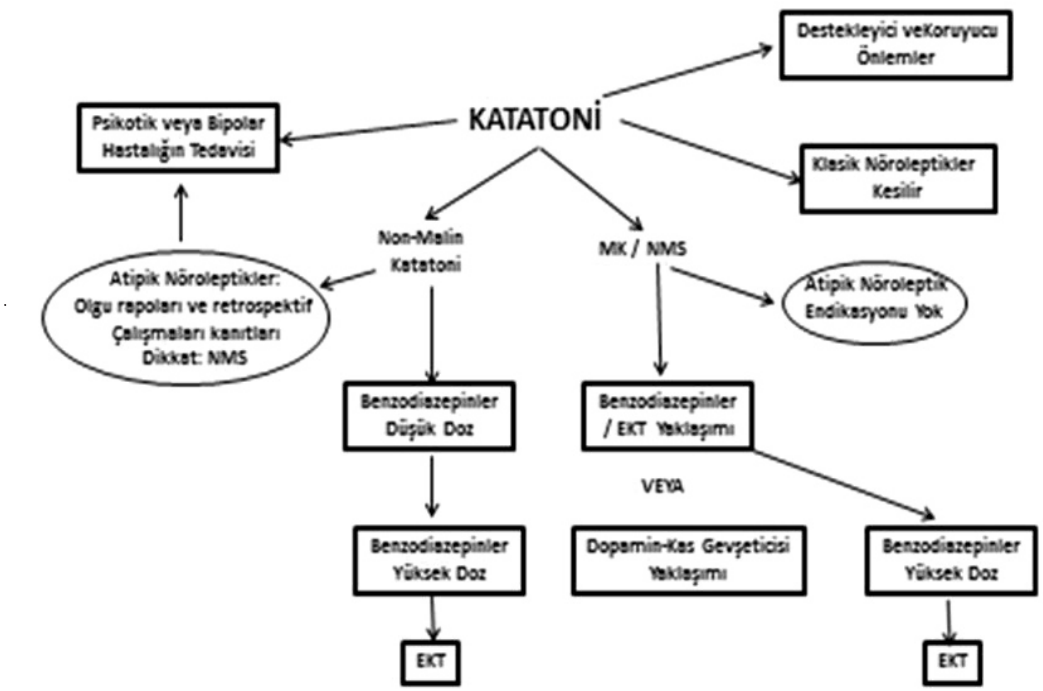
NMS'de katatoni belirtilerinden olan stereotipik belirtiler beklenmez.

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

Klinik Tanının Kesinleşmesi

Benzodiazepin Katatoni tedavisinde kullanılır.Öyle ise tanı testi olarakta yardımcı olabilir.Lorazepam'da tanının kesinleşmesi için iyi bir testtir.1-2 mg Lorazepam İ.V verildikten 5 dakika sonra semptomlarda azalma (% 50 te yakınsa) '' Lorazepam Testi '' için pozitif sonuç olarak kabul edilir.Alternatif olarak; '' Zolpidem testi '' de tavsiye edilir. 10 mg Zolpidem P.O verilir. 30 dakika sonra Katatoni semptomlarında %50 düzelme testin pozitif olduğuna işaret kabul edilir.

MALİN KATATONİ (MK) TEDAVİSİ



Lorazepam : 1-12 mg / gün 3 gün % 70 etkili

Dantrolen : İV 1 mg / kg 6 saatta gidecek

Elektro Konvulsif Terapi (EKT): % 85 etkili

Amantadine ?, Memantine ?, Bromocriptine ?

En Çok Karışabileceği Klinik Tablolarla Ayırıcı Tanısı

Semptom	NMS	MH	SS	MK
Semptom yerleşme hızı	+/ ++/ +++	+++	++	++
Ateş	++	+++	++	++
Rijidite	+++	+++	+	+++
Davranış bozukluğu	++	(+)	+++	+++
Bilinç bozukluğu	+++	(+)	+++	+++
Myokloni	----	----	+++	+
Titreme	----	----	+++	+
Tremor	----	----	+++	+
Hiperrefleksi	----	----	+++	+++
CPK	+++	+++	+	++
Rhabdomiyoliz	++	+++	++	+
Myoglobinüri	++	+++	+	+
Taşikardi	++	+++	+	++
Takipne/Hiperkapni	++	+++	+	++
Hemodinamik bozukluk	+	++	+	++

2-DİĞER İLAÇLARA BAĞLI PARKİNSONİZM

2.1-Amfoterisin B:

Antimikotik ajandır. Ağır mantar enfeksiyonlarında (menenjit gibi) kullanılır. Advers etkileri çoktur. Böbrek, karaciğer, kemik iliği üzerine toksiktir. Bazal ganglionlara kemik iliği transplantasyonlarından sonra anfoterisin B'nin intravenöz veya intraventriküler uygulamalarda olumsuz etkileri görülür. MR'larda lökoansefalit görünümü ve bazal ganglionlarda atrofi saptanır. Globus pallidum ve nuc.caudatus'ta gliozis ve vakuolizasyon bildirilmiştir. Bu anatomik patolojiler nedeni ile rijid form parkinsonizm tablosu gelişir. Genelde ilacın dozu azaltılıp kesilirse düzelebilir.

2.2-Cinnarazin – Flunarizin – Verapamil:

Bu ilaçlar kalsiyum antagonistidir. Cinnerazin baş dönmesinin semptomatik tedavisinde, Flunarizin migren profilaksisinde, Verapamin kalp hastalıklarında kullanılmaktadır. Bu ilaçlarla ve diğer kalsiyum antagonistleri ile parkinsonizm bildirilmiştir. Kalsiyum antagonistlerinin uzun süre kullanımları ve ileri yaş risk faktörüdür. D_2-R'lerini bloke etmek suretiyle parkinsonizme neden olduğu belirtilir.

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

2.3-Lithium Parkinsonizmi:

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

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

Uzun süreli kullanımı ile bradikinezi, hipomimi,siyalore ve parkinsoniyen yürüme bozukluğu (Parkinsonizm) görülür.Ayrıca akatizi oro-fasiyal diskineziler tabloya eklenebilir.Lithiuma bağlı parkinsonizm % 7.7 olarak bildirilmiş.Lithium parkinsonizmide istirahat tremoru belirgindir. Parkinsonizm semptomları reversibldir.Çabuk düzelir. İleri yaş risk faktörüdür.Lithium intoksikasyonunda beyinde strüktürel değişiklik olmaz.

Lithiumun nöroleptik veya trisiklik antidepresanlarla birlikte kullanıldığı hastalarda rijidite çok belirgindir.İPH kliniği ile karışabilir. Lithium uzun süre kullanımında tuberoinfudibuler dopaminerjik dopamin düzeyini arttırır.Serotonin agonisti etkisi yapar.Adrenerjik resöpterleri etkiler.Bu nedenle kombinasyonlarda dikkatli olunmalıdır.

Teavisinde öncelikle lithium kan düzeyi ayarlanır veya ilaç stoplanır.Kombine edilen ilaçlar gözden geirilerek idiosenkrazi önlenir.Lithiumun SSRİ veya Trisikliklerle kombine kullanımlarında NMS bildirilmiştir. İlaç olarak Trihexiphenhidyl veya Amantadin verilebilir.

2.4- Geçici Parkinsonizm Yapan ilaçlar :

Mide-barsak ilaçları (Metoclopramid ve Donperidon) perifer ve santral D_2R blokeridir.Hipokinezi,rijidite ve istirahat tremoru ve bazen oro-fasiyal diskineziye neden olabilirler.İlaçlar kesilince parkinsonizm semptomları kısa zamanda düzelir.

- Antidepresanlar (SSRİ ve Trisiklik antidepresanlar uzun süreli kullanımlarınfa belirgin EPS bulguları gözlenir. Ayrıca bu ilaçlar mevcut Parkinson belirtilerini kötüleştirebilir.Parkinsonizm reversibildir.Dopamin metabolizmasını olumsuz etkileme yoluyla parkinsonizme neden olduğu bildirilmiştir .

-Valproatda kronik kullanımında ve doz aşımında tremor ve bradikinezi ve rijiditeye neden olabilir Etki mekanizması bilinmemektedir.Tamamen düzelebilir.

- Sitostatikler (A-Cyclophosphamid ve Cytosinarabinosid) gibi kanser ilaçları yan etki olarak parkinsonizme neden olsalarda doz azaltılması ile düzelirler. İnatçı olgularda L-Dopa ve Amantadin yararlı bulunmuş.

3-TOKSİK PARKİNSONİZM

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

Tablo 9 :

Toksik Parkinsonizm Nedenleri

1. **Manganez, civa, bakır, kurşun, siyanür**
2. **Karbonmonoksit**
3. Solventler (Trichloroethylen)
4. Etanol
5. Metanol
6. Pestisid (Paraquad, Rotenon)

3.1-Manganez İntoksikasyonu

Manganez (Mn) intoksikasyonu endir. Daha çok madencilerde, metal, boya ve cila işinde uğraşanlarda, akücülerde görülür. Manganezin çok yavaş olarak vücutta, bilhassa bazal ganglionlarda birikmesine bağlı rijid parkinsonizm gelişir. Değişik nörolojik ve psikiyatrik bozukluklara neden olur (Perl,2007). Distoni, demans, serebellar bozukluklar ve polinöropati yapabilir. Potasyum permanganat ($KMnO_4$), psikostimülan R-Efedron (Rus kokteyli) enjeksiyonları sonrası yüksek doz manganez içermeleri nedeniyle parkinsonizm bildirilmiştir (Degner,2000; Sikk,2011). Psikiyatrik olarak dezoriantasyon bellek kusuru, korku, huzursuzluk, emosyonel labilite, halüsinasyon veya illüzyonlar görülebilir.

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

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

Manganez intoksikasyonunda tanı idrar ve saç tellerinde yüksek konsantrasyonda manganez saptanmasıyla konur. (Manganez normal değerleri: Kanda 7,1-10,5 µg/lt; oksipital saçta 0,07-1,00 µg/lt). Görüntülemelerde T_1 ağırlıklı MR'larda globus pallidumda bilateral simetrik hiperintensite görülür. Bu madde birikiminin belirtisidir. 6 – Floura – dopa PET'de posterior putamende presnaptik tutulumun azaldığı bildirilmiştir . Ayrıca radyolojik olarak karaciğer yetmezliğine bağlı bilhassa premotor korteks ve frontal beyaz cevherde ansefalopatik değişiklikler tarif edilmiştir.

3.2-Karbonmonoksit Parkinsonizmi

Karbonmonoksit (CO) zehirlenmelerinden sonra kısa zamanda veya haftalar içinde parkinsonizm gelişebilir. 242 olguluk bir seride % 9,5 (n=23) parkinsonizm belirtisi saptanmış . Olgularda parkinsonizm belirtileri çok belirgindir. Maske yüz, küçük adımlarla hipokinetik yürüme, ileri rijidite, retropulsiyon görülür. Primitif refleksler pozitiftir. Kognüsyon bozulmuştur. İnkontinans mevcuttur. Kinetik ve postural tremor, ayrıca mutizm, epileptik nöbetler ve görme bozuklukları görülebilir. Ağır zehirlenmelerde bazı olgularda prognoz kötüdür. Koma ve vegetatif state tablosu gelişebilr. Ağır rijidite ve spastik kas tonusu saptanır. Diğer bir grup hastada gecikmiş iyileşme görülebilir. Bu hastalarda bradikinetik, rijid ve retropulsif yürürler.

Beyin tomografilerinde beyaz cevherde düşük dansiteli, globus pallidumlarda bilateral lezyonlar dikkati çeker. Bu lezyonlar MR T_2 serilerinde hiperintens görünümdedir. Sentrum semiovale ve periventriküler lezyonlara bağlı kognütif bozukluklar saptandığı bildırilmiştir.

3.3-Solvent Zehirlenmesi

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

Serebral korteks, bazal ganglionlar ve serebellum da lezyonlara neden olurlar. Bilhassa sensori-motor korteks lezyonları CT ve MR' da dikkati çeker. Racloprid-PET'te D_2-R bağlanmasında azalma saptanmıştır.

3.4-Etanol Yoksunluğu Parkinsonizmi

Alkol bağımlılarında herhangi bir nedenle alınan alkol miktarının azalması veya kesilmesi geçici parkinsonizme neden olduğu rapor edilmiştir. 50 yaş üzeri bağımlılarda bradikinetik-rijid; genç bağımlılarda ise hiperkinetik hareket bozuklukları görülür. Alkolü bıraktıktan 1-2 hafta sonra parkinsonizm belirtileri gelişir. Fakat günler veya haftalar içinde tedavi yapılmadan düzelebilir.

Etanol striatumda presnaptik dopamin salınımını engeller. Dopaminerjik yetersizliğe ve postsnaptik reseptör hipersensitivitesine neden olur (Darden,1977). Alkol bağımlılarında nöroleptik kullanımı idiosenkraziye neden olur. Akur distonik veya tardif hiperkinetik hareket bozuklukları gelişebilir.

3.5-Opoidler

Opoidler, eroin (meperidin) grubu ajanlardır. Yüksek dozlarda koma ve solunum durmasına neden olur. Pallidal ve serebral sınır zonlarında infaktlar görülebilir. Çoğu kez akinetik-rijid parkinsonizm veya hiperkinezilere, epileptik nöbetlere yol açar. Meperidin MAOB enzim inhibitörüdür. Psikiyatrik olarak ajitasyon, delirium, halüsinasyonlara neden olur. SSRİ'lerle birlikte alınırsa akut serotonin sendromuna yol açar.

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

Sentetik meperidin analoğu ile yaşanan bu olay deneysel Parkinson konusunda ve araştırmalarda büyük bir ilerleme kaydedilmiştir. MPTP (1-Methyl-4-Phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine) sentetik meperidindir. Spesifik dopaminerjik presnaptik mitokondriyal solunum zincirinde complex-I'i bloke etmek suretiyle parkinsonizme sebep olduğu bilinir. MPTP vücuda alındığında veya hayvan deneylerinde çabucak kan-beyin bariyerinden geçerek astrosidlere ulaşır. Burada MAO-B enzimiyle reaksiyona girerek toksik olan MPP^+ molekülüne metabolize olur. Bu molekül toksik bir özellik içermektedir ve complex-I enzimine affinitesi yüksektir. Enzime bağlanarak dopaminerjik hücrenin enerji krizine neden olur. Bu özelliği hayvan deneylerinde DAT SPECT görüntülemelerinde göstermek mümkündür. Bu görüntü İPH görüntüleriyle aynıdır. Deney hayvanlarında oluşturulan Parkinson modeli L-Dopa tedavisinden yararlanır ve L-Dopa diskinezi geliştirir.

3.6-Pesdicid Parkinsonizmi :

Pestisitler tüm dünyada tarım ve botanik zaralılarına karşı yaygın olarak kullanılan organofosfat,organoklorin ve metal bazlı (siyanur,kurşun ..) kimyasallardır.Bir çok alt gruba sahiptirler. 1-Fumigant , 2- Fungisid , 3- İnsektisid , 4-Herbisid , 5 – Rodentisid değişik alanlarda kullanılan ajanlardır.Herbisidlerden Rotenon aynı MPTP Complex –I i inhibe ederek parkinsonizme neden olur. Deneysel hayvan modeli Parkinson çalışmalarında yararlanılır.Kronik ve S.C kullanımı ilespesifik olarak dopaminerjik toksik etki gösterir.Oksidatif stres artar.Ubiquitin akkumule olur,protosomal inhibasyongelişir.

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

Herbisidlerden Paraquat kontakt pestisidtir. İnsan üzerinde nörotoksik etkisi oldukça fazladır.Ratlarda yapılan deneylerde Kan-Beyin Bariyerini çok kolay ve hızlı geçtiği görülmüştür.MPP^+ gibi Complex-I 'i inhibe ederek etkiler.%20-30 dopaminerjik hücre kaybına neden olur.Motor aktivite düşer.

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

İlaç ve Toksinlere Bağlı Parkinsonizm Özellikleri

Atipik Parkinsonizm	Klinik	MR Bulgusu
İBPS	Parkinsonizm, oro-lingual istem dışı hareketler, streotipi, akatizi, yürüme bozukluğu, distoni. Öyküde D_2-R blokeri.	Spesifik bulgu yoktur.
MPTP-Rotenon	İPH'na benzer. Öyküde toksin vardır.	Spesifik bulgu yoktur.
Manganez (Mn)	Postural tremor (7-8 Hz), Postural instabilite, cock yürüme, distoni	T_1 serilerinde striatum ve pallidumda simetrik hiperintensite
Karbonmonoksit (CO)	Maske yüz, yavaş yürüme, rijidite, postural tremor, postural instabilite, distoni, emosyonel labilite, kognitif bozukluk, mutizm, üriner ve gaita inkontinansı	Bilhassa oksipitallerde yaygın beyaz cevher T_2 hiperintensiteleri
Postanoksik	İskemiden haftalar veya aylar sonra distonili veya distonisiz parkinsonizm	Bazal ganglionlarda bilateral T_1'de hiperintensite
Etanol	Geçici parkinsonizm alkol bağımlısında yoksunluğun 5. gününden itibaren başlar.	Spesifik bulgu yoktur.
Metanol	Metabolik asidoz, koma, rijidite, bradikinezi	Subkortikal beyaz cevher değişiklikleri
Siyanür	Parkinsonizm (distoni ile beraber) göz açma apraksisi	Putamende T_2 serilerinde hiperintensite, sensori-motor kortekte, hemorajik nekroz.

TREMOR İLE GELEN HASTADA YAKLAŞIM VE TEDAVI İLKELERİ

Okan Doğu

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim dalı

TREMORLAR

En sık karşılaşılan hareket bozukluğu olan tremorun ayırıcı tanısı öncelikle tanımı ile başlamalıdır. Tremor en basit şekilde ritmik ve osilatuar bir hareket olarak tanımlanabilir. Ritmik terimi düzenli bir şekilde tekrarlayan ve osilatuar ise belli bir santral plan çevresindeki hareketliliği tanımlar.

TREMOR – SINIFLAMA

Tremor birçok farklı eksenlerde sınıflanabilir ve sınıflanmaktadır. Aynı tremor paterni farklı şekillerde tanımlanabilmektedir. Örnek vermek gerekirse tremorun başlangıcı ile hareket arasındaki ilişkiye göre tanımlanabilir yani istirahat tremoru veya aksiyon tremoru gibi. Diğer yandan tremor nöropatolojinin lokalizasyonuna göre de sınıflanabilir: rubral tremor veya serebellar tremor. Diğer bir yaklaşım etyolojiye göre sınıflama olabilir: ilaca bağlı tremor yada hipertiroidi ile ilişkili tremor örnek olarak verilebilir. Bir diğer titreyen vücut bölümüne göre yapılan sınıflamadır ki bu ses tremoru, baş tremoru yada el tremoru şeklindedir. Eşlik eden hastalık yine bazen sınıflamada kullanılmaktadır (parkinsonyen tremor yada distonik tremor gibi). Elektrofizyolojik olarak yapılan ölçümler doğrultusunda tremor frekansına göre de sınıflanabilmektedir (4 Hz, 12Hz yada 16-20 Hz gibi). Son olarak yine kullanılan bir tanımlama da mevcut normal kavramı ilişkili bir şekilde fizyolojik tremor, artmış fizyolojik tremor veya patolojik tremor şeklinde olmaktadır. Aşağıdaki tabloda yukarıda örnekleri verilmiş farklı sınıflama yöntemlerine göre sıralanabilecek tremor terimlerini göreceksiniz (Tablo 1).

Tablo 1. Tremor sınıflaması (alfabetik sıraya göre)

Aksiyon tremoru	Palatal tremor
Artmış fizyolojik tremor	Parkinsonyen tremor
Baş tremoru	Periferik nöropati ile ilişkili tremor
Distonik tremor	Posttravmatik tremor
Esansiyel tremor	Postüral tremor
Fizyolojik tremor	Psikojen etyolojili tremor
Flapping tremor	Re-emergent tremor
Hipertiroidi ile ilişkili tremor	Rubral tremor
İlaca bağlı tremor	Serebellar tremor
Intansiyon tremoru	Ses tremoru
Kinetik tremor	Toksine bağlı tremor
Ortabeyin tremoru	Yazıcı tremoru
Ortostatik tremor	

Tremorlu hastanın değerlendirilmesi

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

değerlendirilmelidir. Kinetik tremor muayenesi tremor şiddeti bilgisi dışında tremorun kişinin günlük hayatına etkilerinin anlaşılmasına da olanak sağlar. Sıklıkla kullanılan yöntem yarısına kadar su doldurulmuş bir bardak suyun hastanın diğer elindeki boş bardağa aktarılması ve bu işlemin üst üste tekrarlanması şeklindedir. Dikkat edilmesi gereken suyu aktarma mesafesinin diğer bardaktan 15-20 cm daha yüksekte olması gerekliliğidir. Bu işlemin ardından muayene her iki elle sırayla bardaktan su içme şeklinde sürdürülür. Benzer şekilde kaşıkla bardaktan su içme de eklenebilir. Tremor muayenesinin olmazsa olmazı parmak-burun veya parmak-çene manevrasıdır. Bunun yanında muayene eden kendi parmağını hastanın göz hizasında tutarak parmak-parmak manevrası şeklinde de muayene yapılabilir. Son olarak hastanın el yazısı, 30 cm uzunluğunda düz çizgi çizmesi ve spiral çizmesi her iki el için ayrı ayrı değerlendirilir. ET hastalarının bir bölümü istirahat tremoru gösterebilir bu nedenle kollar istirahat halindeyken ve hasta yürürken hastanın gözlenmesi yerinde olacaktır. İstirahat tremorlarının çoğu ekstremite postürünün değişmesi ile ortadan kaybolur ve tekrar ortaya çıkar. “Re-emergent tremor” olarak adlandırılan ve istirahat tremorunun ekstremitenin aldığı yeni bir postürle biraz gecikmeli olarak tekrar belirdiği tremorda ortaya çıkış süresi 5-8 saniye kadardır. ET’de ise yeni postürde tremorun tekrar ortaya çıkışı arasında bir gecikme sözkonusu değildir. Bu özellik bazı hastalarda postüral tremorun ayırıcı tanısında yararlı bir ipucudur. İstirahat tremoru karşı ekstremiteye tekrarlayıcı hareketlerin yapılması, yürüme ve bir mental işlevle (ayları geriye doğru saymak) aktive edilebilir.

Baş tremoru için en önemli ayrıntı tremorun yönü olup olmadığının belirlenmesidir. Hasta dik oturur şekilde baş nötral pozisyonda iken dikkatle izlenir. Tremor genellikle onaylama (evet-evet) şeklinde yukarı-aşağı vertikal ya

da reddetme (hayır-hayır) şeklinde sola-sağa horizontal salınımlar şeklinde gözlenir. Daha nadiren bu ikisinin karışımı şeklinde olabilir. Hastanın başını yavaşça öne, arkaya, sağa ve sola çevirmesi istenerek tremorun yönü olup olmadığı belirlenebilir. Baş tremoru sıklıkla distonik tremorla karışabileceğinden tremorun yönü ve ritmisitesine özellikle dikkat edilmelidir. Esansiyel baş tremoru intermittan olabilir ancak her zaman ritmiktir ve yönü olmaz yani tremor belli bir baş pozisyonu ile ortaya çıkmaz/şiddetlenmez veya ortadan kaybolmaz. Ayrıca distonik tremorların ritmik özelliği belirgin değildir. Baş tremoru bir postüral tremordur ve intansiyonel bileşeni olabilir. Örneğin başını bardağa yaklaştırırken tremor daha belirgin hale gelebilir.

Ses tremoru için hastanın konuşması dikkatle dinlendikten sonar hastadan "iiiiiii" şeklinde sürekli ses çıkarması istenerek sesin sürekliliğinde ritmik kesinti olup olmadığı kontrol edilebilir. Bazen ses tremoru izole olarak karşımıza çıkabilir, bu durumda vokal kordların endoskopik muayenesi olası distoniyi dışlamak için yararlıdır.

ET alt ekstremitelerde nadir görülse de ellerde olduğu gibi hasta uzanır haldeyken bacakların öne uzatılması ile postüral tremor ve diz-topuk testi ile kinetik tremor muayene edilebilir. Ortostatik tremorda hasta ayağa kalkınca tremor ortaya çıkar ve yürürken kaybolur. OT hızlı bir tremor olduğu için gözle görülmeyebilir, bu durumda hastanın baldır kasları üzerine ellerin konarak palpe edilmesi veya stetetoskop ile baldır kaslarının dinlenmesi tremorun hissedilmesini sağlayacaktır. Ayrıca OT hastalarında hasta ayakta dururken kolların öne uzatılması ile bacaklardaki tremor kollarda yukarı aşağı salınımlara neden olabilir.

Gövde tremoru için hasta mutlaka ayakta dururken gözlenmelidir. Hastanın

çömelir halde bir süre gözlenmesi ile gövdenin nadir görülen yukarı-aşağı salınımları ile seyreden tremoru ortaya çıkarılabilir.

ET'li hastalarda dişli çark belirtisi elde edilebilir. Yürüyüş ET hastalarında mutlaka değerlendirilmelidir. Genel olarak normal olması beklenir ancak subklinik ataksi ileri yöntemlerle gösterilebilir.

Muayene sırasında hekim tüm bu manevralar esnasında tremorun frekansı ve ritmisitesine dikkat etmelidir. Bu şekilde hızlı tremorlar yavaş tremorlardan kabaca ayırt edilebilir ve psikojen tremorlarda olduğu gibi frekans ve ritimde dalgalanmalar gözlenebilir.

FİZYOLOJİK TREMOR

Öne doğru uzatılmış ekstremitelerde gözlenen ince tremor sık görülen bir bulgudur. Fizyoloik tremor kalp atımı, ekstremitenin mekanik özellikleri, motor nöronların ateşlenmesi ve iğcik geri beslemenin senkronizasyonundan kaynaklanır görünmektedir. Frekansı 7-12 Hz'dir. Genellikle elektrofizyoloik kayıtlama dışında fark edilemez ancak yorgunluk, anksiyete, korku, heyecan uyaran kullanımı ve hipertirodizm gibi tıbbi durumlarla amplitüdü artar Hemen herkes bu tremor tipine sahiptir ve belli koşullarda belirginleşme gösterebilir ve bu durumda artmış fizyolojik tremor adı verilir. ET ile en sık karışabilecek tremor olması nedeniyle ayırıcı tanıda özel dikkat gösterilmesi gerekir. Genellikle düşük amplitüdlü, yüksek frekanslı ve baskın olarak postüral bir tremordur ve kural olarak fizyolojik tremorun artmış halidir. Genellikle ilaçlar, metabolik sendromlar veya anksiyete gibi eksojen faktörlere bağlıdır ve geri dönüşümlüdür. Tedavi aracılığı ile ET'den ayırt etmek mümkün olmayabilir, çünkü ET için kullanılan ilaçlar ve alkol artmış fizyolojik tremoru da yatıştırır. Gerek görüldüğünde elektrofizyolojik incelemelere başvurulabilir.

ESANSİYEL TREMOR

ET en sık görülen hareket bozukluklarından biridir. Toplum tabanlı çalışmalarda prevalans yaşla birlikte kararlı bir şekilde artar ve 60 yaş üstünde sıklık %10'u bulabilir. Ülkemizde 40 yaş üstü bireylerde prevalansı %4 olarak belirlenmiştir (Doğu ve ark., 2003). Klasik olarak ET, ön kol ve ellerin (diğer vücut bölümlerinin tutulumu ile birlikte veya değil) amplitüdü yavaşça artan postüral ve kinetik tremoru ile karakterize monosemptomatik bir hastalıktır. Klinik-tabanlı serilerde ET gösteren hastaların %50 kadarı bu klinik tabloya uymaz ki bu belirgin heterojenite ve hatta bazı olgularda distoni ve parkinsonizmle bir örtüşmeyi düşündürür (Jankovic, 2002; Shaded ve Jankovic, 2007).

Hastalık başlangıç yaşının bimodal bir özellik gösterdiği iddia edilmişse de bu klasik bilgi tamamen klinik serilerden elde edilen verilere dayalıdır ve epidemiyolojik çalışmalar tarafından desteklenmemektedir (Louis ED, Doğu O, 2007). Sıklıkla kolların ve ellerde kinetik ve postüral tremor ile seyreder. Baş ve alt ekstremiteler daha az etkilenir. Baş tremoru (*titubasyon*) ekstremite tremorundan daha hafiftir, hastalar tarafında çok geç fark edilir ve baskın olarak "hayır-hayır" tipidir ve çoğunlukla kadınlarda görülür (Louis ED ve Doğu O, 2009). Ses, bacak, çene ve diğer vücut bölgeleri daha az sıklıkta tutulur. Genellikle tremor önce ellerde başlar ve sonra baş bölgesine doğru yayılım gösterir. Kinetik tremor amplitüdü postüral tremordan yüksektir ve özürlülüğün ana belirleyicisidir. Küçük bir miktar alkol alımından sonra belirgin düzelme hastaların %50'sinde görülür ve tanıya yardımcı olabilir. Zamanla tremor kötüleşir ve işlevsel özürlülüğün artışına neden olur. Tanısı konduğunda ET'li hastaların neredeyse tamamı belirgin sosyal, işlevsel veya mesleki özürlülüğe sahiptir ve %25 kadarı tremorla ilişkili özürlülük nedeniyle mesleki düzenlemeler yapmak zorunda kalır. Ancak ET'li hastaların ayrıntılı çalışmaları

frontostriatal kognitif defisitler, tandem yürüyüşte değişiklikler ve hafif de olsa diğer serebellar diskonksiyon belirtileri göstermiştir (Benito-Leon ve Louis, 2006).

Hastaların üçte ikisi kadarı tremor için pozitif aile öyküsü verir ve ET hastalarının birinci derece yakınları kontrol bireylerinin birinci derece yakınlarına göre 5-10 kat daha fazla olasılıkla ET'ye sahip olurlar. Bazı ailelerde soyağacı analizi ET'nin 50 yaşlarında tam bir penetrans gösteren otozomal dominan bir özellikte olduğunu düşündürür. İkiz çalışmaları herediter ve çevresel faktörlerin her ikisinin hastalığın ifadesinde önemli olduğunu ileri sürer. Herediter ET genetik olarak *ETM1, ETM2*, ETM3 olarak 3 lokus ve bildirilmiş olmasına rağmen sorumlu gen(ler) bulunamamıştır (Deng ve ark., 2007). Son çalışmalar LINGO1 geninin ET riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir (Stefansson ve ark., 2009).

Tedavi

En sık kullanılan iki farmakolojik tedavi beta-adrenerjik blokerler ve primidondur. Plasebo-kontrollü çalışmalar günde 120-320 mg propranolol gibi beta-adrenerjik blokerlerin tremor amplitüdünü %40-%50 azalttığını göstermiştir (Ondo ve ark., 2005). Beta bloker ilaçların sık görülen yan etkileri bradikardi, yorgunluk, bulantı, ishal, döküntü, impotans ve depresyondur. Beta blokerler konjestif kalp yetmezliği, astım, üçüncü derece antriventriküler blok ve diabeti olan hastalarda kullanılmamalıdır. Primidon ET'yi yaklaşık %50 iyileştirir ve diğer ajanlara göre baş tremoru için daha etkili olduğu ileri sürülmüştür (Ondo ve ark., 2005). Akut yan etki riski nedeniyle primidon genellikle gece yatarken 25 mg dozunda başlanır ve sonra 50 ile 350 mg gün aralığında etkin dozuna kadar titre edilir. Uzun süreli primidon tedavisi

genellikle iyi tolere edilir. Propranolol ve primidon kombinasyon tedavisi iki ilacın tek başına kullanımından daha etkili olabilir. Topiramatın çift-kör plasebo-kontrollü çalışması bu antiepileptik ilacın ET'yi azaltabildiğini gösterdi. Alprozolam, gabapentin, pregabalin, klonazepam, asetozolamid ve nimodipin gibi diğer ilaçlar ET'li bazı hastalarda yarar sağlayabilir (Ondo ve ark., 2005). El tremoru belirgin hastalarda bilek fleksörlerine ve baş tremoru olan hastalarda servikal kaslara botulinum toksin injeksiyonu geçici de olsa tremorun amplitüdünü belirgin olarak azaltabilir.

Steryotaksik talamotominin olguların %90 kadarında kontrlateral tremoru %75 kadar baskıladığı bildirilmiştir (Akbostancı ve ark., 1999). Bu işlemin yan etkileri, çoğu geçici de olsa, görece sıktır ve bilateral talamotomi konuşma bozukluğuna neden olabilir ve bu nedenle kaçınılmalıdır. Talamik DBS'nin ET'nin kontrol altına alınmasında çok iyi etkinliğe sahip olduğu gösterilmiştir (Pahwa ve ark., 2006). Talamotomi ve talamik stimulasyon aynı derecede etkilidir ancak talamik stimulasyon daha düşük komplikasyon sahip görünmektedir. DBS kognitif olarak sağlam, diğer açılardan sağlıklı ilaca-dirençli özürlülük yapan tremor için düşünülmelidir.

PARKİNSON HASTALIĞI TREMORU

Tremorun klinik özellikleri: Klasik olarak Parkinson hastalığı tremoru tremorun görüldüğü vücut bölümü istirahat halindeyken ortaya çıkan bir tremor olarak tanımlanır. Bunun anlamı ilgili vücut bölümünün iskelet kası aktivasyonunun gereksiz kılacak şekilde desteklenmesidir. Muayene ederken ekstremitenin gerçekten istirahat halinde olduğunda emin olunmalıdır. Genellikle hastanın elleri dizleri üzerindeyken tam olarak istirahat halinde olmaz. İstirahat tremorunu ortaya çıkarmak için çeşitli manevralar kullanmak gerekebilir.

Bunlardan biri hastayı kollar serbest halde ayakta tutmak, yürütmek veya muayene masasına uzandırmak olabilir. Parkinson hastalığı istirahat tremoru tipik olarak kollarda, bacaklarda veya çenede gözlenir. Tremor genellikle oldukça asimetriktir ve bu özellikle hastalık süresi kısa olan ve tremor ile başlayan olgularda daha belirgindir. PH istirahat tremoru frekansı yaşa bağlı olmak üzere 4-8 Hz'dir. Fenomenolojik olarak bileğin internal rotasyonu ile birlikte "hap yuvarlama" şeklindedir. İstirahat tremoru idyopatik PH olgularının %75-100'ünde görülür, bunun yanında diğer parkinsonizm formlarında (Progresif Supranükleer Felç, Diffüz Lewy cisimciği hastalığı) küçük oranda yine görülebilir.

Tremorun klasik olmayan özellikleri: klasik olarak Parkinson hastalığının istirahat tremoru ile karakterize bir hastalık olarak görülmesine rağmen aksiyon tremoru da oldukça sık görülmektedir. Aksiyon tremorunun Parkinson hastalarının %90'ında olduğuna dikkat çeken araştırmalar vardır. PH' da görülen aksiyon tremoru genellikle ET'ye göre daha az ritmik ve sinüzoidal özelliktedir.

Parkinson hastalarında görülen bir diğer tremor formu "re-emergent" tremordur. Bu tremorun özelliği belli bir latansdan sonra tekrar ortaya çıkmasıdır. Klinikte kolları istirahat halinde titreyen hastada kolları öne uzatmak yada istemli hareket yaparken tremorun tekrar ortaya çıkması şeklinde görülür. Hasta kolunu uzattığında ilk anda tremor gözlenmez ancak 1-2 saniye sonra postür devam ederken tremor tekrar ortaya çıkar. Bu tremorun istirahat tremorunun bir yansıması olduğu düşünülmektedir (Jankovic ve ark., 1999).

Parkinson Hastalığı Tremorunda tedavi: Parkinson hastalığı tremorunun tedavisi Parkinson hastalığı tedavisinden farklı düşünülmez. Ancak tremoru ön

planda olan ve temel özürlülük kaynağı tremor olan hastalarda tremora daha etkili olduğu gösterilen dopamin agonsitleri özellikle pramipeksol düşünülebilir. Elbette olası yan etkiler göz önünde bulundurulmalıdır. Medikal tedaviye dirençli istirahat tremorunun tedavisinde cerrahi iyi bir seçenektir. Subtalamik çekirdek stimulasyonu tremorda oldukça yüksek etkinlik gösterir. Bunun yanısıra talamik derin beyin stimulasyonu da bir diğer alternatiftir.

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

PRİMER YAZICI TREMORU

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

TABLO 2. Tremor ayırıcı tanısı ve temel özellikleri

Esansiyel tremor	Ellerin ve kolların bilateral postüral veya kinetik tremoru (genellikle 6-12 Hz) veya distoni bulgusu olmadan izole baş tremoru. Diğer nörolojik bulgu olmaması.
Fizyolojik tremor	Artmış fizyolojik tremor. Yüksek frekans (10 - 12 Hz), bilinen bir neden varlığı.
Parkinson hastalığı	İstirahat ve aksiyon tremoru karışımı, nadiren sadece aksiyon tremoru. Bacak veya ayak tremoru ET'den daha sık, baş tremoru oluşturmaz. Frekans 4-6 Hz.
Ortostatik tremor	Bacakların ayakta dururken postural tremoru; üst esktremitelerde de olabilir. Yürümekle baskılanır. Tremor yüksek frekanslıdır (14-18 Hz), ipsilateral ve kontrlateral kaslarda senkrondur.
Serebellar tremor	Postüral, intansiyon, veya aksiyon tremoru. Görece düşük frekanslı (3-4 Hz). Ataksi ve dismetri ile birlikte.
Nöropatik tremor	Tutulan ekstremitelerin genellikle postural ve kinetik tremoru. Periferik nöropatinin diğer bulguları.
Rubral ya da ortabeyin tremoru	İstirahat, postural ve intansiyon tremorunun karışımı, 2-5 Hz. Beyinsapı veya serebellar hasar bulguları ile birlikte.

Elble, RJ, Neurology 2000b; 54(Suppl4):S2'den adapte edilmiştir

DİSTONİLER

Tremorun klinik özellikleri: Birçok distoni tipinde distonik hareketler ve postürlere ek olarak aksiyon tremoru da vardır. Bazen tremor distoniden daha belirgin ve özürlülük yaratıcı olabilir. Distoniye eşlik eden aksiyon tremoru ne ritmik ne de osilatuardır. Tremorun belli bir yönü olabilir yani tremor belli bir hareket planında daha hızlı ve güçlü olarak ortaya çıkabilir. Aynı zamanda da

tremorun ortadan kalktığı bir nokta olabilir. Bu durumda dikkatli olunmalıdır çünkü özellikle ET'nin aksiyon tremoru ve PH'nın istirahat tremoru ekstremite poziyonuna oldukça bağlıdır ve hastalar hafif postür değişikliği ya da ekstremite poziyonu ile tremoru bastırabilir ya da ortaya çıkarabilirler. Distonik hastalar duysal hile (sensory trick) olarak bilinen bir manevra ile tremor şiddetini azaltabilirler.

Distoninin diğer klinik özellikleri doğru tanıya ulaşmada oldukça yararlıdır. Titreyen vücut bölümünün (ekstremite, boyun yada vokal kord) distonik postürü gözlenen aksiyon tremorunun distoninin bir görünümü olduğunu belirleyen önemli bir belirtidir. Ekstremitede elin falangial eklemlerin hiperekstansiyonu ve bileğin hafif fleksiyonu ile kaşık şekli alması yada başparmakta hafif distonik fleksiyon görülebilir. Boyunda hipertrofik kaslar, başta tilt yada rotasyon gözlenebilir.

Aksiyon tremorunun distonik vücut bölümü dışında başka bir yerde görüldüğü durumlarda tanı zorlukları yaşanabilir. Örneğin tortikollisli bir hastada kollarda gözlene aksiyon tremoru durumunda bunun tek bir hastalığı mı yoksa iki farklı hastalığı mı temsil ettiği belirsizdir.

ORTOSTATİK TREMOR (OT)

Bazı kaynaklarda ET'nin bir formu olarak da ele alınmasına rağmen bu sunumda OT ayrı bir antite olarak sunulacaktır.

Klinik özellikleri: OT görülebilir, bazen sadece palpe edilebilir düşük amplitüdlü bacak kasları ve gövdenin ayakta duruş ile ortaya çıkan tremorudur. Hasta yürümeye başlayınca tremor ortadan kalkar. Oturmak ve uzanmakla tremor yine ortadan kalkar. Ayakta duruş esnasında hastalar tremor ile birlikte bir subjektif bir emniyetsizlik hissedebilirler. Düşme nadirdir. Tremor 14-18 Hz hızlı

bir tremordur. Son yıllarda eşlik eden başka hareket hastalığı olmayan tablolar primer OT, diğer yandan parkinsonizm, huzursuz bacak sendromu gibi kliniklerle birlikte seyreden tablolar ise OT-plus olarak adlandırılmaya başlanmıştır.

Klinik tanıda tremor gözlenemeyen olgularda tremor kaydı ile "hızlı" tremor belirlenmesi tanıda oldukça yardımcıdır.

Yakın tarihli bir çalışma bacaklardaki koherent yüksek frekans tremorun hareketsiz bir şekilde ayakta dururken algılanan dengesizlik hissine anormal bir yanıt olabileceğini ve ortostatik tremorun bu yanıtın bir aşırılaşması olabileceğini ileri sürmüştür (Sharott et al., 2003). Levodopa ve gabapentinden yarar bilidirilmesine rağmen klonazepamın en etkili farmakolojik tedavi olduğu düşünülür.

PERİFERİK NÖROPATİ VE TREMOR (NÖROPATİK TREMOR)

Tremorun özellikleri: Bu tremor tipik olarak aksiyon tremorudur ve ET'nin aksiyon tremorundan ayırt etmek güç olabilir. Frekansı sıklıkla 3-10 Hz aralığındadır ve ET'den daha az ritmiktir. Tremor yanında özellikle demyelinizan nöropati varlığı ve elektrofizyolojik bulguları tanıda yardımcıdır (Dalakas ve ark., 1984). Farmaklolojik tedavi genellikle başarısızdır ancak bazı hastalar beta blokerlere veya klonazepama yanıt verirler.

PALATAL TREMOR

Semptomatik ve esansiyel olmak üzere iki tip palatal tremor vardır. Semptomatik palatal tremor yumuşak damağın (levator veli palatini) ve beyin sapından innerve diğer bazı kasların (dil, ağız tabanı, larinks, yüz, diyafram..) ritmik, yavaş (1-3 Hz) hareketleridir (Deuschl ve ark., 1994). Bu hastalarda

diğer beyin sapı ve serebellar bulgular eşlik edebilir. MRG'de oliver hipertrofi görülebilir.

Esaniyel palatal tremorda ise tensor veli palatini kasının ritmik hareketleri söz konusudur ve bu nedenle hasta kulağında bir klik sesi duyar. MRG'de normal bulgular izlenir.

HOLMES TREMORU (ORTABEYİN TREMORU, RUBRAL TREMOR)

Bu tip tremor bir konsensus gereği artık Holmes tremor olarak isimlendirilmektedir. *Tremorun özellikleri:* Tek taraflı, istirahat, postüral ve kinetik bileşenli yavaş ve kompleks bir tremordur. Frekansı 1-3 Hz ve yönü ve etkilediği kas grupları değişkenlik gösterebilir. İstirahat halinden bir postüre pozisyon değiştirirken ve amaca yönelik hareketle çok şiddetlenir. Patoloji genellikle orta beyindedir ama n. ruber de olması şart değildir. Talamus tutulumuna bağlı Holmes tremoru görülebilmektedir. Etyoloji genellikle inme, demyelinizan hastalık ve tümörlerdir. Bazı hastalar levodopaya yanıt verse de Holmes tremorunun farmakolojik tedavisi zordur. Talamotomi veya talamik stimulasyon bazı olgularda yararlı olabilir.

İLACA BAĞLI TREMOR

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

PSİKOJEN TREMOR

Fenomenolojik olarak karmaşık doğada, istirahat, postüral ve aksiyon tremoru şeklinde ortaya çıkabilir. Frekansı, yönü ve/veya şiddeti oldukça değişkenlik gösterir. Ani başlaması, spontan düzelebilmesi, plasebo ile düzelebilmesi, distraksiyonla kaybolması tipik özelliklerindendir (Kim ve ark., 1999). Akselerometrik olarak farklı ekstremitelerde aynı frekansta ve ağırlık eklenince amlitüd artışı gösteren tremor görülür.

HEREDİTER GENİOSPAZM (ÇENE TREMORU)

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

FRAJİL X TREMOR ATAKSİ SENDROMU

Frajil X premutasyonu erkek taşıyıcılarının 50 yaşından sonra başlayan intansiyon tremoru, yürüme ataksisi, yönetici kognitif bozukluk, parkinsonizm, disotonomi, erektil disfonksiyon ve periferik nöropati ile karakterize bir nörodejeneratif sendroma sahip oldukları belirlenmiştir. T2-ağırlıklı MRG çalışmalarında bazı olgularda bilateral serebellar hiperintensiteler bildirilmiştir. Frajil X mental retardasyon 1 geni *FMR1* mRNA'sının aşırı ifadesi ve MSS toksisitesinin farjil X-ilişkili tremor/ataksi sendromuna neden olduğu düşünülmüştür (Jacquemont et al., 2007).

DİSTONİ TEDAVİ ALGORİTMASI

Doç. Dr. Gülay Kenangil
Erenköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği
Prof. Dr. Yaşar Kütükçü
Anadolu Sağlık Merkezi Hastanesi, İstanbul

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

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

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

MEDİKAL TEDAVİLER:

Distoni tedavisinde ilaç seçerken hastanın yaşı, distoninin tipi, eşlik eden başka hastalığı olup olmadığı ve kullandığı diğer ilaçlara dikkat edilmelidir. İlaçlar kademeli olarak arttırılıp azaltılmalı ve kesilmelidir. Distoninin yayılım şekli de ilaç seçiminde önemlidir. Özellikle jeneralize distonilerde tercih ettiğimiz oral tedaviler;

antikolinerjikler, dopaminerjik ilaçlar, benzodiyazepinler, , GABA-B agonistleri, dopamin baskılayıcı ilaçlar ve antiepileptik ilaçlar olarak gruplanabilir.

Antikolinerjikler:

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

Levodopa:

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

Dopamin agonistleri:

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

Benzodiyazepinler:

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

Gabaerjik ilaçlar

GABA bazal ganglionlardaki en önemli nörotransmitterlerden biridir. Presinaptik GABA-B agonisti olan Baklofen merkezi sinir sisteminde motor nöronların ve internmöronların eksitabilitesinin azaltmaktadır. Hem oral hem de intratekal kullanımı mevcuttur. İdiyopatik jeneralize distonide yüksek doz kullanımının çocuk ve adelosanlarda %30 iyileşme sağladığına dair yayınlar mevcuttur.

Dopamin baskılayıcı ilaçlar

Tetrabenazin monoaminerjik deplesyon ve dopamin antagonist etkileri olan bir ilaçtır. Küçük çalışmalarda distoni gibi hiperkinetik hareket bozukluklarında etkili olabileceği gösterilmiştir. Başlangıç dozu ilk hafta 12.5mg/gün şeklindedir, haftalık 12.5 mg doz

arttırımı ile 75-150 mg ‘a dek çıkılabilir. Tetrabenazinin belli başlı yan etkileri; sedasyon, parkinsonizm, depresyon,akatizi, sinirlilik ve uykusuzluktur. Özellikle depresyon konusunda hastalar ve yakınları uyarılmalı, süisid riski açısından sıkı takip edilmeleri gereklidir. Tetrabenazin ile tardif diskinezi tanımlanmamıştır, bunun nedeni olasılıkla etki ettiği bölgenin presinaptik terminaller olması ve postsinaptik reseptör blokajı yapmaması olabilir.

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

Antiepileptikler

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

BOTULİNUM TOKSİN

BoNT, servikal distoni, blefarospazm, oromandibüler distoni,larengeal distoni, yazıcı krampı ve diğer mesleki fokal distonilerde ilk seçenek olarak kullanılmaktadır. BoNT, Clostridyum botulinum tarafından üretilen potent bir nörotoksindir. Nöromusküler bileşkede asetilkolin salınımını engelleyerek, bölgesel kas güçsüzlüğüne sebep olarak etkir. Servikal distoni ve blefarospazmda %50-85 etkili olduğu çalışmalarda gösterilmiştir.

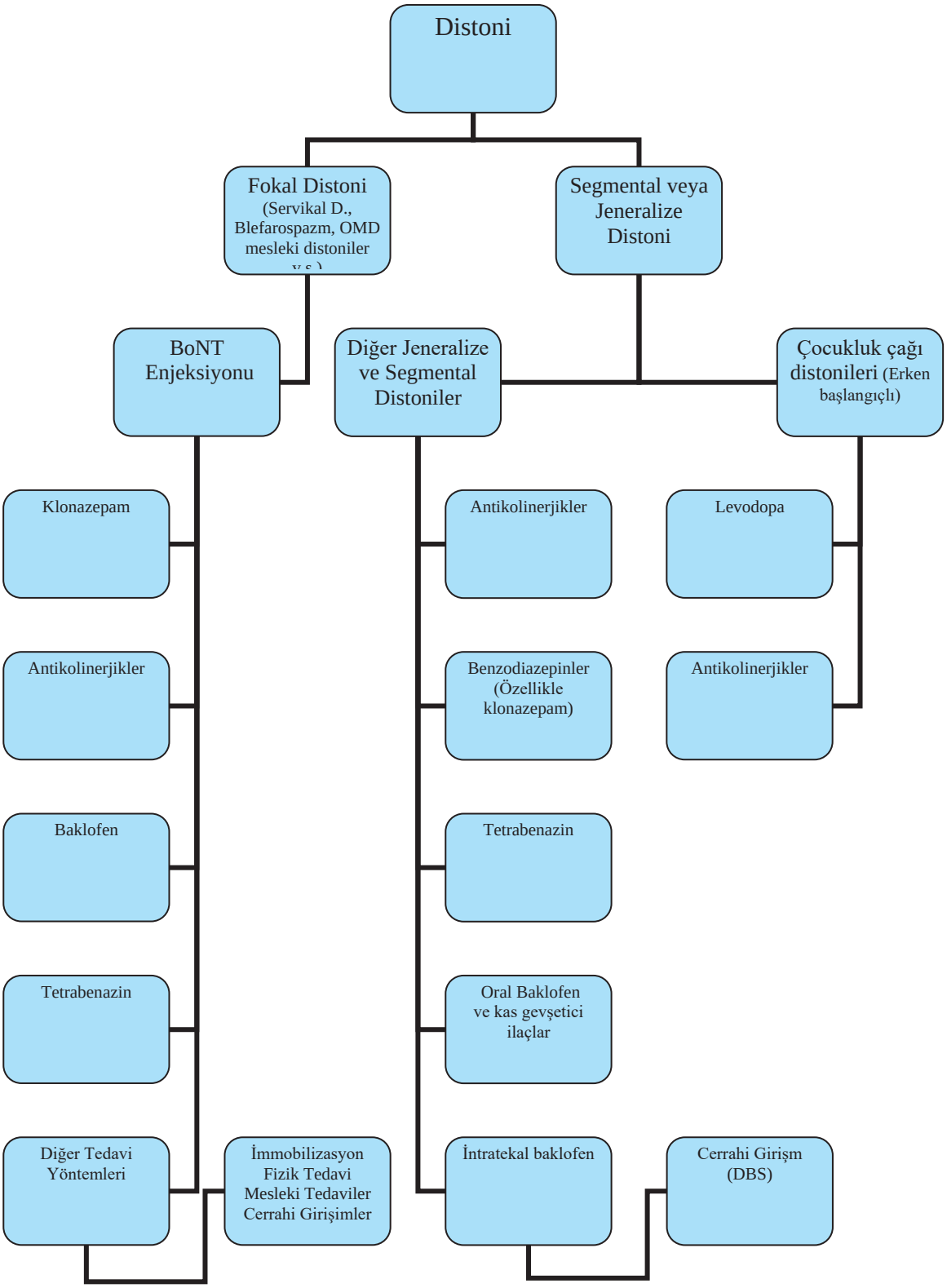
Yapılan enjeksiyondan yüksek verim alabilmek, etkilenen kasların sayı ve büyüklüğü ve doğru hedefe doğru dozda (gerekirse elektromyografi ya da ultrasound eşiliğinde)

uygulama ile doğrudan ilişkilidir. Tedavinin etkili olduğu kasın tonusunun azalması, istemsiz kasılmanın kaybolması hastanın normal görünüm ve fonksiyonunu kazanmasına bağlıdır. (Otonomik endikasyonlarda sekresyonun azalması ya da normale dönmesi ölçüttür). enjeksiyonların öncesi ve sonrasında hastalıkla ilgili skalalar ve gereklilik halinde video görüntülemelerinin çekilmesi (servikal distoni) objektif tedavi yanıtının değerlendirilmesi için önemlidir.

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

Hamileler ve emziren kadınlarda kullanımı ile ilgili uyeterli veri olmadığıından kullanımı önerilmemektedir.

BoNT 2 tiptir. A ve B tiplerinden sadece BoNT A ülkemizde mevcuttur. Genellikle etkisi 3-6 ay arasında sürmektedir.


Distoni
Fokal Distoni (Servikal D., Blefarospazm, OMD mesleki distoniler v.s.)
Segmental veya Jeneralize Distoni
BoNT Enjeksiyonu
Diğer Jeneralize ve Segmental Distoniler
Çocukluk çağı distonileri (Erken başlangıçlı)
Klonazepam
Antikolinerjikler
Baklofen
Tetrabenazin
Diğer Tedavi Yöntemleri
İmmobilizasyon Fizik Tedavi Mesleki Tedaviler Cerrahi Girişimler
Antikolinerjikler
Benzodiazepinler (Özellikle klonazepam)
Tetrabenazin
Oral Baklofen ve kas gevşetici ilaçlar
İntratekal baklofen
Cerrahi Girişm (DBS)
Levodopa
Antikolinerjikler

KORE İLE GELEN HASTADA YAKLAŞIM VE TEDAVİ İLKELERİ

Dr. Esen Saka Topçuoğlu

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD

Dr. Beril Dönmez Çolakoğlu

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD

Tanım ve sınıflama

Kore, sterotipik ya da ritmik özellik taşımayan, rastgele, dans eder ya da akar tarzda tanımlanabilen istemsiz hareketlerdir. Eğer bu istemsiz hareketler bükücü özellik de taşırsa koreatetoz; ekstremitelerin daha proksimal bölgesini tutar ve yüksek genlikte ise ballizm olarak adlandırılır. Yalnızca kore ile giden ya da korenin diğer hareket bozukluklarına eşlik ettiği çok sayıda hastalık vardır. Yine bu hastalıkların bir kısmı diğer nörolojik sistemleri tutabilir ya da sinir sistemi dışında başka sistemleri etkileyebilir. Tanı ve ayırıcı tanıda bu özellikler önem taşır.

Kore ile gelen bir hastada yaklaşım ve prognoz açısından etiyolojik sınıflama değerlidir. Koreler herediter ya da edinilen olarak öncelikle iki ana kategoride incelenir. Edinilen nedenler, otoimmün/immünolojik, yapısal nedenler, ilaca bağlı, enfeksiyon ve sistemik hastalıklara bağlı olarak tekrar sınıflandırılırlar (Tablo 1).

Klinik

Herediter Koreler:

Herediter koreler genelde yavaş başlangıçlı ve progresif hastalıklardır. Huntington hastalığı (HH) en sık görülen herediter kore nedenidir. Otozomal dominant geçişlidir ve prevalansı 100.000 kişide 4-10'dur. HH'nin ortalama

Tablo 1: Korede etiyolojik sınıflandırma

Herediter koreler	Edinilen Koreler
• **Huntington Hastalığı** • **Nöroakantositoz, Mcleod sendromu** • **Dentatorubro-pallidoluysian atrofi (DRPLA)** • **Benign herediter kore** • **SCA 1,2 ve 17** • **Mitokondriyal bozukluklar** • **HDL1 (huntington's disease-like 1), HDL2, HDL3** • **Wilson hastalığı** • **Friedreich ataksisi** • **Ataksi telenjiektazi** • **Lizozomal depo hastalıkları, aminoasit bozuklukları** • **NBIA (Beyin demir birikimi ile giden nörodejenerasyon): Örn; Nöroferritinopati**	**Otoimmün/İmmünolojik** • Sydenham koresi • Paraneoplastik otoimmün • Paraneoplastik olmayan otoimmün kore • Sistemik lupus eritamotozus • Primer antifosfosfolipid antikor sendromu **Yapısal nedenler** • Serebrovasküler hastalıklar (enfarkt, hemoraji) • Tümörler • Arteriovenöz malformasyon • Multipl skleroz **Enfeksiyöz Nedenler** **İlaca bağlı** • Dopaminerjik tedavilere bağlı diskinezi • Dopamin antogonistine bağlı tardiv diskinezi • Antikonvülzan ilaçlar: fenitoin, karabamezapin, valproat, gabapentin, levetirasetam • SSS stimülanları, • Benzodiazepinler, lityum, antihistaminler, aminofilin, baklofen, östrojen **Sistemik hastalıklarla ilişkili** • Hormonal bozukluklar: ya da değişiklikler hipertiroidizm, hipoparatiroidizm, gebelik, oral kontroseptif kullanımı • Metabolik bozukluklar: hiperglisemi, hipoglisemi, hiper-hiponatremi, hipokalsemi, hipomagnezemi, Vitamin B1, B12 eksikliği, hepatik ensefalopati, hepatoserebral dejenerasyon, böbrek hastalıkları • Toksinler

başlangıç yaşı 30-55'dir; ortalama seyri 15-20 yıldır. HH motor, kognitif ve psikiyatrik bulguların herhangi biri ile başlayabilir. Hastalığın tipik motor bulgusu koredir. Hastalığın erken dönemindeki bulgular hiperrefleksi; yürürken ya da stresle parmakların, ellerin kıpır kıpır olması, sakkadların ya da sakkadlara başlangıcın yavaş olması, yeni uyarıya bakamamazlık şeklindedir. Hastalık ilerledikçe motor impersistans (dil çıkartma ya da göz kapatmayı sürdürememe), göz hareketlerinin (hem yavaş izleme hem de sakkadlar) bozulması eklenir. Başlangıçta ekstremite distalinde ve küçük fasiyal kaslarda gözlenen kore zamanla proksimal ve aksiyal kaslara da yayılır, yürümeyi ve dengeyi bozar hale gelir. Distoni, parkinsonizm ve bradikinezi hastalığa değişken derecelerde eşlik edebilir. Yürümenin bozulması, postural reflekslerin bozulması, düşmeler, dizartri, disfaji, geç dönemde görülebilen bulgulardır. Kognitif profilde, yürütücü işlev bozuklukları, planlama bozuklukları, apati, impulsif davranışlar hakim özelliklerdir. Depresyon, anksiyete, obsesif-kompulsif semptomlar, psikoz ve intihar girişimleri hastalıkta sıktır.

Diğer herediter koreler HH'na göre oldukça nadirdir. HH benzeri sendromlar (HDL)-1,2,3, otozomal dominant genetik geçiş ve HH'ye çok benzer bir fenotip gösterir. Dentatorubral-pallidoluysian atrofi, Japonyada en sık herediter kore nedenidir ancak Avrupa ve kuzey Amerika'da nadir görülür. Klinikte, ataksi, kognitif bozukluk, kore yanı sıra myoklonik epilepsinin varlığı ile tanınabilir. SCA17de tipik HH fenotipi gösterebilir. Özellikle Avrupa popülasyonunda kognitif yıkım, nöropsikiyatrik semptomlar ve kore semptomları ile HH'in en sık görülen fenokopi sendromu olduğu öne sürülmektedir.

Kore-akantositoz ve McLeod sendromu, kore ve diğer hiperkinetik hareket bozuklukları ve akantositlerle giden sendromlardır. Kore-akantositoz, otozomal resesif geçişli, progresif bir hastalıktır. Ortalama başlangıç yaşı 35'dir.

Hastanın kliniğinde hareket bozukluğu, davranış değişiklikleri, kognitif bozukluklar belirgindir. Anksiyete, depresyon, obsesif-kompulsif bozukluk, emosyonel labilite gözlenebilir. Kognitif bozukluk, frontal-subkortikal döngü bozukluğu ile ilişkilidir. Myopati, aksonal nöropati, nörolojik muayenede arefleksi sık görülür; epileptik nöbetler %50 sıklıkla kliniğe eşlik eder. Kore-akantositozda görülen hareket bozuklukları, kore, distoni, tik, daha ileri evrede ise parkinsonizmdir. Hastalığa özgü tipik özellikler, orafasiyal diskinezi, distonik dil protrüzyonu, dudak-dil ısırma şeklinde self-mutilasyon davranışlarıdır. Larinksin etkilenmesi ile istemsiz vokalizasyonlar görülür. McLeod sendromu, kore-akontositoza benzerdir ancak bazı farklılıklar gösterir. X- bağlı resesif geçiş gösterir ve erkeklerde görülür; ancak nadir heterozigot kadın taşıyıcılar da vardır. Kore, kognitif bozukluk, psikiyatrik semptomlarla giden bu yavaş progresif hastalıkta başlangıç yaşı daha geçtir (ort. 50 y). Hiperkinetik hareketler daha az belirgindir ve orafasiyal diskineziler nadirdir. Aksonal periferik nöropati çok sık görülür. Kardiyak tutulum sıktır. Hepatosplenomegali, hemolitik anemi görülebilir.

Beyin demir birikimi ve Nörodejenerasyon (NBIA: demir metabolizmasındaki farklı genetik bozukluklar sonucu beyinde demir birikimi ve bu bölgede nöron kaybı ile giden hastalık grubu) hastalıklarından nöroferritinopati ve aseruloplazminemi de herediter kore nedenidir. Nöroferritinopati, otozomal dominant geçiş gösterir. Hastalık bulgularının ortalama başlangıç yaşı 40'dır. Hareket bozukluğu, daha silik olarak kognitif, davranış ya da psikiyatrik bozukluklar kliniği oluşturur. Motor bulgular başlangıçta ve seyir boyunca asimetriktir. Olguların %50'si kore, %43'ü fokal alt ekstremite distonisi, %7'si parkinsonizm ile kendini gösterir. Aseruloplazminemi, otozomal resesif geçiş gösteren oldukça nadir bir hastalıktır. Hastalığın ortalama başlangıç yaşı 51'dir. Klasik klinik triadını

diyabet, nörolojik bozukluk ve retinal dejenerasyon oluşturur. Nörolojik olarak en sık kognitif bozukluk, kraniofasiyal diskinezi, ve serebellar ataksi görülür. Kore ve parkinsonizm dahil diğer hareket bozuklukları da görülebilir.

Benign Herediter Kore, diğer herediter korelerden farklı olarak ilerleyici bir hastalık değildir. Erken bebeklik, geç çocukluk ve adölesan dönem şeklinde üç farklı başlangıç yaşı vardır. Çocuklarda yürümede gecikme, sık düşme, beceriksizlik gibi hafif motor gelişim geriliği görülür. Korenin yayılımı tüm vücudu etkileyebilir. Frekans ve şiddeti aynı aile bireylerinde bile değişkenlik gösterir: bulgular çok silik olabilir, bazı kişilerde ise günlük yaşamı etkileyecek şiddette kore gözlenebilir. Kore stres ve heyecan ile artar, uyku ile kaybolur. Adölesan ya da erişkin dönemde koreik hareketler stabilize olur ya da düzelir, ilerlemez. Hastalıkla ilişkili olan TITF-1 geni akciğer, tiroid, ve bazal ganglionların organogenezi ve nöronal migrasyonundan sorumludur ve genin delesyonunun büyüklüğüne göre genişlemiş fenotipte hipotiroidi ve pulmoner anormallikler de görülebilir.

Edinilmiş Koreler:

Edinilmiş koreler daha çok akut, subakut başlangıç özellikleri gösterirler. En eski ve en çok bilinen buna karşın mekanizması halen çok iyi aydınlatılmamış olan edinilmiş kore nedeni Sydenham koresidir. Grup Aβ hemolitik stretokok enfeksiyonunun gecikmiş komplikasyonlarındandır ve akut romatizmal ateş hastalığının majör tanı kriterlerindendir. Hastalık genellikle 5-15 yaşlarında kız çocuklarında görülür. Hızlı ve ince jeneralize kore istirahat ya da aktivite ile görülebilir; uykuda kaybolur. Emosyonel labilite, obsesif kompulsif bulgular, dikkat eksikliği ve hiperaktivite, psikoz koreye eşlik edebilir. Daha az sayıda olguda ağır hipotoni ortaya çıkabilir. Genelde kendini sınırlayan bir hastalık

olup, 5-16 haftada kendiliğinden iyileşir. Semptomatik tedavi ağır olgularda gerekir ancak oldukça hafif olgularda semptomatik tedavi gerekmeyebilir. %20 olguda relaps görülür. Sydenham koreli olgularda gebelikte (kore gravidarum) ve hormonal tedavi sırasında kore gelişebildiği bilinmektedir.

Sistemik lupus eritamatozusda kore yaklaşık %2 olguda görülür. Genellikle jeneralize olup, hastalığın erken dönemlerinde görülmektedir. Primer antifosfolipid antikor sendromunda da kore görülebilir.

Bu hastalıklar dışında Tablo 2'de gösterilen farklı antikorlarla ilişkili paraneoplastik ya da paraneoplastik olmayan idiyopatik otoimmün kore sendromları tanımlanmıştır. Bu sendromlar daha çok orta-ileri erişkin yaşta subakut başlangıç gösterip, fluktuasyonlar ve spontan remisyonlarla seyredebilir. Başka otoimmün hastalık öyküsünün varlığı ortalama %40 kadardır. Kore jeneralize ya da fokal olabilir; dağılımı özellik taşımamaktadır. Paraneoplastik olgularda saptanan neoplazmlar, küçük hücreli ya da küçük hücreli olmayan akciğer kanseri, Hodgkin lenfoma, non-Hodgkin lenfoma, KML, kolorektal adenokarsinom, prostat adenokarsinom, tonsiller yassı hücreli kanser, mesane, meme, pankreas ve gastrik kanserdir. Paraneoplastik olgulara periferik nöropati, idiopatik olgularda ise kognitif ve davranış bozuklukları sıklıkla eşlik eder.

Vasküler Kore: İleri yaşta, akut ya ada subakut başlangıçlı, fokal veya hemikore/hemiballismus şeklinde ortaya çıkan, ailevi özelliği olmayan korelerde vasküler nedenler akla gelmelidir. Ballizm ve kore bazal ganglion enfarktı ile ilişkili en sık görülen hareket bozukluğudur. Hemikore ve hemiballizm en sık subtalamik nükleus, kaudat nukleus ve putamen lezyonları sonrası ortaya çıkar. Deneysel hayvan modellerinde korenin subtalamik nükleus inaktivasyonu ve buna bağlı olarak bazal ganglion outputunun azalması sonucunda geliştiği gösterilmiştir. Yaklaşık % 80 olguda kore ya da ballismus

stroktan kısa süre sonra ortaya çıkar.

Kore ilaca bağlı akut olarak ya da uzun süreli ilaç kullanımı sonrası gelişebilir. İlaca bağlı kore en sık levodopa kullanan Parkinson hastalarında görülür ve diskinezi olarak adlandırılır. Dopamin antagonistleri ise kullanım süresi, doza ve kullanılan ajana bağlı olarak tardiv diskineziye yol açabilir. Tardiv diskinezide koreik hareketler daha çok ağız ve dili etkiler ve sterotipik özellik gösterir. En çok haloperidol gibi D2 dopamin reseptörlerini güçlü bloke eden tipik nöroleptik ajanların kullanımı ile yaşlı, kadın hastaları etkiler.

Diabetik nonketotik hiperglisemili hastalarda, özellikle yaşlı bayanlarda, hemikore ortaya çıkabilir. Bu olgularda nadiren kore bilateral de olabilir. T1 ağırlıklı kranyal MRG görüntülemelerinde kontrlateral putamende hiperintensite saptanır. Bu görüntünün enflamasyon ve ödeme bağlı olarak bozulmuş kan beyin bariyeri ya da iskemiye bağlı olduğu düşünülmektedir. Kore genellikle kan şekerinin düzenlenmesi ile geri dönüşümlüdür ancak bazen uzun sürebilir ve medikal tedavi gerektirir.

Etiyoloji/Patofizyoloji

Kore, kortiko-striato-talamo-kortikal devrelerde direk yol ve indirek yol aktivitesinin, direk yol lehine bozulması ile ortaya çıkmaktadır. Bazal ganglion devrelerinde ortaya çıkan bu fonksiyonel değişikliğin altında yatan mekanizma kore ile giden hastalığa göre değişmektedir. Örneğin otoimmün korelerde immünolojik mekanizmalar yer almaktadır. Sydenham koresinin, grup Aβ hemolitik stretokok enfeksiyonu sonrasında, muhtemelen streptokok antijenlerine karşı gelişen antikorların kaudat çekirdek ve subtalamik çekirdeğe karşı da aktive olması ile geliştiği düşünülmektedir.

Herediter koreler, aynı zamanda genetik hastalıklardır. HH, otozomal

dominant, yüksek penetranslı geçiş gösterir. Hastalıkta genetik bozukluk Huntingtin proteinini kodlayan IT15 genindeki poliglutamin kodlayan CAG tekrarındaki anormal artıştır. Normal bireylerde 9-34 olan CAG sayısının 39'un üzerinde olması halinde, o bireyde HH görülmesi %100 beklenir. Mutant huntingtin proteinin, özellikle ve öncelikle bazal ganglionlarda ve indirek yol orta büyüklükte dikensi çıkıntılı nöron çekirdek ve nörofilinde patolojik olarak birikerek nörojenerasyona neden olduğu ortaya konulmuştur. Diğer bazı herediter kore hastalıkları ile ilişkili genetik bozukluklar Tablo 2'de özetlenmiştir. Her birinde farklı, ancak kimi zaman paylaşılan mekanizmalar bazal ganglionlarda dejenerasyona neden olmaktadır. Örneğin nöroferritinopatide, FTL gen mutasyonuna bağlı olarak FTL terminal bölgesinin uzaması ve ferritin moleküllerinin oluşturduğu ve Fe'in geçtiği por yapısının bozularak, Fe ve ferritinin anormal agregasyonlarına yol açtığı ve oksidatif hasara yol açtığı düşünülmektedir.

Tanı-Ayırıcı Tanı ve Tanısal Testler

Kore ile gelen hastada, hastalığın başlangıç şekli, başlangıç yaşı, eşlik eden bulgular, aile öyküsü, ilaç öyküsü, eşlikçi diğer hastalıkların öyküsü ve klinik sunum özellikleri hastalığın tedavi edilebilir, edinilmiş bir hastalık mı yoksa kronik, herediter bir hastalık mı olduğunu anlamamıza yardımcı olur. Edinilmiş kore düşünüldüğünde tam kan sayımı, kan biyokimyası, tiroid fonksiyon testleri, gerektiğinde diğer endokrinolojik testler, eritrosit sedimantasyon hızı, CRP, BOS incelemesi, IgG indeks artışı gibi inflamatuvar özeliklerin olup olmadığı, kan ve BOS'da otoimmün antikorların varlığı (Tablo 2'de özetlenmiştir), ve kontrastlı beyin MRG incelemesi ile otoimmün hastalıklar,

enfeksiyonlar ve vasküler nedenler (kaudat ve subtalamik çekirdeğin enfakt ve hematomu) ön tanıya göre araştırılmalıdır.

Aile öyküsü, genetik geçiş özelliği ve kliniği ile herediter kore düşünülen hastalarda kesin tanı genetik analiz ile konulur. En sık görülen herediter kore olması nedeniyle öncelikle HH'nın araştırılması önerilir. HH'nda in vivo kesin tanı genetik incelemede huntingtin geninde (IT15 geni) CAG tekrar artışının saptanması ile konulur. Beyin MR, kaudat nükleus atrofisini göstererek tanıyı destekleyebilir. Genetik analizin negatif olduğu durumlarda diğer herediter kore nedenleri ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Hastanın orijini, klinik özellikleri ve diğer laboratuvar bulguları ile öncelikli düşünülecek hastalıklar ilk olarak taranmalıdır. Özellikle Wilson hastalığının sık kore nedeni olmasa da tanınması, hastalığın tedavi edilebilme ve etkilenmemiş kardeşlerin tanınabilmesi nedeniyle çok önemlidir. Wilson hastalığı şüphelenildiğinde kan seruloplazmin seviyesinde düşüklüğün yanı sıra 24 saatlik idrarda atılan bakır miktarında artış olup olmadığı, korneada Kayser Fleischer halkasının araştırılması gereklidir. Aseruloplazminemide seruloplazmin yoktur ve ferritin seviyesi yüksektir. Nöroferritinopatide ise demir eksikliği olmaksızın serum ferritin seviyesi yüksektir. Kreatinin kinaz yüksekliği, elektronöromyografide aksonal nöropatinin varlığı, MR'da kaudat atrofinin görülmesi ve en önemlisi periferik yaymada akantositlerin görülmesi nöroakantositoz hastalığını düşündürür. Bu hastalıkların tanısı genetik analiz ile de mümkündür.

Tedavi

Koreye neden olan hastalıkların tedavisi hastalık patogenezine yönelik ve semptomlara yönelik (semptomatik) olma üzere iki alt başlıkta değerlendirilir.

Hastalık patogenezine yönelik veya hastalığa özgü yaklaşım:

HH tedavisinde hastalığın ilerlemesini önlemeye yönelik tedavi denemeleri vardır ancak hiçbiri henüz yeterli yarar gösterememiş ve klinik kullanıma sunulamamıştır. Demir birikimi ile giden dejeneratif hastalıkların (nöroferritinopati ve aseruloplazminemi) tedavisinde demirin uzaklaştırılması amacı ile veneseksiyon, oral ya da IV demir şelasyonu, taze dolmuş plazma, çinko sülfat ve oral antioksidan tedaviler denenmektedir.

Otoimmün kore tedavisinde, paraneoplastik olgularda tümörün en iyi şekilde tedavisi ve immünolojik tedavi, idiopatik otoimmun korelerde ise immünolojik tedavi uygulanır. Farklı tedavi seçenekleri olmasına rağmen; önerilen tedavilerden biri 3-5 gün boyunca, günlük 1 gr. metilprednizolon ve takiben 5 hafta boyunca haftada bir gün 1 gr metilprednizolon uygulanmasıdır. Alternatif tedavi, 0.4 gr/kg/gün IVIG'in 3 gün boyunca verilmesi ve takiben 5 hafta boyunca haftada bir gün 0.4 gr/kg IVIG tedavisi ya da gün aşırı uygulanacak 5-7 kez plazmaferez uygulanmasıdır. Progresif olgularda siklofosfamid tedavide kullanılmaktadır. Sydenham koresinde immün tedavi ancak ağır olgularda önerilmektedir. İstirahat ve 2x500 mg penisilin ile 10 günlük tedavi anektodal de olsa klinikte sık kullanılmaktadır. Bu hastalarda 21 yaşına kadar antibiyotik profilaksisinin yapılması unutulmamalıdır.

İlaca bağlı korelerde, etken ilaç kesilir ya da daha az yan etki oluşturan ilaçla değiştirilir. Gerekli görüldüğünde semptomatik tedavi uygulanır.

Semptomatik kore tedavisi:

Korede semptomatik tedavi endikasyonları tanımlanmıştır. Kore, kişinin fonksiyonel kapasitesini azaltıyor, kilo kaybına neden oluyor, düşme riski oluşturuyor, fiziksel travmaya yol açıyor, uyku bozukluğuna neden oluyor ya da

sosyal stigma oluşturuyorsa tedavi edilmelidir. Koreik hiperkinetik bozuklukların semptomatik tedavisinde tetrabenazin, atipik antipsikotikler, amantadin tercih edilen ajanlardır. Haloperidol gibi klasik nöroleptikler tardif diskinezi/distoni riski ve diğer yan etki özellikleri nedeniyle tedavide tercih edilmezler. HH'nda kore tedavisinde AAN 2012 kılavuzu, B seviyesinde kanıt ile tetrabenazini çok etkin, riluzolü orta derecede etkin, amantadini ise etkinlik oranı belli değil olarak tanımlamıştır.

Tetrabenazin, günümüzde FDA tarafından kore tedavisinde onay almış tek ajandır. Dopamin ve santral aminleri tüketerek etki eder. Önerilen başlangıç dozu 1-2x12.5 mg'dır. 1-4 haftalık aralıklarla doz artırılarak etkin doza çıkılır. Klinik pratikte çok daha yüksek dozlara çıkılan vakalar olmasına rağmen AAN HH kore tedavi kılavuzu tetrabenazini 100 mg/gün dozun üzerinde önermemektedir. Depresyon (ve intihar riski) ve parkinsonizm en önemli iki yan etkisidir ve tedaviye başlamadan önce ve tedavi sırasında bu yan etkiler açısından yakın takip önerilir. Ayrıca uykululuk sık görülen, Q-T uzaması ve malign nöroleptik sendrom nadir ancak ciddi yan etkilerindendir.

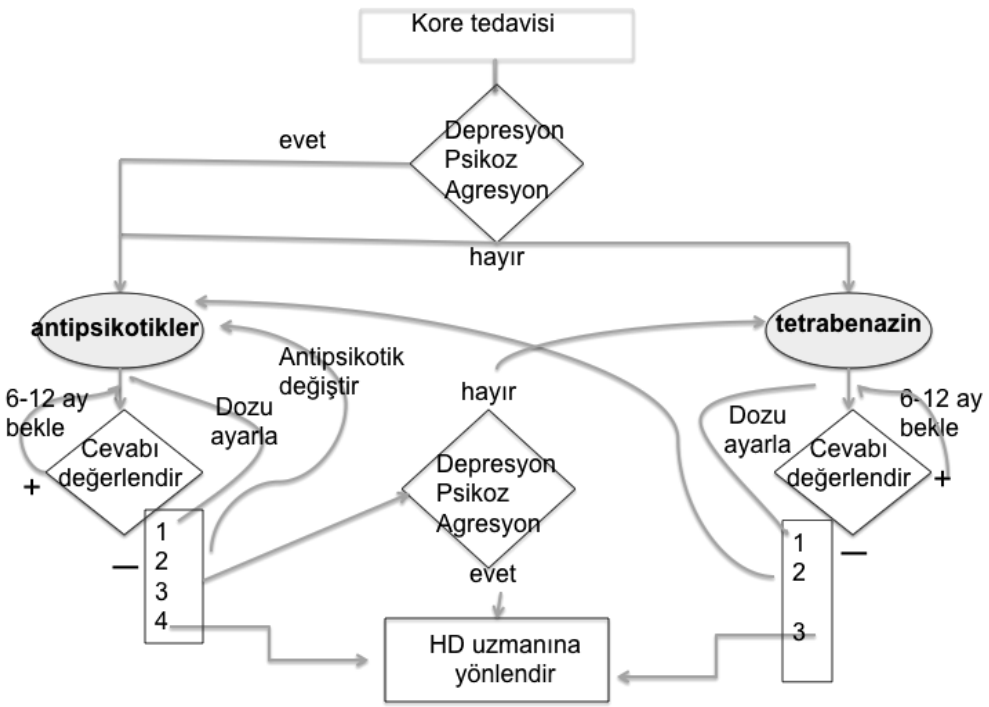
Amantadin, 300 mg/gün dozunda kore tedavisinde etkilidir. Halüsinasyon, konfüzyon, kognitif yan etkiler, diare, bulantı, uykululuk yan etkileridir. Riluzolün kore tedavisinde kullanılan dozu 200 mg/gündür. Tedavi sırasında karaciğer enzimlerinin takibi gereklidir.

Güncel yaklaşımlarda atipik nöroleptikler de oldukça sık kullanılmakta ve uzman görüşü olarak önerilmektedir. Bu ajanlar, özellikle psikoz, halüsinasyon, agresyon, ajitasyon, uyku sorunu, ağır depresyon gibi psikiyatrik bulguların eşlik ettiği ya da kilo kaybının olduğu hastalarda tercih nedeni olmaktadır. Olanzapin ve risperidon bu amaçlarla en sık kullanılan ajanlardır. Olanzapin için önerilen başlangıç dozu 2.5-5 mg/gün ve maksimum doz 20 mg/gündür. Risperidon için başlangıç dozu 0.5-1 mg/gün, önerilen maksimum doz< 6 mg/gündür.

Biz kendi pratiğimizde tüm ilaçları düşük dozlarda başlayıp, yavaş artırarak semptomları kontrol altına alacak etkin dozlara çıkıyoruz. Aşağıda gösterilen Huntington Hastalığında Kore Tedavi Yaklaşımı Algoritması (şekil), HH ve tedavide ayrıcalık gösteren sendromlar dışındaki diğer korelerde uygulanabilecek tedavi stratejisini özetlemektedir.

Sydenham koresinde semptomatik tedavi yaklaşımı farklılık göstermektedir. Valproik asit (20-25 mg/kg/gün) ya da karbamezapin (15 mg/kg/gün) en çok önerilen ajanlardır.

Şekil: Kore tedavisinde yaklaşım algoritması



+: korede azalma var / istenilen cevap var

-: korede azalma yok / istenilen cevap yok

(Reilmann, Mov Disord 2013'den değiştirilerek kullanılmıştır).

Tablo 2: Korede Tanısal Testler

	Genetik çalışma	Beyin MR	Diğer tanısal testler
Huntington Hastalığı	IT15 geninde CAG tekrar artışı (39 üzeri)	Kaudat atrofi	
Kore akantositoz	VPS13A gen mutasyonu	Kaudat atrofi	Periferik yaymada akantosit saptanması CK yüksekliği EMG'de aksonal nöropati
Dentatorubralpallidoluysian atrofi	Atrophin-1 geninde CAG tekrar artışı (>53)	Serebellum, ortabeyin tegmentum ve serebral atrofi	Henüz yok
Benign herediter kore	TITF-1 gen mutasyonu		
Wilson Hastalığı	ATP7B gen mutasyonu	T2 ağırlıklı görüntülerde bazal ganglionlarda sinyal artışı, 'panda yüzü görünümü' olabilir	24 saatlik idrar Cu atılımı yüksek, kan seruloplazmin düzeyi düşük Korneada Kayser Fleischer halkası varlığı

Sydenham koresi	_	Bazı olgularda Kaudat ve putamende hiperintensite	Ekokardiografi ile romatizmal kapak tutulumu araştırılmalı ASO ve antiDNAse + (her zaman görülemeyebiliyor) 1/3 olguda anti-D2 reseptör antikoru+
Pareneoplastik otoimmün-kore	-	Tanısal özellik taşımıyor	BOS protein ve hücre analizi PET-CT/PET-MR ile tümor taraması (ya da yapılamayan olgularda ultrasonografi, BT ve MR kullanılarak sistemik neoplaz araştırılması, Paraneoplastik antikorlar: CRMP-5 IgG, ANNA-1, ANNA-2, amphiphysin-IgG, GAD65, VGCC (P/Q tip), VGCC (N) tip ve striational antikorlar görülebilir
İdyopatik otoimmün koreler		Tanısal özellik taşımıyor	GAD65, VGCC (N) tip, striational, VGKC (CASPR-2), anti-D2 reseptör antikorları pozitif olabilir

MYOKLONUS İLE GELEN HASTADA YAKLAŞIM VE TEDAVİ İLKELERİ

Prof.Dr.Serhat Özkan,

Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD

Prof.Dr. Sibel Altınayar

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD

Tanım:

- Kaslarda ani kasılma ya da gevşeme sonucu oluşan kısa süreli, şok benzeri, istemsiz sıçrama hareketleridir. Kaslarda kısa süreli kasılma (<100 msn)ile pozitif myokloni olabileceği gibi (daha sık), kasılmakta olan kasın aktivitesinin ani, kısa süreli (<500 ms) durması şeklinde negatif myoklonus da oluşabilir.
- Pozitif myoklonus, bazen tek, bazen de bir grup agonist veya antagonist kasın kasılması ile oluşur.
- Negatif myoklonus, gövde ve alt ekstremitelerde oluşursa ani düşme ataklarına neden olabilir.
- Aynı hastada, aynı hastalık sürecinde hem pozitif, hem de negatif myokloni görülebilir.

➢ **Klinik özellikler ve Sınıflama:**

➢ Beş farklı şekilde sınıflanabilir:

1) Dağılıma göre;
   a) Fokal
   b) Multifokal
   c) Jeneralize
2) Provoke olmasına göre;
   a) Spontan
   b) Refleks
3) Anatomik kaynağına göre;
   a) Kortikal
   b) Kortikal-subkortikal
   c) Subkortikal segmental olmayan
   d) Segmental
   e) Periferik
4) Oluştuğu andaki aktiviteye göre;
   a) İstirahat
   b) Postural
   c) Aksiyon
5) Etiyolojiye göre
   a) Fizyolojik
   b) Esansiyel
   c) Epileptik
   d) Semptomatik
   e) Psikojen

Anatomik Kaynağına Göre Sınıflama:

➢ En çok kullanılan ve ayırıcı tanı için en yararlı olanıdır.

a) KortikalMyokloni

- En sık görülen multifokal myokloni şeklidir.
- Sensorimotor korteksten kaynaklanan deşarjlar kortikospinal trakt boyunca kasa ulaşıncaya kadar belli bir süre geçtikten sonra myoklonik atımlara neden olur.
- En çok yüz ve üst ekstremite distallerini etkiler.
- Genellikle fokaldir. Ancak multifokal, bilateral ya da jeneralize olabilir (Transkallozal yayılım).
- Tipik olarak istemli hareketler sırasında oluşur, konuşma ve yürüyüşü etkileyebilir. Duyusal stimulasyon ile (refleks

myoklonus), kas aktivasyonu ile (aksiyon myoklonus) ya da istirahatte de oluşabilir.

- Fotik, dokunma ve nadiren sesli uyarıya duyarlıdır.
- Pozitif ve negatif myokloni birlikte bulunabilir.
- Sensorimotor korteksi etkileyen fokal bir lezyona (vasküler, gliotik, neoplastik, inflamatuvar, vb.) işaret edebilir.
- Tutulan kaslarda elektromiyografik olarak kaydedilen deşarjlar 30 msn. ve daha kısadır. Kas sıçramaları senkrondur ve deşarjlar birbirine benzemektedir.

  Örnek: Posthipoksik myokloni (Lance-Adams sendromu), progresif myoklonik epilepsiler (PME'ler), progresif myoklonik ataksiler (PMA'ler) ve nörodejeneratif hastalıklar.
- EEG anormalliği ile senkron olduğu zaman *epileptik myokloni* olarak adlandırılır. EMG burst süresi 10-50 ms.'dir ve refleks paterne uyar.
- Nonepileptik myoklonus: EMG burst süresi 50-300 ms. arasıdır. EMG örneği ballistik veya tonik olabilir. Senkron veya asenkron antagonist aktivite vardır. EEG karşılığı yoktur. SEP'de dev potansiyeller elde edilebilir.
- Negatif myoklonide ise, EMG de antagonist kaslarda senkron sessiz evreler kaydedilir.

b) Kortikal-Subkortikal Myokloni:

- Primer Jeneralize Epilepsiler (Örn:juvenil myoklonik epilepsi) için tipik mekanizmadır.
- Genellikle jeneralize ve bisenkron myoklonik jerkler vardır. Fakat fokal, multifokal yayılım da görülebilir.

c) Subkortikal Segmental Olmayan Myokloni:

- Beyin sapı kaynaklı; irkilme yanıtı, hiperpleksi ve retiküler refleks myokloniler tipik örneklerdir. Myoklonik distoni ve ilaçlara bağlı myokloni de bu gruptadır.
- İşitsel uyarana hassasiyet ve jeneralize jerkler tipik bulgudur.
- Fizyolojik irkilme yanıtı, beklenmeyen ani uyarana karşı vücudun defansif postür alması; patolojik irkilme refleksi (hiperpleksi) ise, bu uyarana habituasyon olmaksızın abartılı yanıtın devamlı olmasıdır. Myoklonik yanıt tipik olarak strenokleidomastoid kaslardan başlayarak sırasıyla yüz, gövde ve ekstremitelere yayılır (beyin sapından yukarı ve aşağı doğru yayılım). Tipik olarak üst gövde ve kafa (yüz) bölgesine uyaranlarla oluşur.
- Hiperpleksi ailesel, idiopatik, postansefalitik, vasküler ya da multipl skleroza bağlı oluşabilir.
- Retiküler myoklonus, refleks olabildiği gibi spontan da oluşan jeneralize myoklonilerle karakterizedir. Tipik olarak ekstremite distallerinden uyarım ile refleks olarak oluşur. Posthipoksik, post-ansefalitik ya da üremiye bağlı oluşabilir.
- Elektromiyografik olarak kaydedilen deşarjlar yine kısa süreli 10-30 msn.'dir.
- EEG'de öncelik eden bir aktivite ve somatosensoryel uyandırılmış potansiyel değişikliği gösterilmemektedir.

d) Segmental Myokloni:

- M.Spinaliste veya beyin sapında bir segmentin tutulumu sonucu ilgili bölgede devamlı, ritmik, yarı ritmik ya da düzensiz 0.5-3 Hz tremor şeklinde bir aktivitedir.
- EMG'de myoklonik deşarjlar 100 msn'ye kadar uzayabilir.

- Segmental tutulum olmasına karşın, bazen tutulan segmentten itibaren propriyospinal yolla üst ve alt segmentlere doğru ilerleyerek, gövdeye ve ekstremitelere fleksiyon yaptırıcı myokloniler oluşabilir. Yüzü tutmaması ile hiperekpleksiden ayırt edilir. Ayrıca işitsel uyarana da yanıt vermez.
- Aktiviteden etkilenmez.
- Stimulusa hassas olabilir.
- Çoğunlukla siringomyeli, demyelinizasyon, myelit, travma, vb. vardır.
- Psikojenik olabilir.

e) Periferik Myokloni:

- Periferik sinir, pleksus ya da kök hasarı sonucu oluşan ritmik ya da yarı ritmik myoklonik atımlardır.
- Örnek: Hemifasyal spazm.

Etiyolojiye Göre Sınıflama:

a) Fizyolojik Myokloni:

- Normal sağlıklı bireylerde belli durumlarda ortaya çıkan myoklonilerdir (uyku-hipnik atımlar, hıçkırık, benign infantil beslenme myoklonisi)

b) Esansiyel Myokloni:

- Genetik neden dışında başka bir neden bulunmayan (herediter ve sporadik).

c) Epileptik Myokloni:

- Epileptik tablo içinde yer alan myoklonik atımlar.

d) Semptomatik Myokloni:

- Progresif ya da statik ansefalopati tabloları ile birliktedir.

- Depo hastalıkları, Spinoserebellar dejenerasyon, Bazal ganglia hastalıkları, Demanslar, Viral ansefalitler, Toksik ansefalopatiler, strok, vb.

Negatif myoklonus daha çok toksik-hipoksik-metabolik hastalıklar sonucu görülür

Myoklonisi Olan Hastaya Klinik Yaklaşım:

- Hastalığın başlangıç yaşı, şekli (akut, kronik), artırıcı faktörler, travma, eşlik eden hastalıklar, aile öyküsü, ilişkili semptomlar (ataksi, epilepsi, kognitif yıkım, vb) sorgulanmalı.
- Genç yaşta başlayan myoklonik atımlar epileptik tabloları düşündürebilir. Kognitif yıkım ve ataksi varlığında progresif myoklonik epilepsiyi düşündürebilir.
- Yaşlı bir hastada ise kognitif yıkım ile birliktelik Diffüz Lewy Cisimcikli demansı, geç dönem Alzheimer hastalığı, Parkinsonizm ile birliktelik Kortiko bazal dejenerasyon düşündürebilir.
- Çocukluk çağında opsoklonus-myoklonus tablosu nöroblastomu düşündürür. Erişkin çağda ise paraneoplazi ya da beyin sapı vasküler lezyonlarına işaret edebilir. Böyle bir hastada Çölyak hastalığı da mutlaka araştırılmalıdır.
- Akut başlangıç, toksik/metabolik (tiroid, elektrolit, renal, hepatik, glisemik bozukluklar), enfeksiyöz (ensefalit, vb), ilaçlar ve posthipoksi düşünülebilir. Kronik seyir ise daha çok nörodejeneratif hastalıkları düşündürür.
- Eşlik eden diğer nörolojik bulgular (ataksi, demans, piramidal, beyin sapı ya da spinal bulgular), esansiyel myoklonusu ekarte eder.
- Aile öyküsü, PME, herediter metabolik hastalıklar ya da spinoserebellar ataksileri düşündürebilir.

- Muayenede myokloninin aktivite ile ilişkisi (statik, postural, aksiyon), dağılımı (fokal, mutifokal), uyaran yanıtı incelenmelidir.
- İstirahatte ya da postural oluşan myokloni genellikle spinal ya da subkortikal-kortikal kaynaklı iken, aksiyon myoklonisi kortikaldir.
- Spinal myokloni aksiyondan etkilenmez.
- Jeneralize myokloni genellikle subkortikaldir.
- Bazal ganglia dejenerasyonlarında (örneğin MSA); daha küçük amplitüdlü distal hakim myokloniler gözlenir (epileptikten farkı).

Myoklonisi Olan Hastaya Nörofizyolojik Yaklaşım:

- EMG sırasında hastanın myoklonisinin dağılımı, süresi, uyaran hassasiyeti değerlendirilmelidir (polimyografi).
- EMG'de jerklerin süreleri çoğunlukla 10-50 msn dir. 100 msn'den uzun jerkler genellikle distoniktir.
- EMG'de agonist ve antagonistler senkron kasılır.
- Kasların dağılımı etiyolojiyi lokalize ettirebilir. Spinal ve periferik olanlar segmental bulgu verirken, boyun, omuzlar, gövde ve kalçaları (aksiyal) etkileyenler ise beyin sapı ya da spinal (propriyospinal) olabilir.
- Beyin sapında myokloni yüzü de etkilerken, spinal myoklonilerde yüz etkilenmez.
- Beyin sapı myoklonisinde kortikal öncül deşarj olmaz.
- Kortikal myoklonide, SEP'de patolojik genişlemiş aksiyon potansiyeli elde edilebilir.
- EEG çekimi sırasında, myokloni görülen kasın EMG ile uyarılması ile EEG'de kortikal korele dalga (back-averaged EEG) elde edilebilir.
- Geniş somatosensoryal uyarılmış poatnsiyeller oluşturan uyaranlar, genellikle aynı anda yapılan EMG kayıtlamasında da myoklonik aktiviteye (belli bir latans sonrası) neden olabilir (C refleksi). Bu durum kortikal myokloniye işaret eder.

Myoklonide Tedavi:

- Kortikal myokloni; valproat (1000-1500 mg/gün) ve klonazepam (15 mg'a kadar) ilk tercihlerdir. Ek tedavi seçenekleri; levetirasetam, pirasetam, zonisamid, primidon, fenobarbitaldir.
- Kortikal-subkortikal myokloni: VPA, lamotrigine, pirasetam ilk seçeneklerdir.
- Beyin sapı retiküler myoklonisi; valproat (1000-1500 mg/gün) ve klonazepam (15 mg'a kadar) ilk tercihlerdir.
- Hiperpleksi; klonazepam (15 mg'a kadar) ilk tercihdir.
- Myokloni-Distoni sendromu: Antikolinerjikler, sodyum oxibat, DBS.
- Opsoklonus-Myoklonus: Etyolojiye bağlı olarak immunglobulin tedavisi, plazmaferez, semptomatik olarak klonazepam, VPA.
- Palatal myoklonide; fenitoin (100-300 mg/gün), karbamazepin (800-1600 mg/gün), klonazepam (15 mg'a kadar) ve baklofen denenebilir. Ancak Botulinum toksin enjeksiyonu çok olumlu sonuçlar vermektedir.
- Spinal segmental myoklonide klonazepam (15 mg'a kadar) ilk tercihtir. Diazepam, levatiracetam, karbamazepin ve botulinum toksini denenebilir.

ATAKSİLERDE TANISAL ALGORİTMA

Prof. Dr. Hülya Apaydın

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji AD

Doç. Dr. Aysegul Gündüz,

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji AD

Tanım ve sınıflama

Ataksi, koordinasyon bozukluğuna bağlı yürüyüş, uzuv hareketleri ve/veya konuşmada beceri kaybı şeklinde tanımlanmaktadır.

Modern tıp, 19. yüzyıl başlarında hastalıkların tanımlanması ve sınıflanmasına sistematik yaklaşım getirilmesiyle gelişmeye başlamıştı. Ataksinin ilk kez tanımlanması da aynı döneme denk gelmektedir. Başlangıçta sarhoşluk ve yaşlılık ve daha sonra sifiliz gibi enfeksiyon hastalıkları denge bozukluğunun önde gelen nedenleri olarak sayılıyordu. Kalıtsal etiyolojilere yönelik vurgular ise 19. Yüzyılın sonlarında başladı. Pierre Marie, 1893'de ailevi kökenli, özellikle de otozomal dominan kalıtımla geçen herediter ataksileri tanımlamıştı, bugün bu otopsi vakalarının yeniden incelenmesi ile Machado-Joseph hastalığı olabileceği ileri sürülmüştür.

Otozomal resesif ataksilerden ilk tanımlanan ise Nikolaus Friedreich tarafından otopsi çalışmalarını da tamamladığı olgularda dorsal kolon ve dorsal spinal köklerde atrofi ve kardiyak etkilenme varlığının gösterilmesidir. Herediter ataksilerin tanınmasını takiben önce Holmes (1907) sonra Greenfield (1954), bu grup hastalıkları nöropatolojik yaklaşım ile sınıflamaya çalıştı, olivo-pontoserebellar atrofi, serebellar kortikal atrofi, spinoserebellar dejenerasyonu belirledi.

Bugün halen sınıflamada benzer yaklaşımlar kullanılmaktadır. Etiyolojik faktörlerin çok sayıda olması ve heterojen klinik görünüm nedeniyle tek özellik temel alınarak

sınıflama mümkün gözükmemektedir. Günümüzde ataksiler, etiyolojik köken (herediter ve edinsel), başlangıç yaşı (çocukluk çağı ve erişkin yaş grubu), topografik dağılım (simetrik ve fokal), temporal profil (akut, subakut, kronik) ve etiyolojik lokalizasyon (merkezi ve periferik ya da afferent) temelinde sınıflanmaktadır. Biz de tanısal algoritma oluştururken sınıflamaya öncelikle başlangıç yaşı, temporal profil ve nörolojik lokalizasyon sırasıyla yaklaşmaya çalışacağız.

Klinik

Klinik bulgular, merkezi ve periferik kökenli olmasına bağlı olarak değişmektedir. Serebellar ve beyin sapı kökenli ataksilerde, ekstremite hareketleri, postür sağlanması ve yürüyüş sırasında koordinasyon ve denge kaybının yanı sıra konuşma bozukluğu, göz hareketlerinde bozulma, kognitif etkilenme ve otonom bozukluklar gelişebilir. Hastalar yürürken güvensiz hissederler, sersemlik hissi tanımlanır. Uzuv ya da gövde ataksisi ortaya çıkar, yazı yazma gibi ince işlevlerde beceriksizlik gözlenir. Otururken ve ayakta dururken baş ve gövdede osilatuvar hareketler gözlenir. Ses hacmi ve perdesinin kontrol edilememesine bağlı dizartri ve yutma kaslarındaki koordinasyon bozukluğu nedeniyle disfaji gözlenir. Oküler osilasyonlar nedeniyle görme bulanıklığı olabilir. Periferik kökenli afferent girdi kaybına ataksilerde ise en belirleyici özellik görsel girdilere bağlılıktır. Göz hareket bozuklukları ve konuşma bozuklukları gözlenmez.

Daha önce de bahsettiğimiz gibi başlangıç yaşına göre sınıflamanın alt başlığında temporal profil yer almaktadır. Çocukluk çağı söz konusu olduğunda akut, subakut ve kronik alt başlıklarına intermitan alt başlığını da eklemek gerekir.

Akut ataksi, saatler veya 1-2 gün içinde yerleşen semptomatoloji şeklinde tanılanabilir. Ryen ve Engle'a göre akut ataksi, 72 saatten daha kısa süre içerisinde

gelişen semptomatolojik süreci kapsar. Akut ataksi genellikle daha önceden sağlam ve sağlıklı bireylerde gelişir. Bir kısmında öncelik eden akut bir hastalık tablosu (ateş, cilt döküntüsü gibi prodromal semptomlar) veya kronik tıbbi bir problem (epileptik nöbetler gibi) olabilir. Ataksi başlangıç ve yerleşimi haftalar-aylar içinde olduğunda subakut, yıllar içinde olduğunda kronik ataksi olarak sınıflandırılır.

Çocukluk Çağı Ataksilerinde Ayırıcı Tanı

Çocukluk çağı klasik olarak 18 yaş ve altı olarak tanımlanmaktadır. Çocukluk çağında ataksi prevalansının 26/100000 olduğu tahmin edilmektedir. Kolayca anlaşılacağı üzere bu geniş aralıkta hem merkezi hem periferik sinir sistemleri birbirinden çok farklı maturasyon aşamalarından geçmekte ki bu durum da başlangıç yaşlarına göre farklı alt gruplar oluşturulmasını gerekli kılmaktadır.

Çocukluk çağında akut başlayan ataksiler, nörolojik muayene bulgularına göre serebellar ve periferik ataksiler şeklinde sınıflandırılarak ayırıcı tanı şemasını ve ileri tetkiklere seçilmesini kolaylaştıracaktır. Etiyolojik sıralamayı dışarıda bırakırsak çocukluk çağı akut ataksilerinin insidans ve prevalansına ait veriler bulunmamakla birlikte daha sıklıkla küçük çocuklarda görüldüğünü söyleyebiliriz. Akut serebellar ataksiler daha sıktır ve en sık sebepleri akut postenfeksiyöz serebellar ataksi, entoksikasyonlar ve akut dissemine ensefalomiyelit, daha az sıklıkla görülen ve önemli olan nedenleri ise opsoklonus-miyoklonus sendromu ve akut serebellittir. Ayrıca diğer immun hastalıklar (multiple skleroz, Miller Fisher sendromu, beyin sapı ensefaliti), yer kaplayıcı lezyonlar (beyin tümörü, serebellar abse), travmatik nedenler (postkonküzyon, traumatik vertebral disseksiyon), vasküler hastalıklar (iskemik inme, hemorajik inme) ve enfeksiyöz hastalıklar akut ataksilerden sorumlu olabilir (**Tablo 1**). Bazı metabolik kökenli kronik ataksilerin (akçaağaç şurubu hastalığı, piruvat dehidrogenaz eksikliği, üre siklus bozuklukları, glukoz transporter Tip 1 eksikliği) ya da intermittan ataksilerin (epizodik ataksiler) ilk atağı akut olarak yerleşebilir.

Tablo 1. Çocukluk çağında ataksi nedenleri

Etiyoloji	Akut ataksi	Subakut ataksi	Kronik ataksi
Enfeksiyöz/immün	Akut postenfeksiyöz serebellar ataksi* Akut serebellit Akut dissemine ensefalomiyelit Multiple skleroz Miller Fisher sendromu Beyin sapı ensefaliti	Multipl skleroz Subakut sklerozan panensefalit Serebellar abse Opsoklonus-miyoklonus sendromu	Multipl skleroz
Entoksikasyonlar	İlaç ve toksik madde entoksikasyonları		Kronik ilaç entoksikasyonları* Ağır metal entoksikasyonları*
Yer kaplayıcı lezyonlar	Beyin tümörü Serebellar abse	Arka çukur tümörleri Hidrosefali	Arka çukur tümörleri Hidrosefali
Paraneoplastik	Opsoklonus-miyoklonus sendromu		
Travmatik	Postkonkuzyon ataksi Traumatik vertebral disseksiyon		
Nutrisyonel	Akut B1 eksikliği		E vitamini ve B12 vitamini eksikliği
Vasküler	İskemik inme Hemorajik inme	Vasküler malformasyonlar	
İntermittan metabolik ataksilerin ilk atağı	Akçaağaç şurubu hastalığı Piruvat dehidrogenaz eksikliği Üre siklus bozuklukları Glukoz transporter Tip 1 eksikliği		
Arka çukurun konjenital anomalileri			Dandy – Walker sendromu Joubert sendromu Chiari malformasyonu Serebellar vermis agenezisi

Herediter ataksiler	Epizodik ataksilerin ilk atağı	Otozomal ressesif ataksiler* • Wilson hastalığı* Lökodistrofiler* • Niemann-Pick Tip C* • GM2 gangliozidoz* • Sialidoz* • Nöronal seroid lipofussinoz* Otozomal dominan ataksiler X kromozomal ataksiler Mitokondriyal hastalıklar*

*progresif özellik gösteren kronik ataksiler; MSS, merkezi sinir sistemi

Anamnezde bazı anahtar sorular ayırıcı tanıda yardımcı olur. Akut postenfeksiyöz serebellar ataksi, sık ve özellikle okul öncesi çocukları daha sık etkileme eğilimi gösterir. Sıklıkla viral ya da ateşli hastalıklardan, özellikle de suçiçeği, kabakulak ve Epstein-Barr virus enfeksiyonlarından sonra gelişir. Diğer presipitan faktörler kızamık, boğmaca, Coxsackie virus, rota virus, echo virus ve mikoplazma enfeksiyonları ile aşılardır. Ataksi, akut ve prodromal hastalıktan yaklaşık 10-15 gün sonra başlar. Akut postenfeksiyöz serebellar atakside saf serebellar belirtiler olur, tanı sadece klinik olarak konabilir. Nörogörüntüleme endike değil ve çok büyük oranda normaldir. Nörogörüntülemenin normal olduğu diğer tanılar, opsoklonus-miyoklonus sendromu, entoksikasyonlar, bazı metabolik hastalıklar, epizodik ataksi ve migrenle ilişkili ataksidir.

Eğer diğer nörolojik belirtiler veya ateş ve sistemik bulgular varsa akut serebellit, akut dissemine ensefalomiyelit veya opsoklonus-miyoklonus sendromu gibi alternatif tanılar akla gelmelidir. Saf serebellar ataksisi olup görüntülemede serebellar gri ve/veya beyaz cevher lezyonu saptanan hastalar akut serebellit olarak sınıflandırılırlar. Bir sistemik enfeksiyon sonrası veya direkt serebellumun enfeksiyonu neticesinde ortaya çıkan akut serebellitte klinik semptomlar saf serebellar semptomatolojinin ötesine geçer. Baş ağrısı, kusma, bilinç problemleri ve komaya dek uzanabilir. Bu tabloya sıklıkla Epstein Barr virüsü, suçiçeği, rotavirus, mikoplazma, kabakulak, insan herpes virusu-6 yol açar. Radyolojik olarak serebellar ödem, beyin sapı kompresyonu, herniasyon, hidrosefali gözlenebilir. Nörogörüntüleme bulgularının serebellum ile sınırlı olmasıyla akut dissemine ensefalomiyelit ve diffuz ensefalitten ayırt edilir.

Çocukluk çağında akut ataksi sebeplerinin %30'unu entoksikasyonlar oluşturur. Küçük çocuklarda yanlışlıkla alınan maddeler, adolesanlarda intihar girişimleri veya parasuisidal girişimler ve madde bağımlılığı bu yüksek rakamın önde gelen nedenleridir. Kan ve idrar analizleri ile benzodiyazepinler sık kullanılan maddeler olduğundan elektroensefalografide hızlı aktivite görülmesi yardımcı inceleme yöntemleridir.

Çocukluk çağında daha nadir olmakla birlikte immun aracılıklı olmaları nedeniyle akut dissemine ensefalomiyelit ve multipl sklerozdan da burada bahsetmek isteriz. Akut dissemine ensefalomiyelit tipik olarak geçici, kendi kendini sınırlandıran, multifokal, polisemptomatik (sıklıkla kraniyal sinir felçleri, akut hemipleji, nöbetler, ve mental konfüzyon), ensefalopatinin eşlik ettiği ve manyetik rezonans görüntülemede demiyelinasyonun işareti olan serebral hemisfer, serebellum, beyin sapı ve spinal kordun beyaz cevheri, talamus ve bazal gangliyonların derin gri cevheri, daha az sıklıkla da kortikal gri cevherde yama tarzında ve heterojen, silik, büyük, çok sayıda, bilateral

T2-FLAIR hiperintensitelerin görüldüğü bir tablodur ve vakaların %50-75'inde başlangıç bulgusu akut ataksi olabilir. Genellikle viral enfeksiyondan sonraki 2. gün ve 4. haftalar arasında başlar. Supratentoriyel yapıların etkilenmesi akut serebellitten ayırt ettirici radyolojik özelliktir. Ensefalopati varlığı multipl sklerozdan ayırt ettirici özelliklerdendir. Multipl skleroz tanısı için en az dört haftalık aralıklarla farklı beyin alanlarını etkileyen belgelenmiş demiyelinizasyon epizodu varlığı gereklidir. Erişkinlerden farklı olarak adolesan ve <10 yaş altı çocuklarda akut ataksi oldukça sık bir başlangıç bulgusudur. Akut ataksinin başlangıç bulgusu olduğu olgular, adolesan multipl sklerozunda olguların %5-15'ini, 10 yaş altı grupta yaklaşık %50'sini oluşturur. MS tanısında destekleyici bulgular kraniyal görüntülemede korpus kallozumun uzun aksına dik yerleşimli lezyonlar (Dawson fingers), beyin omurilik sıvısında (BOS) oligoklonal bandların varlığı ve serum/BOS immunglobülin indeks yüksekliği şeklinde sıralanmalıdır.

Opsoklonus-miyoklonus sendromu genellikle hayatın ikinci yılında başlayan çok nadir bir tablodur. Akut serebellar ataksi ile karışabilirse de klinik bulgular arasında belirleyici olan kaotik istemsiz göz hareketleridir. İdiopatik immun/enflamatuvar ya da paraneoplastik olarak ortaya çıkabilir. Paraneoplastik olduğunda en sık neden nöroblastomdur ve özellikle bu grupta ataksi, irritabilite, uyku bozuklukları olabilir.

Doğumsal metabolizma bozukluklarından üre siklus bozuklukları, aminoasidopatiler, organik asidopatiler, piruvat dehidrogenaz (PDH) eksikliği akut ataksiye neden olabilir. Bu noktada bir istisna ataklar arasında nörolojik bozuklukların olabileceği epizodik ataksilerdir.

Subakut yerleşimli edinsel ataksi nedenleri, arka çukur tümörleri (primer), hidrosefali, vasküler malformasyonlar, multipl skleroz, subakut sklerozan panensefalit, serebellar abse ve opsoklonus-miyoklonus sendromu olabilir.

Kronik ataksi etiyolojisi yaş grubuna göre oldukça değişkenlik gösterebilir. Bu nedenle tanıyı da kolaylaştırmak amacıyla bazı klinik bulgulara göre alt gruplar ayırt edilebilir: konjenital ataksiler, infantil ataksiler, kısmen nonprogressif ataksiler, kalıtsal olmayan ataksiler, kalıtsal ataksiler, spastik ataksiler.

Konjenital ataksiler başlığı altında bazı yapısal bozukluklar ve metabolik hastalıklar yer alır. Ataksik serebral palsi terminolojisinin bu grupta en büyük pay sahibi gibi gözükmesine karşın büyük olasılıkla bu terim, birçok konjenital genetik ataksinin belirlenememesine neden olmaktadır. Konjenital ataksiler, genellikle motor gelişim geriliğine neden olan serebellar malformasyonlar ile birlikte nonprogressif ataksilerin görüldüğü bozuklukları içerir. Merkezi sinir sistemi veya diğer organları etkileyen başka malformasyonlar tabloya eşlik edebilir. Bu tablolarda genel olarak tanıda mayetik rezonans görüntüleme yardımcıdır. Örneğin Joubert sendromu ve ilişkili bozukluklar en sık görülen genetik konjenital ataksiler arasında yer alır. Burada sınıflandırılan yapısal bozuklukların bir kısmı (chiari malformasyonu gibi) konjenital olmakla birlikte ataksi kliniğinin gelişmesi daha ileriki yıllarda olabilir. Chiari malformasyonunda ataksiye eşlik edebilecek diğer belirtiler, suboksipital başağrısı, vertigo, görme bulanıklığı, alt kraniyal sinir tutulumu, uzun traktus bulgularıdır. Tanı, serebellar tonsillerin foramen magnum seviyesinden deplase olmasının kraniyal manyetik rezonans görüntülemede T1 ağırlıklı kesitlerde görülmesiyle konulur. Dandy-Walker sendromunda ataksi ve nistagmus belirgindir, makrosefali, hidrosefali, irritabilite, kusma, konvülziyonlar eşlik edebilir. Serebellar vermis hipoplazisi ve buna bağlı 4. ventrikül kistik dilatasyonu altta yatan patolojidir. Konjenital ataksinin bir başka nedeni Joubert sendromunda, klinik olarak nonprogressif ataksiye eşlik eden hipotoni, okülomotor apraksi, infantil dönemde apne/hiperpne epizodları, dilde ritmik protrüzyon, oksipital meningoensefalosel, ve değişen derecelerde entellektüel etkilenme vardır. Topluca siliopatiler adı verilen Joubert sendromu ile ilişkili hastalıklar grubunda gözler, karaciğer ve böbrekler değişen derecelerde etkilenirler. Kraniyal manyetik rezonans görüntülemede vermis hipoplazisi

veya tam kaybı, hipoplastik serebellar pedinküller, 4. ventrikül deformitesi tipik “Molar Diş Görünümü”ne neden olur. Ayrıca serebellar ve vermian agenezi/hipoplaziler de konjenital ataksi nedeni olabilir.

Metabolik kökenli konjenital ataksiler başlığı altında konjenital glikolizasyon bozuklukları, glukoz transporter 1 eksikliği, hidroksiglutarik asidüri yer alır. Konjenital glikolizasyon bozukluklarının altında yatan patofizyoloji muhtelif doku protein ve/veya lipidlerinin eksik veya hatalı glikolizasyonudur. Metabolik yolakta biyokimyasal defektin doğasına ve lokalizasyonuna bağlı olarak iki tipi vardır. Klinik olarak, psikomotor retardasyon, hipotoni, beyin gelişiminde yetersizlik, görsel problemler, koagulasyon bozuklukları, endokrin bozukluklar, serebellar ataksi gibi bir dizi belirti, radyolojik olarak serebellar folyalarda genişleme ve vermis ve beyin sapı atrofisi görülebilir. Tanıda BOS glukoz konsantrasyonu birinci derecede önemlidir, dört saatlik açlık sonrası BOS/kan glukoz konsantrasyonu genellikle 0,4’ün altındadır. BOS glukozu hastaların hepsinde 60 mg/dL ve %90’undan fazlasında 40 mg/dL’nin altındadır. Genetik inceleme BOS glukoz düzeylerinin ölçümünün gerisinde ikinci sıradadır. Hidroksiglutarik asidüri, otozomal dominan veya ressesif geçişli nadir nörometabolik hastalıklardandır. İdrarda hidroksiglutarik asit seviyelerinin yükselmesi karakteristik özelliğidir. Çocuklarda ilk yıllar nörolojik tablo normal olduğu için tanı genellikle geç çocukluk dönemi ve adolesansda konulur. Yavaş, sinsi, progressif gelişim geriliği, öğrenme güçlüğü, nöbetler ve özellikle serebellar belirtiler ortaya çıkar.

Infantil başlangıçlı progresif ataksiler, infantil başlangıçlı spinoserebellar ataksi (IOSCA), Marinesco-Sjögren sendromu ve Ataksi- Telanjiektazidir. Ataksi-telanjiektazi, prevalansı 100.000’de 1-2,5’tur, 2-3 yaşlarında yürüyüş ataksisi, sonrasında ekstremite ataksisi ve dizartri, 10 yıl içinde tekerlekli sandalyeye bağımlılık gelişir. Hastalar, genellikle 3. dekadda kaybedilir. Klinik muayenede, oftalmolojik bulgular, hipoaktif derin tendon refleksleri, hipotoni, periferik nöropati, kas atrofisi, hafif mental

retardasyon, çocukluk çağı ve adolesanda ise distoni, koreatetoz, tremor, miyokloni görülebilir. Ataksi sonrası %90 olguda 2-8 yaşlarında konjonktiva, yüz, boyun, kulak ve ekstremitelerde telanjiektaziler ortaya çıkar. Malinite sıktır. İnfantil başlangıçlı spinoserebellar ataksi olgularında bebekliğin ilk yılı genellikle normal, sonrasında ataksi, hipotoni, refleks kaybı, oftalmopleji, optik atrofi, hipoakuzi, atetoz, dizotonomi gelişir ve adolesan döneminde tekerlekli iskemleye bağımlı hale gelirler. Kranyal manyetik rezonans görüntülemede serebellar kortikal atrofi, olivopontoserebellar atrofi ve spinoserebellar atrofi izlenir. Marinesco-Sjögren sendromu, infantil veya çocukluk çağı başlangıçlı nadir bir otozomal resesif serebellar ataksi tipidir. Klinik bulguları, serebellar ataksi, konjenital veya erken başlangıçlı katarakt, mental retardasyon, gelişim geriliği, mikrosefali, iskelet deformiteleri, periferik nöropati, sağırlık, optik atrofi, strabismus, spastisite ve epileptik nöbetlerdir. Yavaş progresif, yaşam beklentisi uzun olabilir. Kranyal manyetik rezonans görüntülemede serebellar atrofi veya hipoplazi görülür, kreatin kinaz genellikle yüksektir.

Progresif Ataksiler, izole vitamin E eksikliğine bağlı ataksi (AVED), okulomotor apraksi ile birlikte olan ataksiler (Tip 1, 2, 3), Friedreich ataksisi, mitokondriyal hastalıklar, lökodistrofiler ve nöronal seroid lipofussinoz ile ilişkili olabilir. Progresif ve hatta herediter ataksiler içinde en sık Friedreich ataksisi görülür. Tipik başlangıç adolesan dönemindedir (5-25), progresif ataksi, tendon refleks kaybı, simetrik Babinski bulgusu, alt ekstremitelerde belirgin duyusal aksonal nöropati, kardiyomiyopati, pes kavus, diabetes mellitus ve skolyoz tipik bulgularıdır. Bebeklik çağı ve 50 yaş sonrası başlangıç, korunmuş refleksler ve kardiyomiyopatinin görülmemesi, yavaş seyir atipik özelliklerdir. En sık ve tipik radyolojik bulgusu servikal spinal kordda atrofidir. Herhangi bir sporadik neden saptanamayan, nörogörüntülemede olivopontoserebellar atrofi göstermeyen her yaş grubundaki sporadik ve resesif gibi gözüken ataksilerde Friedreich ataksisi için genetik tarama yapılması önerilmektedir. Vitamin E eksikliğine bağlı ataksinin, fenotipi Friedreich ataksisi benzeridir. Retinopati ve görme keskinliğinde

azalma ilk bulgu olabilir, aksonal tipte duyusal nöropati görülebilir. Başlangıç yaşı farklı mutasyon tiplerine bağlı farklı değiştiği için 4-20 yaşarasında olabilir. Altta yatan patofizyoloji OR α-tokoferol transfer protein (α-TTP) gen mutasyonudur. Vitamin E seviyesinin 2,5µg/ml (N:5-15) altında olması tanı koydurucudur. Abetalipoproteinemiden farklı olarak lipid profilleri normaldir ve akantosit göstermezler. Serebrotendinöz ksantomatozis, tedavi edilebildiği için önemli ancak nadir bir ataksi nedenidir. Ergenlikte başlar, Hem dentat nukleus hem arka kordon tutulumu yapabildiği için ataksi hem serebellar hem duyusal özelliklerdedir. Tanı için önemli ipuçları, tendon etraflarında biriken ksantomlar, engellenmeyen diyare ve jüvenil kataraktır. Plazma kolestanol düzeyi yüksek, kenodeoksikolik asit düzeyi düşüktür. Bu tetkikler, hem tanı hem tedavinin takibinde önemlidir. Genetik inceleme tanıyı kesinleştirmeyi sağlar.

Mitokondriyal serebellar Ataksiler, çocukluk çağında ortaya çıkan tipleri daha sıklıkla nükleer DNA ile ilişkilidir. Çocukluk çağının mitokondriyal hastalıklarından en sık Leigh sendromu gözlenir. Tanıda, öykü genetik geçiş hakkında bilgi verebilir, klinik özellikler, görüntüleme ve kas biyopsisi yardımcıdır. Kan, BOS ve idrarda laktat artışı basit biyokimyasal bir belirteç olmakla birlikte duyarlılık ve özgüllüğü düşüktür. Hafif serum kreatin kinaz yüksekliği sıktır. Tanıda altın standart kas biyopsisi ve mitokondriyal mutasyonun gösterilmesidir.

Spastik ataksiler, çeşitli başka başlıklar altında da toplanan heterojen bir grup ataksi sendromundan oluşmaktadır. Bunlar, Charlevoix-Saguenay'ın otozomal resesif spastik ataksisi (ARSACS), Krabbe hastalığı, GM2 gangliozidoz, SCA 3, 7 ve DRPLA, spastik paraplejiler (öz. SPG5 ve SPG7mutasyonları), Pelizaeus- Merzbacher ve Portneuf spastik ataksisidir**.** Çocukluk çağındaki lökodistrofilerde kognitif etkilenim, alt ekstremite spastisitesi, ataksi, yutma güçlüğü, hareket bozuklukları, optik atrofi, nöbetler gelişebilir. Adrenal yetersizlik X'e bağlı adrenolökodistrofide, periferik

nöropati Krabbe ve metakromatik lökodistrofilerde, megalensefali Canavan ve Alexander hastalığında karakteristiktir. Manyetik rezonans görüntülemede simetrik, birleşme meyli gösteren demiyelinizan lezyonlar gösterildiğinde progressif lökoensefalopati şüphesi ortaya çıkar.

Erişkin Çağdaki Ataksilerde Ayırıcı Tanı

Erişkin çağda edinsel ve herediter olmayan dejeneratif nedenler ön plana çıkmakla birlikte progresif herediter kökenli ataksilerden bazıları çocukluk çağında başlayıp erişkin çağda da progresyona devam ederken bir kısmı da erişkin çağda başlayabilir. Tablo 2'de erişkin çağdaki ataksi nedenleri sunulmaktadır.

Erişkin çağda en sık gözlenen herediter ataksiler, Friedreich ataksisi ve spinoserebellar ataksiler olmaktadır. Spinoserebellar ataksi (SCA) olgularının dağılımı coğrafi özelliklere göre değişim göstermektedir. SCA 6, SCA 2 ve SCA 3 sık olarak görülen tiplerdir. Erişkin başlangıçlı Friedreich ataksisi, erken başlangıçlıya göre, daha yavaş progresiftir ve iskelet sistemi deformiteleri daha hafiftir. Erişkin çağda başlayan sporadik serebellar tipte atakside incelenebilecek SCA genetik analizleri açısından Maschke ve arkadaşlarının 2005'de sundukları algoritma oldukça kullanışlıdır. 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 menapoza giren kadınlar ve mental retarde bireylerin bulunması da önemli, ayırt ettirici özelliklerdir. Daha nadir olarak kadınlarda da ortaya çıkabileceği hatırda tutulmalıdır.

Herediter SCA ve Friedreich ataksisi alt tipleri, sporadik erişkin çağda ortaya çıkan ataksilerin %15'inden azını oluşturmaktadır. Sporadik olarak ortaya çıktığında çocukluk çağında olduğu gibi temporal profili dikkate almak tanısal yaklaşımı kolaylaştıracaktır.

Tablo 2. Erişkin çağda ataksi nedenleri

	Akut/ subakut ataksiler	Kronik ataksiler
Herediter		OR Dejeneratif • Friedreich (FRDA) OR Metabolik • Serebrotendinöz ksantomatöz • Geç Başlangıçlı Tay-Sachs OR Epizodik ataksiler • Hastalığı OD spinoserebellar ataksiler X'e Bağlı Geçiş Gösteren Ataksiler Mitokondriyal hastalıklara bağlı ataksiler
Herediter olmayan dejeneratif		• Multisistem atrofi tip C • Sporadik erişkin başlangıçlı
Edinsel	• Alkolik • Diğer toksinlere bağlı • Enfeksiyöz • Vasküler hastalıklar • Primer veya metastatik tümörler • Multipl skleroz • Fonksiyonel	• Alkolik • Diğer toksinlere bağlı • Enfeksiyöz • Edinsel/metabolik vitamin eksikliği • Primer veya metastatik tümörler • Multipl skleroz • Konjenital Deformiteler • Fonksiyonel

Akut başlangıçlı sporadik serebellar ataksilerin erişkin çağdaki en sık nedeni, ileri yaşlarda vasküler lezyonlar ve genç erişkin dönemde ise demiyelinizan hastalıklardır. Ayrıca kafa travması, enfeksiyonlar, entoksikasyonlar, diğer immun hastalıklar, vestibüler hastalıklar ve fonksiyonel ataksiler görülebilir. Edinsel afferent tipte ataksi nedenleri, immun kökenli/paraneoplastik nedenler, vitamin eksikliklerine bağlı nedenler, toksik nedenlerdir.

Hem hemorajik hem iskemik vasküler olaylar ataksi ile ortaya çıkabilir. Akut serebellar ataksi kliniğine neden olan vasküler yapılar, posterior inferior serebellar arter, superior serebellar arter ve anterior serebellar arterdir.

İmmun kökenli serebellar ataksi nedenlerinden multipl sklerozda akut ataklar esnasında, tekrarlayan epizotlarda ya da primer veya sekonder progresif MS alttiplerinde ortaya çıkabilir. Serebellar etkilenim multipl skleroz seyrinin daha kötü seyredeceğini telkin etmektedir. Diğer immun hastalıklar arasında glutamik asit dekarboksilaz (GAD) antikorlarıyla ilişkili ataksi, glüten ile ilişkili ataksi, Haşimoto ensefalopatisi ile ilişkili ataksi ve sistemik lupus eritematozus ilişkili ataksi sayılabilir. Anti-GAD genellikle stiff-person sendromu ve diabetes mellitus ile ilişkilidir. Glüten ataksisinde enteropati olmadan ataksi ortaya çıkabilir, progresif saf serebellar ataksi nedeni olabilir. Kraniyal manyetik rezonans görüntülemede serebellar atrofi genellikle görülür. Ataksi olgularının %10'undan azında enteropati bulguları görülür. Ancak üçte birinde barsak biyopsisinde enteropati bulguları saptanır. Antigliadin antikorlar, endomisial antikorlar, ve hücre transglutaminazına karşı antikolar (özellikle immunglobülin A tipinde) tanısal değer taşır. Haşimoto ensefalopatisinin ataksik varyantı tipik nöbet ve ensefalopati ile ortaya çıkan tipinden farklı olarak seyir, spinoserebellar dejenerasyonu taklit edecek derecede progresif ve sinsidir. Olguların yarısında diğer nörolojik bulgular eşlik edebilir.

Paraneoplastik afferent ataksiler, subakut-kronik seyirlidir. Bronkojenik karsinom, küçük hücreli akciğer kanseri, meme kanseri, over kanseri, sarkomlar ve Hodkin 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 otoimmun hepatit ve nedeni bilinmeyen monoklonal gamopati tablolarıdır. Paraneoplastik serebellar ataksiler ise daha çok subakut seyirlidir, genellikle küçük hücreli akciğer kanseri, meme kanseri, over kanseri ve lenfoma ile ilişkilidir. Hızlı progresyon nedeniyle kraniyal manyetik rezonans görüntülemede hızlı yerleşen serebellar atrofi sıklıkla saptanır. Paraneoplastik ataksi nedeni yolabilecek malinite ve ilişkili antikorlar Tablo 4'te sunulmuştur.

Toksik ve vitamin eksikliklerine bağlı ataksiler de genel olarak subakut-kronik seyirlidir ve miyelopati ya da nöropatiye ikincil ortaya çıkar. Vitamin B12, bakır, riboflavin, nikotinik asit veya vitamin E eksikliği, piridoksin entoksikasyonu ve nitröz oksit entoksikasyonudur. Bakır eksikliği ve B12 eksikliği arka kordon etkilenimi ve birlikte kalın lifleri etkileyen polinöropatiye yol açabilir. Afferent ataksi nedeni olan diğer toksik maddeler, polinöropatiye neden olan kemoterapi ilaçlarıdır (sisplatin, karboplatin, oksaliplatin, doksorubisin). Serebellar ataksiye neden olan diğer ajanlar ise etanol, ağır metaller, lityum, fenitoin, metronidazol, siklosporin, amiodaron, kemoterapi ajanları, kokain, eroin, çözücüler şeklinde listenebilir. Özellikle batı toplumlarında alkol, en sık nedendir. Vermis daha ağırlıklı etkilendiği için gövde ataksisi ön plandadır. Eksikliği, serebellar/ beyin sapı etkilenimi yaparak ataksi nedeni olan vitamin tiamindir (Wernicke ensefalopatisi). Trunkal ataksi, okulomotor bozukluklar, konfüzyon klasik tablo oluşturur.

Travma sonrası serebellar kontüzyon, serebellar hematom, subaraknoid kanama, yaygın aksonal hasar ve subdural/epidural hematom görülebileceği gibi ataksi

nedeni olarak özellikle vertebral arter disseksiyonları da dikkate alınmalıdır. Sıklıkla travmalarla ilişkili olabilecek, nadir ataksi nedenlerinden biri de süperfisyel siderozistir. Bu tablo, subaraknoid mesafeye tekrarlayan hemorajiler ve subpial bölgeye hemosiderin birikimi ile karakterizedir. Klinik klasik triadı serebellar ataksi, sensorinöral işitme kaybı ve miyelopatidir. Demans, kraniyal sinir tutulumları ve diğer beyin sapı bulguları olabilir. Manyetik rezonans görüntülemede birikimin olduğu bölgelerde hemosiderin T2 ağırlıklı kesitlerde hipointens olarak görülebilir, SWI kesitler bu birikimi göstermekte özellikle duyarlıdır.

Etiyolojik faktörlerdeki tüm bu çeşitliliğe karşına erişkin çağda ataksi ile hareket bozukluklarına başvuran hastaların önemli bir kısmında tanı multipl sistem atrofidir. Bu hastalığın, kesin tanısı patolojik bulgulara dayanır. Klinik olarak ancak mümkün ya da muhtemel MSA tanısı konabilir. Bu nedenle tanı kriterleri geliştirilmiştir.

MSA TANI KRİTERLERİ

Kategori	
Olanaklı MSA	>30 yaş, sporadik, progresif hastalık başlangıcı • Parkinsonizm veya serebellar bulgular • En az 1 otonom ya da urogenital bulgu
Olası MSA	>30 yaş, sporadik, progresif hastalık başlangıcı • Otonom yetmezlik, üriner fonksiyon bozukluğu • Levodopa yanıtı zayıf parkinsonism veya serebellar bulgular
Kesin MSA	>30 yaş, sporadik, progresif hastalık başlangıcı • Patolojik olarak striatonigral ve olivopontoserebellar yolaklarda dejeneratif bulguların gösterilmesi

Bu kriterler, otonom işlev bozukluğu, parkinsonizm, ataksi ve kortikospinal yolak bulgularını içerir. Sadece multipl sistem atrofi değil Lewy cisimcikli demans ve kortikobazal dejenerasyon gibi diğer Parkinson artı sendromlarda da ataksi görülebilir. Ancak sadece multisistem atrofide ana tanı kriterleri içinde yer alır. İdiopatik Parkinson hastalığında ise yürüme bozukluğu olmakla birlikte bunun nedeni ataksi değildir. Multipl sistem atrofi tanı kriterleri aşağıda sunulmaktadır:

Hem herediter hem de sporadik olarak ortaya çıkabilen nadir bir ataksi nedeni prion hastalığıdır. Klinik olarak hızlı progresyonun olduğu ataksi, demans, görme problemleri ve miyoklonus varlığı tipiktir.

Denge ve yürüme bozukluklarına eşlik eden başka hareket bozulukları ya da nörolojik bulgular, gövde (titübasyon), baş, uzuvlarda tremor, genellikle yaralanmaksızın olan düşmeler, değişken ve hastanın dikkati başka yöne çekilirse kaybolan semptomlar varlığında fonksiyonel (psikojen) ataksi akla gelmelidir. Genellikle dışlama tanısı olmaması gerektiği vurgulanmaktadır. Serebellar ataksinin nistagmus, serebellar dizartri gibi diğer bulguları yoktur. Bir yakının kaybı ya da çok stresli bir olayla ilişkili olarak ortaya çıkabilir.

Tanısal Testler

Etiyolojide yapılabilecek tetkikler, sedimentasyon, CRP, elektrolitler, glukoz, böbrek ve karaciğer fonksiyonları, kolesterol, trigliserid, vitamin E düzeyi, vitamin B12 düzeyi, homosistein, folat, bakır, seruloplazmin, protein elektroforezi, akantosit, laktat/piruvat, ağır metal düzeyleri, antinüklear antikolar, TSH, antitiroid peroksidaz ve antitiroglobulin antikorları, antigliadin/ antiendomisium/doku transglutaminaz antikorları, antiglutamik asid dekarboksilaz antikoru, onkonöral antikorlardır. Seçilmiş olgularda beyin omurilik sıvısında hücre sayımı, sitoloji, protein, glukoz, laktat,

immunoglobulin G indeksi, oligoklonal band, 14-3-3 proteini ve antiserebellar antikorlar incelenebilir.

Kraniyal manyetik rezonans görüntüleme incelemesi her hastada yapılmalıdır, spinal, özellikle servikal spinal manyetik rezonans görüntüleme Friedreich ataksisi olgularında yarar sağlayabilir.

Sinir ileti incelemeleri, uyandırılmış potansiyeller ve elektroretinografiye diğer nörolojik bölgelerin etkilenip etkilenmediğini göstermekte başvurulabilir. Benzer şekilde, otonom tutulumu göstermek amacıyla tilt masası testi, sempatik cilt yanıtları ya da kardiyak I^{123}-MIBG-SPECT kullanılabilir.

Günlük kullanımda yapılabilecek genetik analizler aşağıda sıralanmıştır:

- OD: Spinoserebellar ataksi 1, 2, 3, 6, 7, 8, 10, 12, 14, ve 17; dentatorubropallido-luysian atrofi
- OR: Friedreich ataksisi, ataksi-telanjiektazi sendromu, ataksi-okülomotor apraksi tip 1 ve 2, Charlevoix-Saguenay spastik ataksi
- X'e bağlı: Rett sendromu, Fragile X sendrome

Tablo 3. Ataksi ile başvuran hastada ilk basamakta yapılacak testler (Ramirez-Zamora ve ark,2015'ten değiştirilerek alınmıştır).

- Serum elektrolit, hemogram: metabolik hastalıklar ve lenfoproliferatif hastalıklar
- Serum amonyak düzeyi: metabolik hastalıklar
- Sedimentasyon, antinuklear antikor (ANA), Ds-DNA antikor, romatoid faktor (RF), SSA/Ro ve SSB/La: Romatolojik ve neoplastik hastalıklar
- RPR/FTA: Nörosifiliz
- Vitamin B12 ve homosistein: subakut kombine dejenerasyon
- TSH: Hipo/hipertiroidi
- Vitamin E düzeyi: genetic veya edinsel vitamin E eksikliği
- Seruloplasmin, 24 saatlik idrar ve serum bakır düzeyleri: Bakır eksikliği, Wilson hastalığı
- Serum laktat ve piruvat düzeyleri: mitokondriyal hastalıklar
- Kreatin kinaz: miyopati
- Protein elektroforezi: lenfoproliferatif hastalıklar
- Sinir iletim incelemleri: polinöropati
- Kraniyal manyetik rezonans görüntüleme: inme, süperfisyel siderozis, tümör, multipl skleroz, lökodistrofi, serebellar veya medulla spinalis atrofisi, Creutzfeldt–Jakob hastalığı

Tablo 4. Primer serebellar dejenerasyona (PSD) yol açan kanserler ve yol açtıkları sendromlar ve ilişkili antikorlar (Apaydın-sporadik ataksiler'den değiştirilerek alınmıştır)

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 ve lenfoma
Anti-Hu (ANNA-1)	Ensefalomiyelitis, PSD, duysal nöronopati	Küçük hücreli akciğer ve diğer kanserler
Anti-Ri (ANNA-2)	PSD, beyin-sapı ensefaliti, paraneoplastik opsoklonus miyoklonus	Meme, over, rahim, küçük hücreli akciğer
Anti-CV2/CRMP5	Ensefalomiyelit, PSD, kore, periferik nöropati, uveitis	Küçük hücreli akciğer, uterin sarkom, malin timoma
Anti-Ma protein	Limbik, hipotalamik, beyin sapı ensefaliti, (nadiren PSD)	Testis, akciğer parotis, meme, kolon ve diğer
Anti-amfifizin	Kaskatı kişi sendromu, ensefalomiyelit, PSD	Meme, ve küçük hücreli akciğer

KLİNİK VE LABORATUVAR İNCELEMELERDEKİ İPUÇLARI

- Enfeksiyon (döküntü, ateş, aşı, hasta aile bireyi) varlığı,
    - Poststreptokokal atakside 10-15 gün öncesinde, akut serebellitte ise eş zamanlı
- İlaçlar, alkol ya da pestisid kullanımı, akut toksik serebellar atakside,
- Travma, travmatik akut serebellar atakside,
- Sersemlik hissi, baş dönmesi, kulak çınlaması, akut vestibüler atakside,
- Emosyonel travma (fizik/cinsel istismar, zorbalık, ailede ölüm), fonksiyonel akut atakside,
- Gelişim geriliği, doğumsal metabolizma hastalıklarında,
- Öksürükle artan suboksipital başağrısı, vertigo, görme bulanıklığı, alt kraniyal sinir tutulumu, uzun traktus bulguları ve kraniyal manyetik rezonans görüntülemede serebellar tonsillerin foramen magnum seviyesinden deplase olması, chiari malformasyonunda,
- Konjenital ataksi, nonprogressif ataksiye eşlik eden hipotoni, okülomotor apraksi, infantil dönemde apne/hiperpne epizodları, dilde ritmik protrüzyon, oksipital meningoensefalosel, ve değişen derecelerde entellektüel etkilenme, kraniyal MR'da vermis hipoplazisi veya tam kaybı, hipoplastik serebellar pedinküller, 4. ventrikül deformitesi tipik "Molar Diş Görünümü" Joubert sendromunda,
- Nöbetler, nörolojik gelişim geriliği, dizartri, edinsel mikrosefali ve ataksi, distoni ve kore gibi kompleks hareket bozuklukları, paroksizmal diskineziler (intermittan ataksi, koreatetoz, distoni ve alternan hemipleji vb), glukoz transporter 1 eksikliğinde,
- Serebellar ataksi, konjenital veya erken başlangıçlı katarakt, mental retardasyon, gelişim geriliği, mikrosefali, iskelet deformiteleri, periferik

nöropati, sağırlık, optik atrofi, strabismus, spastisite, epileptik nöbetler ve kreatin kinaz yüksekliği, Marinesco-Sjögren sendromunda,

- Erken çocukluk döneminde başlayan yürüyüş ataksisi, sonrasında ekstremite ataksisi ve dizartri, 10 yıl içinde tekerlekli sandalyeye bağımlılık, konjonktiva, yüz, boyun, kulak ve ekstremitelerde telanjiektaziler hipoaktif derin tendon refleksleri, hipotoni, periferik nöropati, kas atrofisi, hafif mental retardasyon, çocukluk çağı ve adolesanda ise distoni, koreatetoz, tremor, miyokloni, malinite riski ve immun yetmezlik, Ataksi-telanjiektazi sendromunda,
- Juvenil katarakt, tendonlarda ksantom varlığı, engellenemeyen diyare, Serebrotendinöz ksantomatoziste,
- Ergenlikte başlayan (5-25), progresif ataksi, derin tendon refleks kaybı, simetrik Babinski bulgusu, alt ekstremitelerde belirgin duyusal aksonal nöropati, kardiyomiyopati, pes kavus, diabetes mellitus, skolyoz ve servikal spinal kordda atrofi, Friedreich ataksisinde görülür.
- Yaklaşımı kolaylaştırmak amacıyla ataksiler serebellar ve duyusal ataksiler olarak ayrılıp incelenebilir. Edinsel serebellar ve duyusal nedenler, aşağıda sıralanmıştır:

Edinsel Serebellar Ataksiler	Edinsel Duysal Ataksiler
○ Travma ○ Serebrovasküler hastalık ○ Multipl skleroz ○ Miller Fisher sendromu İlaçlar ve toksinler: Karbamazepin, etanol ○ Arka çukur tümörleri ○ Serebellar enfeksiyonlar ○ Paraneoplastik, otoimmün ○ Akut B1, kronik E vitamini eksikliği	○ Periferik nöropatiler: Alkol, Diabetes mellitus, isoniazid/vinkristin kullanımı, kronik böbrek yetmezliği ○ Omurilik hastalıkları: ▪ Servikal spondiloza bağlı miyelomalazi ▪ Multipl skleroz ▪ Subakut kombine dejen. ▪ Tabes dorsalis ○ Talamus/duysal korteks etkilenimi: Sereberovasküler hastalık, tümörler, travma

Öneriler:

- Erken başlangıç, polinöropati varlığı, manyetik rezonans görüntülemede serebellar atrofi yokluğu, Friedreich ataksisi bakılmalıdır
- Albümin düşük, kolesterol veya AFP yüksek ise Ataksi-telanjiektazi sendromu, ataksi-okülomotor apraksi tip 1 ve 2 bakılmalıdır (ama kanıt C)

- 10 yaş altı başlangıç, Friedreich ataksisi benzeri klinik vitamin E eksikliği-Ataksi sendromu için vitamin E bakılmalıdır.
- Erişkinde akut/subakut başlangıç ve hızlı seyir olduğunda neoplastik nedenler mutlaka taranmalıdır. Paraneoplastik antikor paneli olguların yarısında negatif olabildiğinden sadece antikor paneliyle yetinilmemelidir.

Tedavi ve Prognoz

SCA'larda fizyoterapi gibi medikal tedaviler dışı öneriler önem taşımaktadır. Medikal tedavi özellikle eşlik eden distoni, parkinsonizm ve epilepsi gibi diğer nörolojik tablolar için düşünülebilir. Az sayıda çalışmada zolpidem (SCA 2), buspiron, tandospiron, fluoksetin, trimetoprim-sulfametoksazol (SCA 3), asetazolamid, lidokain (SCA 6) denenmiş, ancak ümit verici sonuçlar elde edilememiştir. Kliniğimizdeki tecrübemiz yüksek doz pirasetamın geçici bir süre semptomatik etki sağlayabileceği görüşüdür. 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 sendromunda, 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, selenium, vitamin E) kullanılmış, idebenonun kardiyomiyopati üzerine etkili olabileceği ama ataksiye yararı olmadığı gösterilmiştir. E vitamini eksikliği-Ataksi sendromu ve abetalipoproteinemide vitamin E verilmesi, Otozomal resesif koenzim Q10 eksikliğinde koenzim Q10 verilmesi, refsum hastalığında fitanik asit kısıtlaması, serebrotendinöz ksantomatoziste kenodeoksikolik asit kullanılması ile ataksinin kötüleşmesi ya da gelişmesi engellenebilir. İzole vitamin E eksikliğinde emilme sorunu olmadığı için tedavide oral 600-2400 mg/gün E vitamini progresyonu yavaşlatıp

serebellar bulguları azaltabilir. Epizodik ataksiler 1, 2 ve 4 için asetazolamid, antikonvülsanlar; 2 için 4-aminopiridin denenmektedir. Glukoz transporter tip 1 eksikliğinde ketojenik diyet ataksiyi, Nieman Pick tip-C'de, miglustat hastalık progresyonunu engellemektedir.

Sekonder nedenler söz konusu olduğunda altta yatan hastalığı tedavisi gereklidir. Bununla birlikte çocukluk çapında ortaya çıkan akut poststreptokokal ataksi vakaları tedavisiz iyileşebildikleri için immunsupresyon tedavi gerekmeyebilir, yakın takibe alınır. Oysaki akut serebellit potansiyel açıdan 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 glütenden fakir beslenme önerilir. Örneğin paraneoplastik atakside neden olan tümörün tedavisi ile ataksi gerileyebilir. Ayrıca intravenöz immmunglobulin gibi immunmodulatuvar tedavilerin yarar sağladığı bildirilmiştir. Benzer şekilde, opsoklonus-miyoklonus sendromunda da immunmodulatuvar tedaviler ve varsa neoplastik hastalığın tedavisi, tedavi seçenekleridir. Anti-GAD antikoru ilişkili atakside de immunmodulatuvar tedavilerin yeri vardır. Haşimoto ensefalopatisinin sereballr etkileniminde yüksek doz metilprednizolon ve takiben oral steroid kullanılmasının en yaygın kullanılan tedavi yöntemi olduğu bilinmektedir. Akut dissemine ensefalomiyelit tedavisinde de yüksek doz IV metil prednizolon (30 mg/kg/gün 3-5 gün max. 1g/gün sonrasında 3-6 hafta boyunca oral steroid) kullanılabilir. Prognozun genellikle iyi ve hastalığın monofazik olmasına karşın olguların %5-%20'sinde ataklar tekrar edebilir. Süperfisyel sideroziste hemorajinin kaynağı belirlenebilirse (olguların yaklaşık yarında) progresyon engelenebilir, deferipronun (30 mg/kg/gün) etkisi, henüz incelenme aşamasındadır.

PAROKSİSMAL HAREKET BOZUKLUKLARINDA YAKLAŞIM VE TEDAVİ İLKELERİ

Meltem Demirkıran,
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji ABD, Adana
Esra Okuyucu,
Mustafa Kemal Üniversitesi, Nöroloji ABD, Hatay

PAROKSİSMAL DİSKİNEZİLER

Paroksismal diskineziler normal motor aktivite zemininde, zaman zaman kısa süreli ortaya çıkan sıklıkla kore, atetoz, ballismus, distoni, daha seyrek olarak myoklonus ile karakterize hiperkinetik hareket bozuklukları ataklarından oluşur. Presipitan faktörlere ve fenomenolojik özelliklere göre tanımlanmış dört farklı klinik tipi bulunmaktadır: 1) Paroksismal Kinesijenik Diskinezi (PKD) 2) Paroksismal Nonkinezijenik Diskinezi (PNKD), 3) Paroksismal Egzersiz Diskinezisi (PED) ve 4) Paroksismal Hipnojenik Diskinezi (PHD) (Tablo 1).

Tablo 1 Paroksismal Diskinezilerin Sınıflaması

	PKD	PNKD	PED	PHD
Presipitan	Ani hareket Startl, hiperventilasyon, Fotik stimülasyon	Yok	Uzamış egzersiz, pasif hareket	Uyku
Atak süresi	Genellikle kısa (saniye-dakika)	Genellikle uzun (saatler-günler)	En fazla 30 dk	Kısa < sn-5 dk Uzun > 5 dk-saatler
Artıran nedenler	Stres, mens, sıcak, soğuk,	Alkol, kafein, fatig, stres, mens, sıcak, soğuk, çukulata, açlık, heyecan	Stres, mens, soğuk,	Stres, mens, fatig
Etyoloji	İdyopatik (familyal/ sporadik) Sekonder	İdyopatik (familyal/ sporadik) Sekonder	İdyopatik (familyal/ sporadik) Sekonder	İdyopatik (familyal/ sporadik) Sekonder

PKD: paroksismal kinezijenik diskinezi, PNKD: paroksismal non-kinezijenik diskinezi, PED: paroksismal egzersize bağlı diskinezi, PHD: paroksismal hipnojenik diskinezi.

KLİNİK ÖZELLİKLER

Proksismal kinezijenik diskinezi (PKD)

Ataklar herhangi bir harekete başlarken ortaya çıkar; oturduğu yerden kalkma, yürümeye başlama, startl gibi ani hareketlerle tetiklenir. Atak süresi oldukça kısa sürelidir, 5 dakikadan fazla sürmez. Genellikle hemen hergün görülür ve günde bir kaç kereden 100'lere varabilir (Tablo2) Atak sıklığı yaşla birlikte azalabilir. Atak sırasında ortaya çıkan diskinezi genellikle unilateraldir ancak bilateral de olabilir. En sık ekstremiteler, daha sonra sırasıyla, yüz, ağız, dil, boyun ve gövde kasları da etkilenebilir. Bazan distoniye bağlı olarak konuşma etkilenir ve hasta konuşamaz olabilir, ancak hiç bir zaman bilinç değişikliği olmaz. Atak öncesi dönemde ekstremitede parestezi, karıncalanma, sersemlik hissi, ağızda garip tat, epigastrik rahatsızlık şeklinde öncül belirtiler tanımlanabilir.

Hastalık genellikle çocukluk çağlarında, nadir olarak erişkin dönemde başlar. Erkeklerde daha sıktır. Çoğu familyal özellik taşır. Genellikle otozomal dominant (OD) geçiş baskın olmakla birlikte, otozomal resesif (OR) ve OD-inkomplet penetrans da tanımlanmıştır. Nadir olarak X-bağlı geçiş tanımlanmıştır. OD geçiş gösteren PKD olgularında yapılan genetik analizlerde genetik heterojenite saptanmıştır. Halen saptanmış 3 farklı lokus bulunmaktadır (Tablo 2). İki lokus 16. kromozomdadır. Birinci lokus PKD ve infantil konvülziyonlar (PKD/IK) tanımlanan ailelerde 16. kromozomun perisentromerik bölgesine - 16p11.2-q12.1'e - lokalize edilmiştir ve epizodik kinesijenik diskinezi 1 (EKD1) olarak isimlendirilmiştir. PKD/IK bebeklik döneminde başlayarak 2 yaş civarında sona eren afebril konvülziyonlar ve bebeklik veya adolesan dönemde başlayan erişkin dönemde sona erebilen PKD atakları ile karakterize bir hastalıktır. Bu lokusda "prolin-rich transmembrane protein 2" geni (PRRT2) belirlenmiştir. OD geçişli bu olguların bazıları PKD/IK olgusu olmakla birlikte, bazıların saf PKD olgularıdır, bir kısmına da epilepsi, migren gibi diğer paroksimal hastalıklar eşlik ettiği görülmüştür.

PKD olgularında yapılan genotip-fenotip korelasyon çalışmalarında ise PRRT2 mutasyonu pozitif olan olgularda bu mutasyonu taşımayan PKD olgularına göre hastalığın daha erken başladığı, atakların daha sık olduğu, öncül belirtilerin eşlik ettiği, bilateral etkilenmenin belirgin olduğu ve tedaviye daha iyi yanıt verdikleri belirlenmiştir (Tablo 2).

Bazı saf PKD olgularında lokus 16. kromozomun uzun koluna (16q13-q22.1) lokalize edilmiştir ve EKD2 olarak isimlendirilmiştir. Geni henüz belli değildir. Bir grup PKD ailesinde ise 16. kromozomda bir defekt saptanmamıştır, halen tek bir ailede kromozom 3q28-29 da defekt saptanmış ve bu lokus EKD3 olarak adlandırılmıştır. EKD3'ün geni bilinmemektedir, ancak tanımlanan bölgede bazı iyon kanal genlerinin bulunması kanalopati olasılığını tekrar gündeme getirmiştir (Tablo 2).

X'e bağlı geçiş gösteren bir sendromda motor mental retardasyonla birlikte PKD bildirilmiştir. Bu olgularda Xq13.2 de lokusunda monokarboksilat transporter 8 (MCT8) gen defekti mevcuttur. Bu gen mutasyonunun beyinde, tiroid hormon rezistansına bağlı olarak, dokuya spesifik “nöronal” hipotiroidizme neden olduğu düşünülmektedir (Tablo 2).

Semptomatik (sekonder) PKD'ler genelikle daha ileri yaşlarda görülürler ve beklendiği gibi etyolojilerine bağlı ek nörolojik defisitler içerirler. En sık görülen nedenler Tablo 3de sıralanmıştır.

Tablo 2: Primer Paroksismal Diskinezilerin Klinik ve Genetik Özellikleri

	PKD	PNKD	PED	PHD
Kalıtım	OD	OD	OD	Genellikle Sporadik
Cinsiyet,	E > K	E > K	K>E	E>K
Başlangıç yaşı	<1-20	<1-20	2-30	4-20
Fenomeloji	unilateral veya bilateral ekstremite>yüz>gövde	unilateral veya bilateral, ekstremite>yüz>gövde	bilateral > unilateral alt ekstremiteler > üst ekst	Unilateral, bilateral Ekstremite>yüz>
Atak sıklığı	Ayda 1-2, günde 100	Günde 1-2, haftada 1-2	Günde 1-2, ayda 1-5	Gecede 3-4, Ayda 1-2,
Genetik	EKD1 (PRRT2): 16p11.2-q12.1 (DYT 10) EKD2: 16q13-q22.1 (DYT19) EKD3: 3q28-29 Xq13.2	PNKD1 (MR1): 2q33-35 (DYT8) PNKD2: 2q31 (DYT20) PNKD3:10q22 (KCNMA1) SLC2A1 : 1p34.2 (DYT9 /DYT18 ile alel)	SCL2A1: 1p35-p31.3 (DYT18 /DYT 9 ile alel) 16p11.2-12.1 (DYT10)	PRRT2: 16p11.2-q12.1
Tedavi	Antikonvülzanlar (KMZ>DFH, VA) Asetazolamid	Tetikleyicilerden kaçınma (Klo>VA, PhB, Gabapen) TBZ, Asetazolamid DBS	Tetikleyicilerden kaçınma, Benzodiazepin Asetazolamid, Ldopa Ketojenik diyet (GLUT1 eksikliğinde)	Antikonvülzanlar KBZ> asetazolamid

Patofizyoloji: PKD'nin patofizyolojisi net olarak bilinmemektedir. Bu konudaki tartışmalar kanalopati olasılığı veya epileptik bir fenomen olabileceği üzerine yoğunlaşmıştır. PKD'nin paroksismal bir hastalık olması ve epizodik ataksilerle olan birlikteliği kanalopati olasılığını desteklemiştir. Fakat kromozom 16'da belirlenmiş olan PKD lokuslarında iyon kanal fonksiyonunu kontrol eden herhangi bir gen saptanmamıştır. Öte yandan antikonvülzanlara iyi yanıt veriyor olması membran stabilizasyon bozukluğunu yada bir çeşit epilepsi olasılığını gündeme getirse de, fenomenolojisi daha çok bazal gangliaları telkin etmekte, bilincin korunması, postiktal dönemin olmaması epilepsi dışı bir olayı telkin etmektedir. Bununla birlikte epilepsi ve PKD komorbiditesi nedeniyle ortak bir mekanizma olasılığı da göz ardı edilemez.

Saptanmış olan PRRT2 gen defekti bu hastalığın patofizyolojisin daha net olarak açıklayabilir gibi görünmektedir. PRRT2 transmembran protein ailesine aittir. Fonksiyonu net olarak bilinmemekle birlikte bazal gangliada eksprese edilir ve sinaptozomal ilişkili protein 25 (SNAP25) ile etkileşir. Bu protein de benzer ekspresyon gösterir ve nörotransmiter salınımında, Ca++ ilişkili nöronal egzositozda görev alır. PRRT2 mutasyona uğradığında transmembran proteini özelliğini kaybeder ve SNAP25 ile etkileşime giremez. Bu durumun sinaptik disfonksiyona ve nöronal hipereksitabiliteye neden olarak PKD ataklarına sebep olabileceği düşünülmektedir.

Tedavi: PKD'de ataklar zamanla azalma eğilimindedir. Kadınlarda spontan düzelme daha fazladır ve gebelik sırasında da remisyon görülebilir. Ancak bazı hastalarda da ataklar yaşam boyu devam eder. Genotip-fenotip korelasyon çalışmaları genetik özelliğin prognoza etkili olduğunu işaret etmektedir. Çeşitli antikonvülzanlara iyi yanıt verir. Karbamazepin en sık kullanılan ilaçtır. Ancak, fenitoin, valproat, okskarbazepin, lamotrijin, levetirasetam ve topiramat ile olumlu sonuç bildirimleri de olmuştur. Asetazolamid ve tetrabenazin diğer seçeneklerdir. Kombinasyon tedavileri monoterapiye yeterli yanıt alınamadığında düşünülmelidir (Tablo 2).

Paroksismal nonkinezijenik diskinezi (PNKD)

PNKD'de görülen ataklar PKD'den farklı olarak spontan ortaya çıkar, hareketle ilişkili değildir. Ancak stres, heyecan, halsizlik ile ilişkili başlayabilir veya çikolata, alkol, kahve, çay tüketimi sonrasında çıkabilir. Ayrıca soğuk veya sıcak ile artış gösterebilir. Atak öncesi etkilenen ekstremitede gerilme, parestezi gibi öncül belirtiler bu olgularda da görülür. Atak sıklığı da PKD'ye göre seyrektir ve çok uzundur; günde bir kaç kez olabildiği gibi ayda 1 -2 kadar seyrek de olabilir. Ataklar saatler günler sürebilir (Tablo 2). Ataklar PKD'de olduğu gibi genellikle unilateral - hep aynı tarafta veya değişen taraflarda olabilir. Ekstremiteler öncelikli olmak üzere yüz ve gövde de etkilenir. Konuşma bozulabilir. Bilinç yitimi olmaz. Ağır ataklar hastanın yürümesini ve günlük aktivitelerini engelleyebilir.

Başlama yaşı değişkenlik gösterir. Ancak genellikle çocukluk çağlarında başlar, PNKD'lerin çoğu familyal özellik taşır. OD geçiş baskındır. Sporadik olanlarda cinsiyet dağılımı eşitken familyal olgularda erkekler daha fazladır.

Semptomatik PNKD'de de en sık semptomatik etyolojik neden MS'dir. Psikojen etyoloji diğer paroksismal diskinezilerde pek rastlanmazken PNKD'de görülen sık nedenlerden biridir. Ayrıca endokrin, metabolik, infeksiyöz, vasküler, dejeneratif hastalıklara ve hatta ilaçlara bağlı olarak PNKD tanımlanmıştır (Tablo 3).

Patofizyoloji: Bilinmiyor, genetik çalışmalar bu yönde daha detaylı bilgiler verecektir. PNKD heterojen genetik özellik göstermektedir. Üç farklı genetik haritalama elde edilmiştir (Tablo2). İlki kromozom 2q33-35 de lokalize edilmiştir (Tablo 2). Burda miyofibrilogenez regulator1 geninde (MR-1) defekt saptanmıştır. Genotip-fenotip korelasyon çalışmalarında MR-1 mutasyonu pozitif olan olgularda hastalığın daha erken başladığı, atakların daha kısa sürdüğü, alkol, kahve ve emosyonel stress ile tetiklenmenin belirgin olduğu, uyku yararının bulunduğu ve bezodiazepine yanıtın daha iyi olduğu saptanmıştır. MR-1 geni bir iyon kanal geni değildir; hidroksiasilglutatyon hidrolaz geninin (HAGH) homoloğudur. HAGH

metilglioksolü detoksifiye eder. Metilglioksol ise kahve ve alkollü içeceklerde bulunur ve oksidatif stresin yan ürünü olarak üretilir. MR-1 geni artık PNKD geni olarak adlandırılmaktadır ve bu genin sinaptik aktif bölge proteinleri RIM1 ve RIM2 ile etkileştiği ve nörotransmitter salınımını module ettiği belirlenmiştir. Mutant protein nörotransmitter egzositozunu inhibe etmekte yetersiz kalmaktadır.

İkinci lokus 2q31'e lokalize edilmiştir. İkinci kromozomda bu lokusa yakın yerlerde iyon kanal genleri mevcuttur. PNKD için de iyon kanal gen defekti olasılığı üzerinde durulmuştur. Ancak henüz bir iyon kanal geni saptanmamıştır.

Üçüncü tipde PNKD'ye eşlik eden epilepsi tanımlanmaktadır ve 10q22'ye lokalize edilmiştir. Bu tipde kalsiyum sensitif potasyum kanalı (KCNMA1) alfa sub unitesinde mutasyon saptanmıştır.

Spastik parapareziyle birlikte olan PNKD için lokus 1p34.2 kromozondadır ve bu kromozom glukoz transporter tip 1 (GLUT1) kromozomudur. Burdaki SLC2A1 geninde mutasyon ile ilişkilendirilmiştir. Bu gen aynı zamanda PED ile ilişkili gendir (Tablo 2).

Tedavi: PNKD atakları zamanla sıklık ve ağırlık açısından azalma gösterebilir. Gebelikte düzelme olabilir. Bununla birlikte ne yazık ki olguların çoğunda ataklar devam eder ve tedaviye zor yanıt verir. Antikonvülzanlara yanıtı değişkendir. Endokrin nedenlere bağlı PNKD etyolojiye yönelik tedaviye yanıt verir. Fakat genel olarak semptomatik PNKD'nin etkili tedavisi yoktur. Denenmiş ve olumlu yanıt bildirilmiş olan çeşitli ilaçlar arasında klonozepam, oxazepam ve diğer benzodiazepinler ilk sıralarda yer alır (Tablo 2). Fenobarbital, valproik asit ile de kısmen olumlu sonuçlar bildirilmiştir.Tetrabenazin ve gabapentin de kısmen etkili olabilen ajanlar olarak ileri sürülmüştür. Karbamazepin, asetazolamid, haloperidol, klordiazepoksid, trikesifenidil, levodopa ile değişken yanıtlardan söz edilmektedir. Son yıllarda az sayıda hastada talamik veya pallidal derin beyin stimülasyonu denenmiş ve olumlu sonuçlar bildirilmiştir.

Paroksismal egzersiz diskinezisi (PED)

PED sadece uzamış egzersiz sonrası ortaya çıkar. Yürüme ve koşmanın dışında ekstremitelerin pasif hareketi, konuşma ve sakız çiğneme ile tetiklenen ataklar da olabilir. PED diğer iki paroksismal diskinezi tipi gibi distoni, kore ve atetoz ataklarından oluşur. Ataklar en az 5-15 dakika yürüme, koşma gibi egzersiz sonrası ortaya çıkar. Açlık, sıcak, soğuk, mensturasyon, alkol, ve stres atakları artırabilir. Bazı olgularda yemek yemenin atakları durdurduğu saptanmıştır. Atak sıklığı günde 1-2'den ayda 1-5'e dek değişebilir. Bu ataklar genellikle 5 ila 30 dakika arasında sürer (Tablo 2). Bununla birlikte bir kaç dakika süren ataklar gibi saatler sürenler de bildirilmiştir. Ataklar esas olarak bacakları etkiler ve bilateral dağılım gösterir. Ancak unilateral ataklarda bildirilmiştir. Ayrıca asimetrik dağılım da belirlenmiştir. Atak öncesi duysal aura çok nadir tanımlanmıştır.

PED'nin epilepsi, migren, hemiplejik migren gibi başka paroksismal hastalıklarla birlikteliği diğer diskinezilere göre daha sıktır. Genellikle çocukluk çağında başlar. Sporadik ve familyal olanlar arasında başlangıç yaşı açısından fark yoktur. Sporadik olanlarda cinsiyet dağılımı eşittir, familial olanlarda ise kadınlarda daha sık görülür. Bildirilen olgu sayısı çok değildir. Familyal olan olguların tamamında otozomal dominant geçiş söz konusudur; penetrasyon değişken olabilir.

Genetik: Kromozom 1p35-p31 üzerindeki SLC2A1 geninde – glukoz transporter 1 geni (GLUT1) - mutasyon tanımlanmıştır. GLUT1 geni kan beyin bariyerinden ana D-glukoz taşıyıcıdır. Bazı mutasyonlar gende tam fonksiyon yitimine neden olmakta ve infantil epiletik nöbetler, mikrosefali, hipotoni, ataksi, spastisite, hemolitik anemi, motor mental retardasyon gibi oldukça ağır bir fenotipe yol açmaktadır. Bazı mutasyonlar ise daha hafif bir klinik sergilemektedirler. Bu mutasyonlar glukoz alınımını azaltmaktadır; bu da uzun süreli egzersiz sonrası kan beyin bariyerinden glukoz transportunun azalması ile beynin enerji ihtiyacının karşılanamaması nedeniyle PED gelişimine yol açmaktadır. Bu olgularda hastalık diğer mutasyon tipine göre daha

geç başlangıçlıdır ve PED dışında epilepsi eşlik edebilmektedir. İnteriktal nörolojik defisit yoktur. Ketojenik diyetin (yüksek yağ, düşük karbonhidrat) nöbetler ve PED üzerine olumlu etkileri olduğunu bildirmiştir.

Saf PED, PED ve epilepsi birlikteliği dışında, nadir ailelelerde PED'nin eşlik ettiği farklı sendromlar ve genetik özellikler tanımlanmıştır. Bunlardan bir tanesi otozomal resesif rolandik epilepsi, PED ve yazıcı krampı ile karakterize bir sendromdur ve genetik defekt kromozom 16p111.2-12.1 de lokalize edilmiştir. Bu lokalizasyon PKD/IK sendromu lokalizasyonu ile örtüşmektedir; bu nedenle bu iki sendromun fenotipik varyasyon olabilecekleri düşünülmüştür.

Tedavi: Tedavi tatminkar değildir. Spontan remisyon çok nadir bildirilmiştir. Bazı olgularda benzodiazepin, klonozepam, l-dopa, triptofan, asetazolamid kısmen etkili olarak bildirilmiştir. Baklofen, fenitoin, karbamazepin ve fenobarbital ise etkisizdir. Bir olguda GPi Pallidotomi uygulanmış ve başarılı bir sonuç alınmıştır. Bazı olgularda patafizyoloji ile uyumlu olarak, yemek yemenin atağı durdurabildiği bilinmektedir; ayrıca son yıllarda genetik çalışmaların ışığında elde edilen veriler nedeniyle ketojenik diyet bir tedavi seçeneği olarak önerilmiştir (Tablo 2). Bu yüksek yağ, düşük karbonhidrat içeren diyet bazı olgularda etkili olabilmektedir. Yağ asidi oksidasyonu ile oluşan ketonlar KBB geçerek beyin için farklı bir enerji maddesi oluşturmakta böylece beynin enerji ihtiyacı azalmaktadır. Ancak bu diyetin getirdiği yan etkiler nedeniyle hastalar arasında çok yaygın kabul görmemiştir.

Paroksismal hipnojenik diskinezi (PHD)

PHD'nin bir epileptik fenomen mi yoksa hareket bozukluğu mu olduğu konusu halen tartışmalıdır. Uykunun NonREM (NREM) fazında ortaya çıkan genellikle ballistik özellikler içeren, dakikalar ya da saatler süren hiperkinezilerden oluşur. NREM uykunun 2. fazında görülür. Hastada atak öncesi klinik ve EEG olarak uyanma belirtileri gözlenir. Hasta atak sırasında gözlerini açar ve kol ve bacaklarını, gövdesini ballistik hareketler ve distonik postürlerle savurur. Distallerde koreatetoz görülebilir.

Bazı olgularda ağrı duyumunda artış ile karakterize bir prodromal semptomdan bahsedilir. Atak sırasında irregüler nefes alıp verme, istemsiz vokalizasyonlar ve taşikardi eşlik edebilir. Atak sonrası tekrar uyur, ertesi gün atağı hatırlayabilir. Atak sıklığı başlangıçta yılda 2-3'den daha sonra gecede 4-5'e kadar artabilir (Tablo 2). Atak sıklığını artıran nedenler diğer paroksismal diskinezilerin çoğunda olduğu gibi stres, mens, aşırı fiziksel aktivite ve yorgunluktur.

Kısa süren ve ailesel geçiş tanımlana ataklar günümüzde otozomal dominant nokturnal frontal lob epilepsisi (ODNFLE) olarak kabul edilmektedir. Bu ailelerde nikotinik asetilkolin reseptör subuniteyi kodlayan gende mutasyonlar saptanmıştır (CHRNA4 geni; kr 20q13.2-q13.3, CHRNB2 Geni; kr 1g21, kr 15q24 ve 8p21)

Familyal olgular OD geçiş gösterir, genellikle çocukluk çağlarında başlamaktadırlar ve erkekler daha fazla etkilenmektedir. Sporadik olanlarda yaş aralığı değişkendir. Sıklıkla diğer paroksismal diskinezilerle birlikte bildirilmektedir. Sekonder PHD nadir bir kaç olgu dışında (kafa travması, MS, Huntington Hastalığı) pek tanımlanmamıştır.

Yeni olarak 11 PHD olgusunda diğer paroksismal diskinezi genleri çalışılmış ve kısa süreli atakları olan 2 PHD olgusunda tıpkı PKD olduğu gibi PRRT2 gen defekti saptanmıştır. Bu sonuç "her PHD ODNFLE'dir" tezini çürütmektedir. Bu tablonun bir kısım olgu için epileptik bir fenomenden farklı bir hareket hastalığı olduğu bir kez daha görülmüştür.

Tedavi: Ataklar yaşla azalma göstermez ancak nadir spontan remisyonlar bildirilmiştir. Özellikle kısa süren ve epileptik olduğu kabul edilen tipde karbamazepin oldukça etkilidir. Ayrıca fenitoin, fenobarbital kullanılabilir. Uzun süreli PHD ise asetazolamid, haloperidol denenebilir, bu tipde antikonvülzan ve fenotiazilere yanıt gözlenmemiştir.

Tablo 3 Semptomatik Paroksismal Diskinezi Nedenleri

- **Multipl skleroz**
- **Travma (Santral veya periferik)**
- **Serebrovasküler hastalıklar (Strok, GİA)**
- **Endokrin nedenler (Hipoparatiroidi, Psödohipoparatiroidi, Hipo- ve hipertiroidi, Diabetes Mellitus, Non-ketotik hiperglisemi, Hipoglisemi)**
- **SSS veya medulla spinalisde YKO**
- **Moya-moya**
- **Antifosfolipid sendromu**
- **Ensefalit, HIV infeksiyonları**
- **İnfantil hemipleji**
- **HH, PSP, SSPE, Leigh, Sistinüri**
- **İlaçlar (metilfenidat, fluoksetin)**
- **Psikojen (özellikle PNKD için)**

GİA: geçici iskemik atak, HH: huntington hastalığı, PSP: progresif supranükleer felç, SSPE: subakut sklerozan panensefalit, SSS: santral sinir sistemi, YKO: yer kaplayan oluşum

Ayırıcı Tanı: Paroksismal diskinezi düşünülen hastalarda epilepsi, tetani, startle, hiperekpleksi, tik ve psikojen hareket bozuklukları ekarte edilmelidir. Semptomatik paroksismal diskinezi olasılığı araştırılmalı ve gerektiğinde etyolojik nedenlere yönelik ileri tetkikler yapılmalıdır (Tablo3-4).

EPİZODİK ATAKSİLER

Tekrarlayan ataksi ve inkoordinasyon ataklarının gözlendiği heterojen vasıflı bir hastalık grubudur. İnsidansı 1/100.000 civarındadır. Epizodik ataksilerde (EA) temel klinik bulgu; koordinasyon bozukluğu ile seyreden atakların ortaya çıkışı ve ardından semptomların ortadan kalkışının

gözlenmesidir. Sporadik vakalar bildirilmekle beraber çoğu otozomal dominant kalıtsal geçişlidir.

Tablo 4 Ayırıcı tanı için gerekli laboratuvar tetkikleri

Glukoz, BUN, Kreatinin,
AST, ALT, CK
Sodyum, Potasyum, Kalsiyum,
Hormonlar (öz , TSH, Parathormon)
Seruloplazmin,
Periferik yayma, CBC, Ferritin,
Laktik asit/ Pürivik asit, Amonyak,
İdrar ve kanda aminoasitler,
Kollagen doku testleri,
Antikardiolipin- antifosfolipid antikorları
Enfeksiyon testleri
EEG, (hiperventilasyonlu, iktal, uyku)
Serebral MRI
SPECT
Karotis-vertebral doppler USG (gerekirse)
Servikal+serebral MRI anjio (gerekirse)
Paraneoplastik inceleme (gerekirse)
Psikiyatrik değerlendirme

Birçok alt tipi mevcuttur ve tiplendirmeler klinik özelliklere ve genetik özelliklerine göre yapılmaktadır (Tablo 1). EA alt tiplerinin klinik bulguları birbirleriyle çok benzerdir. Sadece EA1 ve EA2 değişik etnisiteye sahip farklı ailelerde tanımlanmıştır. Kalsiyum ve potasyum kanal genleri olan KCNA1 ve CACNA1A'deki mutasyonlar sonucu ortaya çıkmaktadırlar. CACNB4 ve SLC1A3'deki mutasyonlar da EA5 ve EA6'a yol açmaktadırlar. UBR4'ünde EA ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Tablo 1 Epizodik Ataksi Tipleri ve Klnik Özellikleri

	EA1	EA2	EA3	EA4	EA5	EA6	EA7	EA8
Atak Süresi	Saniye-dakika	Saatler	Dakika-saatler	Kısa	Saatler	Saatler-günler	Saatler-günler	Dakika-saatler
Başlangıç yaşı	Çocuk-Adolesan	Çocuk-Genç	Bebek-Orta yaş	Genç-Orta yaş	> 20 yaş	Çocuk	<20 yaş	Erken Bebeklik
İnteriktal Myokimi	+	-	+	-	-	-	-	+
İnteriktal Myotoni	+	-	-	-	-	-	-	-
İnteriktal Ataksi	-	+	-	-	+	+	-	+
İnteriktal Nistagmus	-	+	-	+	+	+	-	+
Epilepsi	+	+	-	+	-	+	-	-
Tinnitus	-	-	+	Sık	-	-	Nadir	Nadir
Vertigo	-	+	+	+	+	+	+	+
Kalıtım	OD	OD	OD	OD	OD	Sporadik /OD	Multipl	OD
Kromozom	12q13	19p13	1q42	Bilinmiyor	2q22-q23	5p13.2	19q13	1p36.13
Gen	KCNA1	CACNA1A	Bilinmiyor	Bilinmiyor	CACNB4	SLCIA3	Bilinmiyor	UBR4
Protein	Kv1.1	Cav2.1	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Cav2.1	EAATI	Bilinmiyor	Ubiquitin-protein ligaz
Tedavi	ASTZD	ASTZD	ASTZD	-	ASTZD	ASTZD	-	Klo > ASTZD

EA1:İnteriktal myokiminin eşlik ettiği hafif ataksi epizodlarıyla karakterize bir hastalıktır. Başlangıç erken çocukluk dönemindedir. Ana bulgu imbalans,

inkoordinasyon ve konuşmada yavaşlamadır. Bu bulgular fiziksel, emosyonel stres, irkilme ve ani hareketlerle tetiklenmektedir. Ataklar kısa sürelidir. Hastaların en az beşte birinde serebellar semptom ve bulgular kalıcı olarak gözlenebilmektedir. Myokimi klinik olarak görülebildiği gibi elektrofizyolojik olarak da saptanabilir.Göz, dudak çevresi ve parmaklarda belirgindir. Birçok hastada nöromyotoni de vardır. Myokimi veya myotoni varlığı periferik sinir tutulumunu düşündürmektedir. Distal güçsüzlük, tremor, koreatetoz ve kognitif bozukluklar da görülebilen diğer bulgulardır.

KCNA1 kromozom 12p13 üzerinde yerleşen EA1'den sorumlu gendir. Kv1.1 adlı voltaj kapılı potasyum kanallarını kodlamaktadır. KCNA1 mutasyonları presinaptik sepet hücrelerde GABA'nın fazla salınımına yol açarak hipereksibiliteye yol açmaktadır. Serebellumun inhibitör çıkımının belirgin azaldığı düşünülmektedir.Bu durum hastalarda gözlenen serebellar semptomları açıklayabilmektedir. Ayrıca günümüze kadar 30 ayrı mutasyon da bildirilmiştir. Tüm saptanan mutasyonlarda K+'un salınmasında kapı ve kanal bağımlı azalma bulunmaktadır.

EA1'in tanısı için rutin yapılan bir genetik test yoktur. Tanı iyi alınan öykü ve klinik muayeneye dayanmaktadır. İnteriktal elektromyografi tanıda yardımcıdır. Görüntülemeni tanıda yeri yoktur.

EA1 tanılı hastalar ani hareketlerden sakınarak atakların ortaya çıkmasını engellemeyi öğrenebilirler. Tedavi gerektiren durumlarda ataktan korumak için asetazolamid (500-700 mg/gün) etkilidir. İkinci basamak tedavi olarak karbamazepin ve fenitoin denenebilir (Tablo 1).

EA2: En sık görülen epizodik ataksi tipidir. Birkaç dakika-gün süren aralıklı ataksi, konuşma bozukluğu, bulantı, vertigo, diplopi ve osilopsi atakları gözlenebilir. Ataklar stres ve egzersizle tetiklenirken irkilmeyle tetiklenmez. Atak süresi EA1 ile kıyaslandığında daha uzundur. Ataklar pür ataksi şeklinde olabilirken bazen serebellum, beyinsapı hatta kortex bulguları da gözlenebilir. Hastaların %50'sinde

migren saptanmıştır. Genellikle çocukluk çağlarında başlamakla birlikte, altıncı dekatta başlayan hastalar da bildirilmiştir.

Kromozom 19p13 üzerindeki P/Q-tip voltage kapılı kalsiyum kanalının α1 subunit ini (Cav2.1.) kodlayan CACNA1A genindeki mutasyon sorumludur . Bu kanallar serebellumdaki purkinje ve granül hüzrelerinde bulunmaktadır. CACNA1A mutasyonu Ca2+ 'in Cav2.1. e doğru hücre içine girişini azaltarak pacemakerın duyarlılığını azaltmaktadır. Bu da purkinje hücrelerinde düzensiz ateşlemelere yol açarak EA2 semptomlarını yaratmaktadır.

EA2 geni SCA6 geni ile aynıdır fakat mutasyonlar farklıdır. Bu gendeki farklı mutasyonlar ailesel hemiplejik migrene de yol açmaktadır.

Asetazolamid arteriyel PH 'ı azaltarak koruyucu olabilir. Bir potasyum kanal blokeri olan 4-aminopiridin de diğer etkili olabilecek ajandır.

Diğer EA'ler: Diğer EA tipleri sadece bir veya birkaç ailede tanımlanmıştır. EA3 Kanadalı genis bir ailede tanımlanmıştır. Genellikle 30 dakikadan kısa süren tekrarlayıcı trunkal ataksi, vertigo ve tinnitus ataklarıyla karakterizedirler. Diğer ek bulgularsa; interiktal myokimi,başağrısı , görme bulanıklığı, diplopi, güçsüzlüktür.

EA4; periodik vestibülosserebellar ataksi olarak tanımlanmaktadır. Ataksi, vertigo, bakışla tetiklenen nistagmus görülmektedir. Ortaya çıkış 3-6 dekadlardadır. Ataklar saatler içinde sona erer ve asetazolamide yanıt yoktur. Bazılarında progresif serebellar ataksi gelişir.

EA5; CACNB4 mutasyonu vardır. Fransız bir ailede tanımlanmıştır. Klinik bulguları EA2'e benzer. Asetazolamide yanıtlıdır.Tek fark başlangıç yaşı daha geçtir.

EA6; SLC1A3 muatsyonu sonucu görülmektedir. Farklı iki kişide farklı klinik fenotip şeklinde görülmüştür. İlki; çocuk yaşta, sporadik , EA'nın ağır bir formudur; hastada nöbet, migren ve alternan hemipleji gözlenmiştir. Diğeri ise daha hafif bulgularla ortaya çıkan asetazolamide yanıtlı bir epizodik ataksidir.

EA7; Bir ailede dört jenerasyon boyunca yedi kişide görülmüş bir klinik tablodur. Semptomlar EA2 'ye benzer ancak interiktal bulgular yoktur.

EA8; Üç jenerasyon İrlandalı geniş bir ailede tanımlanmıştır. Genel güçsüzlük, sarsaklık ve konuşmada yavaşlık ile karakterizedir. Nistagmus, myokimi ve intansiyonel tremor da klinik tabloya eklenebilmektedir. Klonazepama yanıtı asetazolamidden daha iyidir.

HUZURSUZ BACAKLAR SENDROMU

Huzursuz bacaklar sendromu (HBS), bacaklarda derin, iyi tanımlanamayan rahatsızlık hissi veya dizestezi ile şekillenen sensorimotor bozukluktur. HBS semptomları uzun istirahat esnasında veya hasta özellikle gece uykuya dalarken veya uyumaya çalışırken ortaya çıkma eğilimindedir. Hareketin başlatılması ile bu duyumsamalar kaybolur. Semptomların sirkadiyen bir ritmi vardır ve geceleri kötüleşir. Genellikle uykudan uyandır, bu nedenle de kronik uyku bozukluğu, emosyonel strese yol açmaktadır. Rahatsızlığın tanımlanması güç olabilir; karıncalanma, sürtünme, çekme ve gerilme gibi kavramlar kullanılabilir. Duyumsama genellikle bilateraldir ve kollar nadiren tutulur. Bacaklardaki rahatsızlık hissi dinlenme birlikte başlar. Dinlenme süresinin uzaması ile belirginleşir. Semptomlar otururken veya yatarken ortaya çıkabilmektedir. Şikayetlerin ortaya çıkması veya hafiflemesi için özel bir vücut pozisyonu yoktur. Bacaklardaki huzursuzluk hissinin hareketle geçmesi beklenmektedir. Klinik gidiş hastalığın ilk görülme yaşına göre değişkendir. Geç başlangıçlılarda hızlı progresyon ve genellikle tıbbi tedavi ihtiyacı olmaktadır. Erken başlangıçlılarda ise yavaş olarak ilerler. HBS toplumda oldukça sık görülen bir hastalıktır. Toplum genelinde prevalansı % 3-10 arasında değişmektedir. Türkiye'den bildirilen prevalans % 3,2-3,4'dür; 40 yaş üzerinde ise % 9,7 olarak bulunmuştur. Genel olarak orta-ileri yaş

hastalığıdır. Hastaların yaklaşık üçte birinde ilk şikayetler 20 yaşından önce ortaya çıkmaktadır. Erken dönemde semptomlar genellikle hafifken yaşın ilerlemesi ile birlikte şiddetlenmekte ve 50-60 yaşlarında tedavi ihtiyacı ortaya çıkmaktadır. Kadınlarda yaklaşık 2 kat daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Primer ve sekonder olarak sınıflandırılabilir. Primer HBS hiç bir semptomatik nedeneye dayanmaksızın idyopatik veya genetik olarak ortaya çıkan tablodur. Sekonder nedenlere bağlı olanlar Tablo 1'de sıralanmıştır. Sekonder HBS nedeni olabilen bu hastalıkların bazılarında neden-sonuç ilişkisi daha net bilinirken, çoğunda fizyopatoloji net değildir.

Tablo 1. Sekonder HBS Nedenleri

Kronik böbrek hastalığı
Diabetes Mellitus
Gebelik
Anemi
Polinöropati
Romatoid artrit
Sjögren sendromu
Parkinson hastalığı
Konjestif kalp yetmezliği
Uyku apne sendromu

Patofizyoloji: HBS patofizyolojisi henüz bütünüyle anlaşılmış değildir. Temel olarak dopaminerjik sistem bozukluğu ve demir eksikliği üzerinde yoğunlaşılmaktadır.

1. *Dopaminerjik Disfonksiyon*: Dopaminerjik aktivitedeki diürnal değişim HBS'deki sirkadien ritmle paralellik göstermesi nedeniyle geceleri azalan dopaminerjik nörotransmisyonun semptomlara yol açtığı düşünülmektedir.Bu hasta grubunda PET ve SPECT çalışmalarında bazal ganglionlarda pre- ve post sinaptik dopamin reseptör anormaliği olduğu gösterilmiştir. Dopamin replasmanı ile semptomlarda düzelme olduğu gibi, dopamini tüketen ya da azaltan ilaçlarla da hastaların semptomlarında şiddetlenme olduğu da bilinmektedir. Diğer bir sirkadien

ritmisitesi olan hormon olan melatoninin de dopamin sekresyonu üzerine inhibitör etkisi bulunması nedeniyle HBS 'e etkisi olabileceği düşünülmektedir.

2. *Demir Eksikliği:* HBS'de rol oynadığı bilinen faktörlerden biridir. Ancak demir eksikliğinin hangi mekanizmayla dopaminerjik disfonksiyona yol açtığı belirsizdir. İdiopatik HBS'de sistemik demir düzeyi normalken santral sinir sistemi (SSS) demir düzeyi düşük olabildiği bulunmuştur. Demir, dopamin sentezinde hız kısıtlayıcı enzim olan tirozin hidroksilazın kofaktörüdür. Tirozinin levodopaya dönüşmesi için demir gereklidir. Levodopa ise dekarboksile olarak dopamine dönüşür. Fakat eksikliğinin dopamin azalmasına yol açmamakta olduğu son dönem çalışmalarla ortaya konulmuştur. Bu nedenle günümüzde serum demirinden çok ferritinin HBS'deki rolü üzerine yoğunlaşılmaktadır.

3. *HBS'de Gebelik:* Özellikle üçüncü trimestrde yoğunlaşmak üzere gebelerin yaklaşık dörtte birinde görülebilen bir durumdur. Genellikle gebeliğin bitiminden sonra kısa süre (İki hafta-bir ay) içinde semptomlarda gerileme olmaktadır. Gebelik döneminde saptanan geçici HBS ileri dönemde kronik HBS gelişimi için bir risk faktörüdür. Demir ve folat eksikliği, artmış östrojen, progesteron ve prolakin düzeyleri, stres düzeyindeki artış , düzensiz gece uykusu, ve olası radikülopati, gebelikte HBS gelişiminde rolü olduğu öne sürülen hipotezlerdir.

4. *Diğer Olası Nedenler:* HBS pek çok hastalık ile komorbiditesi olan bir hastalıktır, örneğin böbrek yetmezliği, Diabetes Mellitus, romatolojik bazı hastalıklar gibi (Tablo 1). Bu hastalıklarda demir düzeyinden bağımsız bir ilişkisi vardır. Net veri olmasa da sigara, alkol, kafein kötü kullanımı gibi birtakım alışkanlıkların da HBS için artmış risk faktörleri olması söz konusudur. Bazı medikal tedaviler de HBS'i arttırabilmektedir (Tablo 2).

Tablo 2: HBS'nu Artıran İlaçlar

Serotonin geri alınım inhibitörleri
Trisiklik antidepresanlar
Dopamin Antagonistleri
Antihistaminikler
Lityum
Kafein

Genetiği: HBS'unda yaklaşık % 60 oranında aile anamnezi almak mümkündür. Otozomal dominant geçiş olma olasılığı ön planda düşünülen bu hastalıkta otozomal resesif kalıtım ve yüksek taşıyıcılık oranı daha olasıdır. Yapılan çalışmalarda HBS için genetik risk taşıyan iki gen saptanmıştır. Bunlardan birincisi (homeobox gene MEIS1) embriyonik gelişim esnasında tutulur. Varyantlarıysa; mitojen-aktive protein kinaz MAP2K5, ve transkripsiyon faktörü LBXCOR1'dir.

Tanı : Uluslararası HBS Çalışma Grubu tarafından 1995 yılında tanı kriterleri oluşturulmuştur. 2003 ve 2014 yılında revize edilmiştir (Tablo 3).

Beş tanı kriteri, HBS'nin karakteristik özelliklerine odaklanmıştır. Kriterlerin tümünü karşılayan hastalar HBS tanısı alırlar. Destekleyici özellikler tanı için gerekli değildir, fakat kesin olmayan olgularda yardımcıdır. HBS'de tanı klinik ve öyküye göre konmaktadır. Primer HBS ise; sistemik ve nörolojik muayene normal sınırlardadır. Tanıyı doğrulayan ya da net tanıya götüren herhangi bir objektif test yoktur. Laboratuvar incelemeleri, elektrofizyolojik incelemeler, polisomnografi (PSG), "suggested immobilisation test" (SIT) ve aktigrafi tanıya yardımcı tetkiklerdir. Sekonder HBS 'de ise; ferritin, BUN, kreatinin, açlık kan şekeri, magnezyum, TSH, vitamin B12, folat, glukoz tolerans testi laboratuar tetkikleri değerlendirilmelidir. Gerekirse spibal MRI, elektronörografi-elektromiyografi (ENG-EMG) gibi ileri tetkikler yapılmalıdır.

Tablo 3. Huzursuz Bacaklar Sendromu (HBS) Tanı Kriterleri

Temel tanı kriterleri
1. Bacaklarda rahatsız edici veya hoş olmayan duyumsamaların eşlik ettiği veya bu hislerin neden olduğu bacakları hareket ettirme ihtiyacı 2. Hareket ihtiyacı veya rahatsız edici bu duyumsamalar istirahat veya uzanma ya da oturma gibi hareketsizlik döneminde başlar veya kötüleşir 3. Hareket ihtiyacı veya rahatsız edici duyumsamalar yürüme veya germe gibi hareketler esnasında kısmen ya da tamamen ortadan kalkar. 4. Hareket ihtiyacı veya rahatsız edici duyumsamalar akşam veya gece gündüze göre daha fazla kötüleşir, veya sadece akşam veya gece ortaya çıkar 5. Yukarıda sayılan özellikler başka bir medikal veya davranışsal duruma (myalji, venöz staz, bacak ödemi, artrit, bacak krampları, pozisyonel rahatsızlık hissi, huy edinilmiş ayak vurma gibi) bağlı değildir.
Destekleyici klinik özellikler
1. Birinci derece akrabalarda aile öyküsü 2. Dopaminerjik tedaviye yanıt 3. Periyodik bacak hareketleri (uyanık veya uyku sırasında) 4. Ağır gündüz uyku halinin olmaması
Klinik seyir ile ilişkili belirteçler
a) Kronik/persistan HBS: Tedavi verilmediği takdirde son bir yılda semptomların ortalama en az haftada 2 kez ortaya çıkması b) Aralıklı HBS: Tedavi verilmediği takdirde son bir yılda semptomların ortalama haftada 2 kezden az ortaya çıkması ve yaşam boyu en az beş epizod olması
Klinik anlamlılık ile ilişkili belirteçler
HBS semptomları uyku, enerji/zindelik, günlük aktiviteler, davranış, bilişsel durum ve duygu durum üzerine etkileri ile sosyal, eğitim, iş ve diğer önemli fonksiyonel alanlarda ciddi sıkıntı ve yetersizliğe sebep olur.

Ayırıcı Tanı: HBS'unu taklit eden bazı durumlar olabilir. Ayırıcı tanıda bunları da göz ardı etmemek gerekir (Tablo 4). Bununla birlikte bu tabloda yer alan bacak krampları, PNP gibi durumların HBS eşlikçisi olabileceğini de unutmamak gerekir.

Tablo 4 HBS Ayırıcı Tanısı

Sık	Ender
Bacak krampları	Miyelopati
Pozisyonel rahatsızlık	Miyopati
Lokal bacak zedelenmesi	Vasküler klodikasyo
Artrit	Nörojenik klodikasyo
Bacak ödemi	Hipotansif akatizi
Venöz staz	Ortostatik tremor
PNP/Radikülopati	Ağrılı bacak hareketli
Anksiyete	parmak sendromu
Miyalji	
Akatizi (ilaca bağlı)	
Habitüel ayak hareketleri	

Tedavi: Farmakolojik ve non-farmakolojik tedaviler şeklinde iki basamakta ele alınabilir. Öncelikle sekonder sebepler ve birlikte görülen hastalıklar varsa tespit edilmeli ve tedavi edilmelidir. Örneğin demir eksikliği ve HBS olan bir hastada demir replasman tedavisi mutlaka uygulanmalıdır. Tedavi seçenekleri semptomların sıklık ve şiddetine göre düzenlenir. HBS çalışma grubunun 2004 yılında oluşturduğu algoritme göre, hastalık tedavi açısından 3 kategoride: 1.Aralıklı HBS 2. Günlük HBS 3. Dirençli HBS olarak ayrılmaktadır. Aralıklı HBS ortaya çıktığı zaman tedavi gerektiren, sürekli

tedaviye gerek olmayan durumdur. Günlük HBS günlük düzenli tedavi gerekir. Dirençli HBS ise günlük ve doz ayarı yapılmasına karşın iyi yanıt alınamayan ve artan HBSdur.

Dopamin agonistleri HBS tedavisinin ana ilkesidir. Gün boyu HBS semptomları olan orta ve ağır hastalarda uzun etkili preparatlar tercih edilebilir. Pramipexol ve ropinirolun uzun etkili formları bulunmaktadır. Levodopa/carbidopa kısa süreli hızlı etkiye sahip olması nedeniyle (uzun salınımlı formlarında bile) aralıklı şikayetleri olan hastalarda tercih edilmelidir. Kesinlikle etkili bir tedavi olmasına rağmen günlük kullanımında hastanın kliniğinde (semptomların kötüleşmesi, şikayetlerin daha erkene taşınması, kollar gibi yeni vücut alanlarında da şikayetlerin başlaması) bir artışa yol açabilir. Günlük HBS şikayetleri olan hastalarda bu nedenle levodopa/carbidopa tercih edilmemelidir. Dopamin agonisti kullanılan HBS hastalarında da dürtü kontrol bozukluğunun gelişebileceği akılda tutulmalıdır. Hergün semptomları olan özellikle nöropatik ağrısı olan HBS'de gabapentin alternatif bir tedavi aracı olabilir ve dirençli HBS'lerde dopamine ek tedavi olarak da faydalıdır. Diğer farmakolojik ajan seçenekleri ise; klonazepam ve zolpidemdir. Semptomların aralıklı olduğu HBS'de uykusuzluk varsa ya da dirençli HBS vakalarında faydalıdırlar. Aralıklı ve günlük semptomları olan HBS hastalarında düşük potanslı opioidler de tercih edilebilir.

Hafif düzeyde HBS semptomları olan hastalarda farmakolojik olmayan tedavi yöntemleri öncelikle denenmelidir. Uyumadan önce germe egzersizleri gibi hafif-orta dereceli fiziksel aktivite, sıcak banyo işe yarayabilmektedir. HBS'li hastaların, semptomlarını şiddetlendirdiği bilinen kafein, nikotin, alkol, antihistaminik, antidopaminerjik aktivite gösteren antiemetik, antipsikotik ve antidepresanlardan kaçınmaları gerekmektedir .

TİK İLE GELEN HASTADA YAKLAŞIM VE TEDAVİ İLKELERİ

Doç. Dr. Betül Özdilek

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD

Prof. Dr. Dilek İnce Günal

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD

Tanım ve sınıflama

Tikler ani, hızlı, tekrarlayıcı, ritmik olmayan, bastırılabilen istemdışı ya da yarı-istemli, kendiliğinden düzelen, kısa süreli kas kasılmasını takiben oluşan hareket (motor tikler), konuşma veya sesler (fonik tikler) dir. Tikler sıklık, yoğunluk, süre ve çeşit olarak değişkendir, dağılımları da değişebilir. Tikler çeşit olarak motor ve fonik tikler, karmaşıklık açısından ise basit ve kompleks tikler olarak sınıflandırılır (Tablo 1). Basit motor tikler yalnızca bir kas grubunun kasılmasıyla oluşur. Hareketin özelliğine göre klonik, tonik veya distonik niteliktedir. Klonik tikler kısa, atmaya benzer hızlı hareketlerdir. Tonik tikler izometrik kasılmalardır. Distonik tikler ise uzayan anormal postürlerdir. Distonik veya tonik tikler "blokan tik" şeklinde ortaya çıkabilir. Blokan tik, süregiden hareket ya da konuşmanın aniden kesilmesidir. Kompleks motor tikler normal motor işlev ya da ifadelere benzeyen, fakat uygunsuz ve zamansız olarak vuku bulan koordine, sıralı hareketlerden oluşur. Bu hareketler amaçsız hareketler olabileceği gibi, amaçlı hareketlere de benzeyebilir. Bazen bu tikler, kişinin kendisine zarar verebilecek seviyeye kadar şiddetlenebilir. Kompleks motor tiklerde - örneğin kafada bir atma hareketini takip eden saçını düzeltme hareketinde olduğu gibi- kamuflaj amacını taşıyan psödo-istemli hareketler (parakineziler) olabilir.

Hastaların %80'i tik öncesinde "öncül his" yaşadıklarını bildirmektedir. En sık tikin yapılması için hissedilen zorlama hissi olduğu bildirilmektedir. Diğer zor tanımlanan hisler anksiyete ve öfkedir. Göz kırpma öncesi gözde yanma hissi, başta atma veya boyunda kasılma öncesinde boyunda gerginlik hissi, el ya da kolu oynatınca geçen bir huzursuzluk hissi, burnu oynatmadan önce burunda kaşıntı, boğaz temizleme öncesi boğazda gıcıklanma gibi hisler

olabilir. Bazı otörler bunları duyusal tik olarak düşünür. Öncül hislere yanıt olarak ortaya çıkan tikler, iyi hissedene dek sürdürüldükten sonra bilinçli olarak baskılanabilirler. Tikler yapıldıktan sonra geçici süre rahatlama yaşanır. Stres, anksiyete, heyecanlanma, sıkılma, zihinsel ya da fiziksel yorulma ve tiklerini artık baskılamanın gerekmediği çelinme durumlarında sıklıkla artar. Zihinsel konsantrasyonla ve çelinme ile azalır. Tikler dopaminerjik ilaçlar, metilfenidat ve kokain gibi merkezi sinir sistemi (MSS) uyarıcıları tarafından tetiklenebilir veya şiddetlenebilir.

Tanı

Tik bozukluklarına özgü biyolojik bir belirteç olmadığından, tanıyı tecrübeli bir klinisyen, hastayı dikkatli bir şekilde değerlendirerek koymalıdır. Detaylı anamnezde ilk tikin hangi yaşta başladığı, tiklerin seyri, eşlik eden davranışsal bozukluklar, aile hikayesi, çocukluk gelişim öyküsü sorgulanmalıdır. Çocuk hastalarda öykü çocuğun ailesinden alınır. Tikler değerlendirilirken, öyküye ek olarak bazı ölçekler de kullanılır. Önerilen ölçekler; Yale Genel Tik Şiddet Derecelendirme Ölçeği, Modifiye Rush Tik Derecelendirme ölçeği ve TS şiddet ölçeğidir. Tiklerin direkt veya indirekt izlemi (muayene sırasında tespit edilemeyen tiklerin günlük hayatta çekilecek video kayıtları yoluyla) çok önemlidir. Öykü ve muayene bulgularına göre, tanı için bir algoritma elde edilebilmektedir (Şekil 1). Öykü ve muayenede atipik bulgular veya sekonder tik nedenleri düşündürecek ipuçları varsa o zaman gereken kan ve radyolojik tetkikler yapılmalıdır.

Tik bozukluklarında tanı kriterleri olarak en son 2013 yılında revize edilen DSM-5 sık kullanılmakta ise de (Tablo 3), ayrıca Tourette çalışma grubunun kriterleri de mevcuttur. Tikler ve TB hakkında toplumdaki farkındalık artmışsa da, hala çoğu hasta tanı alamamakta ya da görülen bulgular -hataen- alışkanlıklara, allerjiye, astıma, dermatite, hiperaktiviteye, sinirliliğe ve pek çok diğer duruma bağlanabilmektedir. Tedavi noktasında, tiklerin ve/veya psikiyatrik bozuklukların hangi kombinasyon ve şiddette olduğu çok önemlidir. Davranış bozukluğu değerlendirilirken gerekli tanı kriterlerine bakılıp, uygun değerlendirme ölçekleri de uygulanır.

Tablo 1. Tiklerde fenomenolojik sınıflandırma ve örnekler

Motor Tikler
Basit motor tikler
Klonik: göz kırpma, burun oynatma, yüz ekşitme, omuz silkme, baş veya boyunda atma
Distonik: blefarospazm, blokan tikler, bruksizm, okulojirik hareketler, omuz döndürme, uzamış ağız açma, tortikollis
Tonik: blokan tikler, kol veya bacak atma, karın kaslarında kasılma
Kompleks motor tikler
Kafa sallama, bedeni eğme, dokunma, fırlatma, vurma, zıplama, tekme atma, parmak gösterme, başkasının hareketlerini taklit etme (ekopraksi), başkasının genitalyasına dokunma (kopropraksi), kulak diskinezisi, geğirme, kusma, öğürme
Fonik Tikler
Basit fonik tikler
Burun çekme, boğaz temizleme, inleme, esneme, öksürme, çığlık, üfleme, emme sesleri çıkartma, havlama sesleri
Kompleks fonik tikler
Ses imitasyonları, Ekolali (başkasının kelime öbeklerini tekrar etme), palilali (bir kelimenin son hecesinin ya da cümlenin son kelimesinin tekrarı), koprolali (müstehcen sözler ya da küfürler)

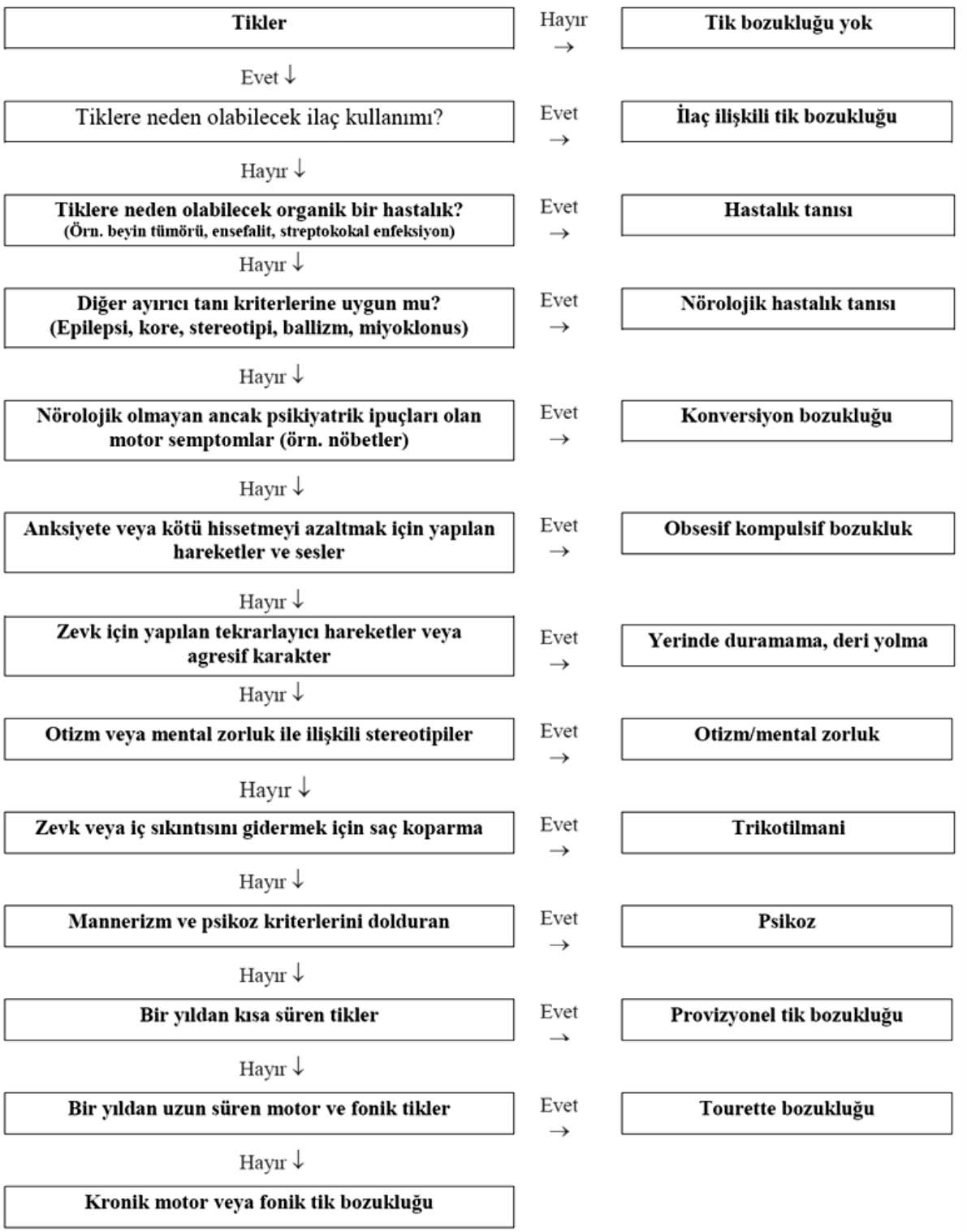
Tablo 2. Tiklerin etiyolojik sınflandırılması

A. Primer
1. Sporadik
a. Provizyonel (geçici) motor yada fonik tikler (<1 yıl)
b. Kronik motor ya da fonik tikler (>1 yıl)
c. Tourette bozukluğu (TB)
d. Erişkinlikde başlayan tikler
e. Primer distoni
B. Sekonder
1. Kalıtımsal: Huntington hastalığı, Primer distoni, Nöroakantositoz, beyinde demir birikimi ilişkili dejenerasyon, Tüberoskleroz, Wilson hastalığı
2. Enfeksiyonlar: Ensefalit, Creutzfeldt-Jakob hastalığı, nörosifiliz, Syndenham hastalığı
3. İlaçlar: Amfetaminler, metilfenidat, pemolin, levodopa, kokain, fenitoin, karbamazepin, antipsikotikler ve diğer dopamin reseptör blokerleri (tardif tikler, tardif touretizm)
4. Toksinler: Karbon monoksit
5. Gelişimsel: Statik ensefalopati, mental retardasyon, otistik spektrum bozuklukları (Asperger sendromu)
6. Kromozomal bozukluklar: Down sendromu, Kleinfelter sendromu, XYY karyotip, Frajil-X, triple-X ve 9p mosaisizm
7. Diğer: Kafa travması, inme, nörokutanöz sendromlar, şizofreni, nörodejeneratif hastalıklar

Tablo 3. DSM-5 Tik bozuklukları tanı kriterleri

Tourette bozukluğu
A. Eş zamanlı olmaları gerekmese de, hastalığın gidişi sırasında bir zaman, hem çoğul motor tikler hem de bir ya da daha çok fonik tikler B. Tiklerin sıklığı artıp azalabilir ancak ilk başladığından beri, bir yıldan daha uzun sürmüştür. C. 18 yaşından önce başlamıştır. D. Bu bozukluk bir maddenin (örn. kokain) ya da başka bir sağlık durumunun (örn. Huntington hastalığı, postviral ensefalit) fizyolojiyle ilgili etkilerine bağlanamaz.
Kronik motor veya fonik tik bozukluğu
A. Hastalık sırasında tek veya çoğul motor ya da fonik tikler olmuştur, ancak bunlar birlikte değildir. B. Tiklerin sıklığı artıp azalabilir ancak ilk başladığından beri, bir yıldan daha uzun sürmüştür. C. 18 yaşından önce başlamıştır. D. Bu bozukluk bir maddenin (örn. kokain) ya da başka bir sağlık durumunun (örn. Huntington hastalığı, postviral ensefalit) fizyolojiyle ilgili etkilerine bağlanamaz. E. Tourette bozukluğu için tanı kriterleri hiç bir zaman karşılanmamıştır.
Geçici (Provisional) tik bozukluğu
A. Tek ya da çoğul motor ve/veya fonik tikler B. Tikler ilk başladığından beri bir yıldan daha kısa sürmüştür. C. 18 yaşından önce başlamıştır. D. Bu bozukluk bir maddenin (örn. kokain) ya da başka bir sağlık durumunun (örn. Huntington hastalığı, postviral ensefalit) fizyolojiyle ilgili etkilerine bağlanamaz. E. Tourette bozukluğu ya da kronik motor veya fonik tik bozukluğu için tanı kriterlerini hiçbir zaman karşılanmamıştır.
Tanımlanmış diğer tik bozukluğu
Yukarıda bahsedilen tik bozuklukları veya diğer nörogelişimsel bozuklukların tanı kriterlerini karşılamayan ancak spesifik nedeni klinisyence tartışılmak istenen durumlar
Tanımlanmamış tik bozukluğu
Yukarıda bahsedilen tik bozuklukları veya diğer nörogelişimsel bozuklukların tanı kriterlerini karşılamayan ancak spesifik nedenin de tespit edilemediği ve/veya spesifik tanı için yeterli bilginin olmadığı durumlar

Şekil 1. Tik bozukluklarında tanı algoritması



Tedavi

Öncelikle her hastaya bireysel olarak yaklaşılmalı; hastanın tiklerine ve psikiyatrik problemlerine göre tedavi planlanmalıdır

Tik bozukluklarının tedavisi davranışçı tedavi ve ilaç tedavisi olarak iki bölümde, multidisipliner bir yaklaşımla olur (Şekil 2).

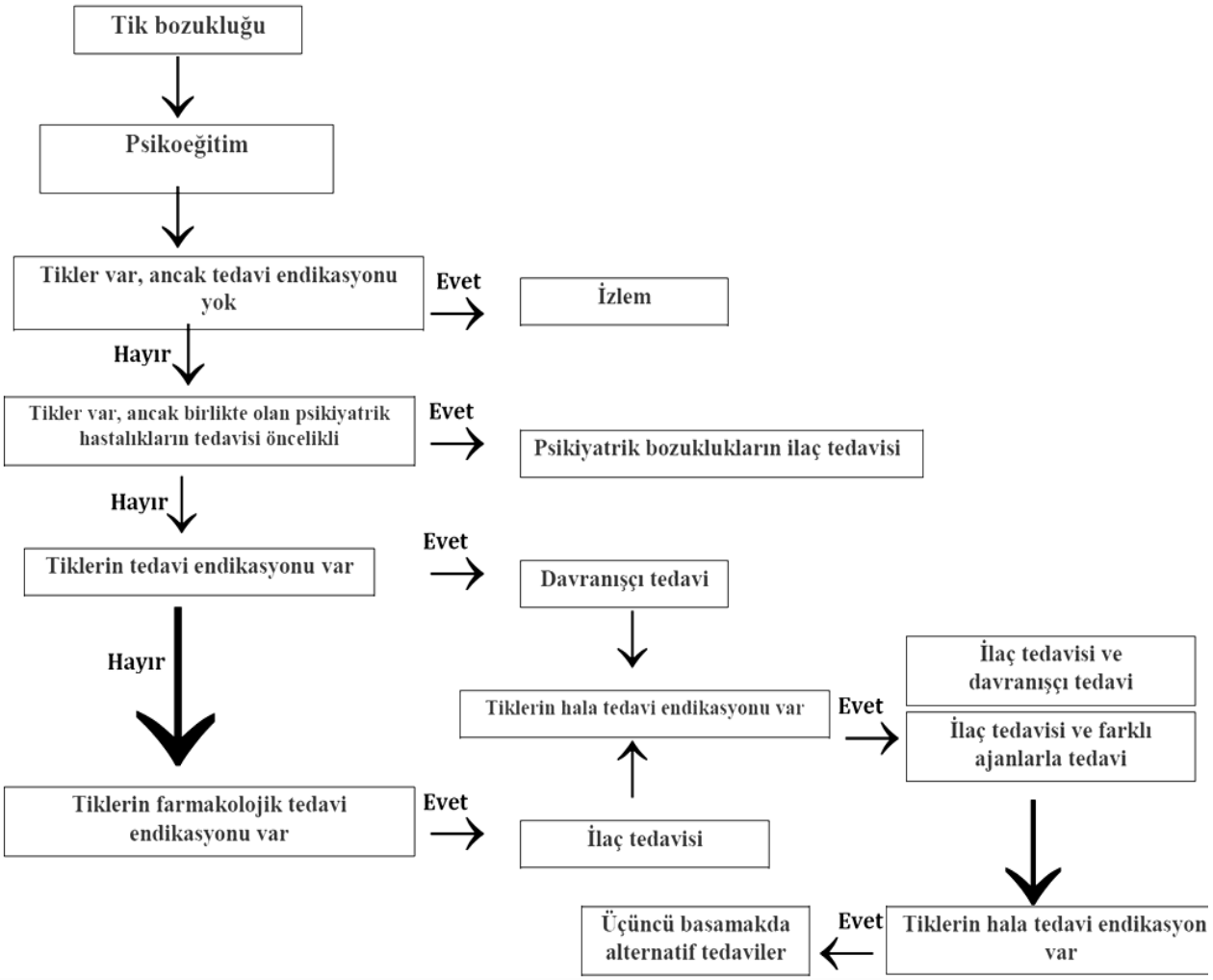
Davranışçı tedaviler özellikle yetişkinlerde, hafif tiklerde ve ilaç tedavisine ek olarak kullanılmaktadır. Tik bozukluklarında kılavuzlar, "Alışkanlığı tersine çevirme eğitimi" (Habit Reversal Training, HRT) ve "Bilişsel Davranışçı tedavi" ile "Maruz bırakma ve yanıt önleme" (Exposure-Response Prevention-ERP) programlarını ilk sırada önermektedirler. HRT'de amaç tik farkındalığını artırmak, tike "rakip" alternatif bir motor/fonik yanıt geliştirmek ve tedavi motivasyonu sağlamaktır. "Öncül his" üzerine kurgulanmıştır. Kişi o hissi hissettiğinde tiki başka bir yanıt ile (daha rahat-kabul edilebilir bir hareket ya da ses) değiştirme prensibine dayanır. 10 hafta süreyle haftada 60-90 dakikalık seanslarla uygulanır. Bilişsel Davranışçı Terapiler, tik yoğunluğuna etki eden çevresel faktörlerin modifiye edilmesini ve tikleri yönetebilmek üzere bireye özel beceriler kazandırmayı amaçlayan özelleşmiş davranışçı müdahaleleri kapsar. ERP'de öğrenme teorileri perspektifinde tikler "uyarı niteliğindeki dürtü ve içsel uyaranlara cevaben koşullanmış yanıtlar" olarak değerlendirildiğinde, ERP teknikleri duyusal fenomen (ve öncül his) ile tik arasındaki bağlantıyı kopararak tiklerin sergilenme sıklığını azaltmayı amaçlar. Duyusal fenomen süresini uzatıp (maruz bırakma), tiklere direnmeyi (yanıt önleme) ve zamanla bireyin istenmeyen hislere alışmasını (habituasyon) sağlamaya odaklı bir tekniktir.

İlaç tedavisinde tikler ve psikiyatrik bozukluklar ayrı ayrı düşünülmeli ve tedavileri planlanmalıdır. Tiklerle birlikte görülen ve sosyal ilişkileri bozan DEHB, OKB, depresif ve anksiyöz belirtiler ilk planda tedavi edilmelidir zira bunların tedavisi tikleri de azaltabilir. Sosyal izolasyona yolaçan ve çevre tarafından alay konusu yapılan, ağrı ve yaralanmaya neden olan kompleks tiklerde ilaç tedavisi uygulanmalıdır. Hafif-orta şiddette ve/veya geçici süreyle görülen veya sosyal fonksiyonları bozmayan tikler ilaç tedavisi gerektirmeyebilir. İlaç

tedavisinin beklenen etkilerinin yanı sıra ortaya çıkabilecek yan etkiler de tedavi planlanırken öncelikle düşünülmeli ve hasta ile hasta yakınlarına bu konularda bilgi verilmelidir.

Tik bozukluklarının tedavisinde üç sıralı tedavi yaklaşımı önerilmektedir. İlaçlar düşük dozdan başlayıp yan etki çıkıncaya kadar etkin doza yükseltilir. Eğer fayda görülmezse yavaşça doz azaltılıp diğer bir ilaca geçilir, o da etkin dozda hala yanıt yetersiz ise ilaçların kombinasyonu yapılır. **İlk sıra ilaçlar** hafif tiklerin tedavisinde kullanılan α2-adrenerjik agonistler; *klonidin ve guanfasin*'dir. Bu ilaçlar tiklerin yanısıra DEHB'da da etkindir. Tablo 4'de ilaçların başlama dozları, günlük tedavi doz aralığı, sık görülen yan etkiler, ilaç başlanırken ve kullanırken takip edilecek parametreler belirtilmiştir. Tiklerin **ikinci sıra ilaç** tedavisinde dopamin reseptör antagonistleri, benzamidler *(sulpirid ve tiaprid)*, antikonvulzanlar *(topiramat ve levatirasetam)*, dopamin reseptör agonistleri *(pergolid ve ropinirol)*, benzodiazepin *(klonazepam),* kannabinoid *(tetrahidrokannabinoid)* ve botulinum toksininin kaslara enjeksiyonu uygulanır. Dopamin reseptör antagonistleri; tipik ve atipik antipsikotikler motor ve fonik tiklerin tedavisinde oldukça etkindir. Ancak yan etkilerinden dolayı dikkatli olmak gerekir. Tipik nöroleptiklerden *haloperidol* ve *pimozid* FDA onayı almış iki ajandır. Önerilen atipik antipsikotikler; *risperidon, olanzapin, ziprasidon, aripiprazol* ve *ketiapin*'dir. Bu grup ilaçlarda ekstrapiramidal yan etkiler, tardif sendromlar ve ilaç ilişkili parkinsonizm açısından dikkatli olmamız gerekir. Bu yan etkileri tipiklere göre daha az olan atipik antipsikotikler tercih edilmelidir. **Üçüncü sıra ilaç** tedavisinde dopamin deplesyonu yapan *tetrabenazin* ve cerrahi tedavi vardır. Bazı uzmanlar tetrabenazin tedavisini sıralamada antipsikotik ilaçlardan önce kullanmayı tercih ederler. İlaç tedavisine ve davranışçı tedaviye yanıt vermeyen tiklerde ve malign TB olarak isimlendirilen dirençli tik veya psikiyatrik bulguları olan hastalarda *derin beyin stimulasyonu* cerrahi işlemi uygulanır.

Şekil 2. Tik bozukluğu tedavi yaklaşım algoritması



METABOLİK HAREKET BOZUKLUKLARINA YAKLAŞIM İLKELERİ

Prof. Dr. Feriha Özer

Koç Üniversitesi Hastanesi, Nöroloji AD

Prof.Dr Zuhal Yapıcı

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji AD

KORE: Aritmik, hızlı, sıçrayıcı, basit veya kompleks özellikte, genellikle ekstremitelerin distalini tutan küçük amplitüdlü istemsiz hareketlerdir. İstemsiz hareketin amplitüdü büyükse ve ekstremitenin proksimalini tutuyorsa buna ballizm adı verilir. Koreik ve ballistik hareketler bazen bir arada bulunurlar. Çocuklarda ve bazı dejeneratif hastalıklarda kore-atetoz ve ballizmin birbirine geçen şekillerini birarada görmek mümkündür.

TABLO 1: Kore-atetoz-ballizm yapabilen hastalıklar

Fizyolojik kore, kore-atetoz

Genetik hastalıklar

- **Abetalipoproteinemi**
- **Addison hastalığı**
- **Aminoasit metabolizma bozuklukları**
- **Ataksi Telanjiektazi, Friedreich ataksisi, SCA lar**
- **B12, tiamin eksikliği**
- **Benign familial kore**
- **Biopterine bağlı hiperfenilalaninemi**
- **Böbrek hastalıkları**
- **Demir birikimi ile seyreden nörodejeneratif hastalıklar (PKAN, MPAN, PLAN, KoPAN, BPAN,…)**
- **Fahr hastalığı**
- **Familial paroksismal koreoatetoz**
- **Fenilketonüri**
- **Gangliosidoz**

- Glutarik asidüri
- Hipernatremi-hiponatremi
- Hiperglisemi-hipoglisemi
- Hipertiroidizm
- Hipokalsemi
- Hipomagnezemi
- Hipoparatiroidizm
- Hepatik ensefalopati
- Huntington hastalığı
- İdyopatik torsiyon distonisi
- Lesch-Nyhan sendromu
- Lipid metabolizma bozuklukları
- Lökodistrofiler
- Kernikterus
- Mc Leod
- Mitokondrial ensefalopatiler (Leigh,..)
- Machado-Joseph hastalığı
- Nöroakantositoz
- Nöronal lipofüksinozis
- Paroksismal kore-atetoz tabloları
- Porfiri
- Prion hastalığı
- Serebral kreatin eksikliği
- Süksinat semialdehid dehidrogenaz eksikliği
- Wilson hastalığı

İlaçla veya intoksikasyon ile

- Amantadin
- Antikonvülsanlar
- Antiemetikler
- Beta adrenerjikler
- Cıva, etanol, talyum
- Digoksin
- Kokain, amfetaminler

- L-Dopa, dopa agonistleri
- Lityum
- Oral kontraseptifler
- Streoidler
- Stimulanlar
- Teofilin
- Trisiklik antidepresanlar
- İntoksikasyonlar: Karbon monoksit, manganez, metil alkol, toluen

Sistemik tablolar

- Otoimmun nedenler:
  Antifosfolipid antikor sendromu (APS)
  Akut disemine ensefalomiyelit (ADEM)
  Anti N-metil, d-aspartat reseptör ensefaliti (NMDA)
  Behçet hastalığı
  Gebelik köresi
  Henoch-Schölein purpurası
  Lupus etitematozis (SLE)
  Periarteritis nodoza (PAN)
  Sydenham koresi
  Parainfeksiyöz, aşı sonrası
- Ensefalitler: Lyme, mikoplazma, HIV, sifiliz, tbc, difteri, toksoplazma, Creutzfeld-Jacop hastalığı…
- Arterivenöz malformasyonlar
  Hipoksiye bağlı (CP,…)
  İnme sonrası
  Moya moya hastalığı
  Multipl skleroz
  Neoplazmalar

DİSTONİ: Devamlı, bükücü, döndürücü nitelikte kas kasılmalarıyla karakterize, tekrarlayan istemsiz hareketlere denir. Aynı zamanda geçici ya da kalıcı anormal postürlere yol açabilen bir hareket bozukluğudur.

TABLO 2: Klinik karakteristiklerine göre distoni (Aks I)

Başlangıç yaşına göre	**İnfantil (Doğumdan 2 yaşına kadar)**
	Çocukluk (3-12 yaş)
	Adolesan (13-20 yaş)
	Erken erişkinlik (21-40 yaş)
	Geç erişkinlik (40 yaş<)
Dağılımına göre	**Fokal**
	Segmental
	Multifokal
	Jeneralize
	Hemidistoni
Klinik paterne göre	**Hastalık gidişi: Statik, progresif**
	Farklı klinik özellikte olanlar: Persistant, aksiyon-spesifik, diurnal, paroksismal

TABLO 3: Etyolojiye göre distoni (Aks II)

Sinir sistemi patolojisi	Dejenerasyon bulguları	
	Statik lezyon bulguları	
	Yapısal yada dejeneratif bulgu yok	
Kalıtsal yada edinsel	Kalıtsal	Otozomal dominant
		Otozomal resesif
		X-geçişli
		Mitokondrial
	Edinsel	Perinatal beyin hasarı/ CP
		İnfeksiyon, otoimmun
		İlaç
		Toksin
		Vasküler
		Neoplastik
		Beyin hasarı, travma
		Psikojenik
	İdyopatik	Sporadik, Ailevi

TABLO 4: Distoninin primer belirti olduğu diğer genetik/metabolik tablolar

Otozomal resesif	Otozomal dominant	Mitokondrial	X-geçişli
AADC eksikliği	DRPLA	Leber hastalığı	Distoni-işitme kaybı
Dopamin transporter eksikliği	Distoni ile birlikte herediter spastik paraparezi	Leigh sendromu	Lesch-Nyhan
Gangliosidoz		MERRF	Pelizeaus-Merzbacher
Glutarik asidüri		MELAS	Rett sendromu
Hartnup Hastalığı	Huntington hastalığı		
Homosistinüri	SCA ler (OD olanlar)		
Juvenil Parkinson hastalığı			
Metakromatik lökodistrofi			
Metil malonik asidüri			
Niemann-Pick tip C			
Nöroferritinopati			
PKAN (Hallervorden-Spatz)			
Sepaipterin redüktaz eksikliği			
TH eksikliği			
Thiamin transporter 2 eksikliği			
Trios fosfat isomeraz eksikliği			
Tirosinemi			
Vitamin E eksikliği			
Wilson hastalığı			

MİYOKLONUS: Ani, kısa süreli (<100ms), şimşek çakar gibi hızlı, atma, sıçrama şeklindeki istemsiz harekettir. Bazen ritmik de olabilir. Belli bir kas grubunun aniden kasılması pozitif miyoklonus, bir postürü sürdüren kasların aniden gevşemesi ise negatif miyoklonus olarak adlandırılır. Tonus çözülmesi olarak da tarif edilen negatif miyoklonusa asteriksis de denir.

TABLO 5: Miyokloninin klinik özellikleri

Klinik özellikler	Miyokloni şekli
Kas aksiyonu	Kontraksiyon --- Pozitif miyoklonus Relaksasyon --- Negatif miyoklonus
Durum	İstirahatte – Spontan Aktif – Aksiyon Uyarılma ile -- Refleks
Lokalizasyon	Fokal Aksiyal Multifokal Jeneralize
Zamanlama	Gelişigüzel Ritmik

TABLO 6: Miyokloninin nöroanatomik lokalizasyonu

Nöroanatomik kaynak	Miyokloni şekli
Korteks	Fokal Multifokal Jeneralize Refleks/stimulus-sensitif
Talamus-Bazal ganglionlar	Fokal Jeneralize Refleks
Beyin sapı	Retiküler, jeneralize Startle, hipereksplesia Palatal, miyoklonik tremor
Spinal	Segmental Propriospinal, aksiyal
Periferik	Fokal

Tablo 7: Miyokloni yapan hastalık kategorileri

Etyoloji	Klinik özellikler
Fizyolojik	Sağlıklı insanlarda. Uykuda sıçrama, hıçkırık, selim infantil miyoklonileri
Benign, gelişimsel	Normal gelişim sırasında geçici olarak. Selim neonatal miyoklonus, erken infantil miyoklonus
Startle sendromları	Hızlı, istemsiz, uyarı ile oluşan miyokloniler. Herediter, semptomatik, startle epilepsi, nöropsikiyatrik startle sendromları, anksiyete ile provake miyokloni
Primer miyokloni tabloları	Primer semptomun miyokloni olan tablolardır. En tipik örnek esansiyel miyokonus
Epileptik	Klinik nöbet ve/veya EEG deşarjı ile ilişkili olan miyokloni
Primer epileptik miyokloni tabloları	Nöbet tipi veya fragmanı olarak miyokloni; veya epileptik bir ensefalopatide nöbete ek semptom olarak miyokloni
Progresif miyoklonik epilepsiler ve miyoklonusla giden progresif ensefalopatiler	Progresif muktisemptomatik nörolojik bir hastalığın parçası olarak miyokloni
Sekonder miyokloni tabloları	Genetik olmayan, tanımlanabilir bir bir süreçte sekonder gelişen bir özellik olarak miyokloni. Otoimmun hastalıklar, hipoksik iskemik ensefaloati (Lance-Adams), toksinler, travma, spinal tümör, metabolik (böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği, dializ sendromları, asidoz, Wilson hastalığı, beyinde demir birikimi ile giden hastalıklar-NBIA) nedenler, antiepileptik ilaçlarla, L-Dopa, trisikliklerle olan miyokloni
Psikojenik/fonksiyonel	Fonksiyonal nörolojik semptom olarak miyokloni

TREMOR: Bir vücut parçasını hareket ettiren resiprokal kasların alternan veya senkron kasılmasıyla oluşan istemsiz, ritmik osilasyonlardır.

Tablo 8: Tremor sınıflaması ve klinik özellikler

Tremor tipi	Aksiyon ve kasılma durumu
İstirahat	Ekstremiteler yerçekimine karşı tam olarak desteklenmişken
Aksiyon	Çeşitli hareketler sırasında
Postural	Ekstremite veya vücut parçasının belli bir postürde tutulması esnasında
Kinetik	İstemli harekete yönlendirmekle
İntensiyon/terminal	Hareket hedefe ulaşırken (serebellar tremor>)
İsometrik	Kasın kasılmasına rağmen gözlenir bir hareket olmaksızın
Task-spesifik	Yazı yazma ve müzik aleti çalma gibi belli spesifik kabiliyetler sırasında
Rubral (Holmes tremoru, orta beyin tremoru)	İstirahatte görülür ve hareketle belirgin olarak artar. İstirahat, postüral ve aksiyon tremorunun bir kombinasyonudur. Frekansı düşük, kaba, düzensiz bir tremordur ve proksimal kaslar distal kaslardan daha fazla etkilenir. Rubral tremor orta beynin tegmentum bölgesindeki red nukleus veya bağlantılarının hasarı sonucu ortaya çıkar
Ortostatik	Ayağa kalktıktan birkaç saniye sonra bacaklarda görülen, vücudun sallanmasına yol açan tremor. Hasta ayakta durduğu müddetçe devam eder, hastanın düşmesine yol açabilir. Yürümekle azalır.

Tablo 9: Tremora neden olan hastalıklar

Yapısal	**3. ventrikül dilatasyonu ile tablolar** **Talamik kist** **Pineal kist** **Talamik infarktüs** **Rombensefalosinapsis**
Endokrin/metabolik	Biopterin sentez defektleri Galaktozemi Fenilketonüri Hepatik ensefalopati Hipertroidizm Hiperadrenalin ile giden tablolar Hipomagnezemi Mitokondrial sitopatiler Tetrahidrobiopterin eksikliği Wilson hastalığı
Genetik/kromozomal/ dejeneratif	Lökodistrofiler Ataksik sendromlar Periferik nöropatiler Rett sendromu X geçişli sendromlar Y kromozom sendromları Yaşlılığa bağlı
Toksik	Zehirli gaz inhalasyonu Kurşun, cıva zehirlenmesi
Beslenme ile ilgili	B12 eksikliği Kwashiorkor hastalığı (protein eksikliği)
İyatrojenik	Antikonvülsanlar, stimulanlar, nöroleptikler, bronkodilatatörler, trisiklik antidepresanlar, selektif serotonin geri alım inhibitörleri

PAROKSİSMAL DİSKİNEZİLER: Zaman zaman, ataklar halinde ortaya çıkan, diskinetik, koreik, atetoid ve hatta distonik hareket kombinasyonlarının görülebilidiği tablolardır.

Tablo 10: Paroksismal diskinezi sınıflaması

Özellik	PKD	PNKD	PED
Tetikleyen	Hareket	Kafein	Uzamış egzersiz, hiperventilasyon
Süre	Saniye-dakikalar	Dakika-saatler	Dakika-saatler
Lateralizasyon	Tek yada iki taraflı	Tek yada iki taraflı	Tek yada iki taraflı
Erkek/kız oranı	2:1	1.5:1	1:1
Sıklık	100/gün	Birkaç/gün	Birkaç/gün
Başlangıç yaşı	1-40 yaş	1-30 yaş	2-30 yaş
Major gen	PRRT2	PNKD	SLC2A1
Diğer nedenler	- Demiyelinizan hastalıklar - Diyabet - Hipoksik ensefalopati - Hipoparatirodizm - İnme - Kafa travması - Metilfenidat tedavisi - Psödohipoparatiroidizm - Tiroid hormon transporter gen eksikliği	-Akçaağaç şurubu hastalığı -GLUT1 eksikliği	-GLUT1 eksikliği

TİK BOZUKLUKLARI: Kısa, ritmik olmayan, stereotipik ve amaçsız görünen, normal hareket zemininde bir veya birkaç kas grubunu tutan, ani, istemsiz hareketler (motor tik) veya sesler (vokal tik) dir.

Tablo 11: Tik bozuklukları sınıflaması

Primer	**Gilles de la Tourette sendromu** **Kronik motor-vokal tikler** **Geçici tik bozuklukları**	
Sekonder	Doğumsal	Huntington hastalığı Nöroakantositoz İdyopatik torsiyon distonisi Kromozomal anomaliler
	Edinsel	İlaçlar: Stimulanlar, nöroleptikler, L-Dopa, trisiklikler, antikonvülzanlar Travma İnfeksiyöz: Sydenham, Viral ensefalitler, Creutzfeld Jacop hastalığı, … Gelişimsel: CP, otizm, mental retardasyonla giden tablolar İnme Dejeneratif: PSP, İdyopatik Parkinson Toksik: karbon monoksit,…

METABOLİK HAREKET BOZUKLUKLARINDA TEDAVİ İLKELERİ

KORE

Tedavi

D2 reseptörünü bloke eden ajanlar;

Fluphenazine: 0.5-1 mg. 8 mg ‘ a kadar çıkılabilinir

Haloperidol : 0.5-2 mg/g. Maksimum doz 10 mg

Pimozide: GTS’da 1-2 mg/g Maksimum doz 10 mg

Diğer alternatif tedaviler;

Carbamazepine; 400 mg/g , 2 ya da 3-4 ‘e bölünmüş dozlarda. 200 mg/g haftada bir artış yapılır, 800-1200 mg/g ‘a çıkılır.

Phenobarbital; Çocuklarda 5-6 mg/kg/g , adultta 1-3 mg/kg/g

Diazepam; 2-10 mg/g Çocuklarda 0.2 – 0.3 mg/kg/g

Chlorpromazine; 25-50 mg 3-4 kez (özellikle hıçkırık varlığında)

Clonidine; Tourette 0.025- 0.05 mg/g 0.6 mg/g e çıkılabilinir

Guanfacine; 1 mg/g haftada bir 1 mg arttırılır, 1-7 mg/g e çıkılabilinir.

Huntigton hastalığında tedavi

Tetrabenazine : başlangıç dozu 12.5 mg/g. Bir hafta sonra doz ikiye çıkılır.

Deutetrabenazine: 6 mg/g. 48 mg ‘a çıkılabilinir

Nöroleptikler:

Atipikler:

Olanzapine: 2.5/ 5-10 mg/g

Risperidone: 0.5-1 mg/g.

Cloazapine: diğer ajanları tolere edemeyen hastalarda kullanılabilinir.

Aripiprazole: 2.5 mg yavaş doz artımı yapılır.15 mg/g e çıkılabilinir

Quetiapine: 600 mg/g

Tipikler:

Haloperidol : 0.5-2 mg/g. Maksimum doz 10 mg

Fluphenazine: 0.5-1 mg. 8 mg ‘ a kadar çıkılabilinir

Amantadine: 300-400 mg/g oral, 200 mg ,IV

Rilusole: 200 mg/g dozlarında korede belirgin azalma saptanmış

Diğer tedaviler: Nabilone ;1-2 mg/g. Antikonvüzanlar : Valproik asit, levetirecetam, topiramate

DİSTONİ:

Tedavi

Levodopa ; Özellikle dopa responsive dystonia (DRD) ‘ de küçük dozlarda başlanır. Günde 1-3 kez küçük dozlar önerilir. 100-750 mg/g dozlarında kullanılır

Antikolinerjik ajanlar

Fokal- generalize distonide

Trihexyphenidyl 30 mg a kadar çıkılabilinir. Başlangıçda 1 mg 2 kez günde verilir.

Benztropine , Procyclidine, Diphenhydramine

Tetrabenazine ; monoaminerjik deplesyon , dopamin antagonist etki

12.5 mg/g başlanır, her hafta 12.5 mg arttırılır. 75-150 mg/ g e çıkılır

Clonazepam ; 1.5 – 12 mg/g. Başlangıç dozu 0.5 mg/g ‘dür. Her hafta 0.5 mg arttırılır.

Baclofen : 40- 180 mg/g

Zolpidem ; BFS, Meige sendromunda kullanılabilinir

Clozapine; Küçük doz başlanır

Sodyum oxybate

Botulinum toksin enjeksiyonu; Servikal distoni , spasmodik disfoni, oromandibuler distoni, fokal distonilerde kullanılır.

Cerrahi tedavi; DBS

Gen tedavisi ; DYT1

MİYOKLONUS:

Tedavi

Levetirecetam ; 500-1000 mg/g ikiye bölünmüş dozlarda başlanır. İki haftada bir 1000 mg arttırılır, 3000mg/g ‘e çıkılabilinir.

Piracetam : 2.4 /g

Clonazepam : 0.5 mg/g başlanır, 1.5- 3 mg/g’ e çıkılabilinir

Valproik asit; 15 mg/kg/g başlanır

Zonisamide; 50 mg/g başlanır, 300 mg/g ‘e çıkılabilinir.

Immunoterapi ; Yüksek doz glukortikoid, IVIG, Plazmaferez

Botulinium toksini tedavisi

Diğer tedaviler; Baclofen, Benztropine, Carbamazepine, Diazepam, Lamotrigine, Phenobarbital, Primidone, Tetrabenazine, Topiramate, Trihexyphenidyl

Cerrahi

TREMOR

Tedavi

Propranolol ; Başlangıç Dozu: 40mg/g, Etkili Doz: 160-320 mg/g,

Primidone; Başlangıç dozu: 12.5-25 mg/g , Etkili doz: 50-250/750 mg/g

Propranolol + Primidone

Diğer beta blokerler

Atenolol; Başlangıç Dozu: 25mg/g, ED: 50-150mg/g, %25-37 etkili

Sotalol; Başlangıç Dozu:80mg/g, Erişkin Dozu:80-160mg/g %28 etkili

Nadolol; Başlangıç Dozu: 20mg/g, Etkili Dozu:120 -240mg/g

Alprozolam; 0.125-3 mg/g dozlarında ekstremite tremorunu %25-%34 azaltır.

Clonazepam; Başlangıç Dozu: 0.25mg/g , Etkili Doz: 0.75- 2.5 mg

Gabapentin: 300mg/g, 1200 mg/g

Topiramate; 400 mg/g

Botulinum toksini ; El tremorunda bileğin ekstansör ve fleksörlerine 50 - 100 u, % 20-27 etkili, Ses tremorunda 0.6-2.5 U, Baş tremorunda 40-400 U

Cerrahi tedavi : DBS

TİK BOZUKLUKLARI:

Tedavi:

Antidopaminerjik ilaçlar

Fluphenazine: 0.5-1 mg.

Risperidone : 1-4 mg/g

Tetrabenazine: 12.5 mg /g ile başlanır.

Haloperidol : 0.5-2 mg/g. Maksimum doz 10 mg

Pimozide: GTS'da 1-2 mg/g Maksimum doz 10 mg

Alfa adrenerjik agonisler

Clonidine: 0.025 mg/g -0.05mg/g

Guanfacine : 1mg/g haftada bir arttırılabilinir.

Botulinum toksinu: Focal motor ve vokal tiklerde etkilenen kaslara uygulanır

Cerrahi: DBS- globus pallidus, talamus

WİLSON HASTALIĞI (HEPATOLENTICULAR DEGENERATION)

Hepatik, nörolojik veya psikiyatrik bulgular veya bunların kombinasyonu görülür.

Nörolojik bulgularla ortaya çıkış

Nörolojik semptomların ortalama başlangıç yaşı; 18.9 (5-50 yaş)

- KFH 98 %
- Dizartri 85-97 %
- Yürüyüş anormallikleri/ ataksi 30-75 %
- Distoni 11-69 %
- Tremor 22-55 %
  - istirahat, postural veya kinetik
  - asimetrik (bir veya iki elde)
  - üst ekstremite distalinde kinetik tremor
  - postural tremor: *kanat çırpar tarzda görünüm*
- Parkinsonism 19-62 %
- Salya akması 48-86 %

Diğer nörolojik bulgular

- Risus sardonicus
- Kore
- Atetoz
- Kognitif etkilenme / demans
- Nöbetler
- Hiperrefleksi
- Myokloni
- Üriner inkontinans
- Otonomik disfonksiyon

Psikiyatrik bulgular

- Okul ve iş performansında azalma
- Anksiete, mood değişiklikleri, irritabilite / öfke
- Hiperkinetik – çocuksu davranış
- Konsantrasyon güçlüğü, kişilik değişiklikleri
- Emosyonel labilite
- Şizofreniform veya paranoid bulgular
- Mani, Depresyon, gece korkuları
- İnhibe edilemiyen davranış, içgörü kaybı, suisidal düşünceler, kriminal davranış
- Anoreksia nevroza , hipersomni , katotoni
- Kognitif yeteneklerde ve mental fonksiyonlarda azalma erken bulgu olabilir.
- Tedavi edilmeyen hastalarda sekonder ilerleyici biliçsel bozukluk görülebilir.
- Demans; irreversibledir.

Oftalmolojik bulgular

- KFH; Descement membranında bakır birikimine bağlıdır, genellikle bilateraldir.
- KFH; %98 (nörolojik/psikiyatrik)
- Slit-lamp inceleme yapılır
- Sunflower katarakt; Tedavisiz hastaların 17 %'sinde görülür.

Diğer bulgular

- Hemolitik anemi; %10-15 , Trombositopeni
- Kardiyomyopati
- Akut böbrek yetmezliği,
- Hiperkalsiüri ve fosfatüri, aminoasidüri, proteinüri
- Kemik ve eklem bozuklukları

- Hipoparatiroidizm
- Hemosideroz
- Bacaklarda hiperpigmentasyon
- Tırnak lanularında renksizleşme
- Adet düzensizliği, jinekomasti, gecikmiş puberte,
- Pankreasın ekzokrin ve endokrin bozuklukları
- Dalak yırtılması, akut rabdomiyoliz
- Kas iskelet anormallikleri
- Asya topluluklarında eklem-kemik tutulumu- osteomuskuler tip
- Osteoporoz, riketsia, lokalize kemik demyelinizasyonu, Diz ekleminde hipermobilite ya da eklem sertliği
- Vertebra anormallikleri;% 20-33 sınırındadır.

Tanı

- Karaciğer testleri (AST/ALT >2)
- Tam kan sayımı
- Seruloplazminin eksikliği (< 20mg/dl)
- KFH varlığı (slit-lamp)
- 24 saatlik idrarda Cu düzeyi
- Biyopsi ile karaciğerde Cu fazlalığının saptanması
- Seruloplazmindeki radyoaktif Cu ölçümü

Nöropsikiyatrik tutuluşu olup karaciğer tutuluşu olan ve olmayan olgularda tanısal yaklaşım

- KFH var, seruloplasmin <20 mg/dL ve 24 saatlik idrarda bakır >40 mcg ise WH tanısı konur.
- KFH var, seruloplasmin ≥20 mg/dL ve 24 saatlik idrarda bakır >40 mcg ise; moleküler inceleme yapılır, WH tanısı konur. Eğer saptanamazsa karaciğer biopsisi uygulanır; >250

µgr/gr kuru ağırlık saptanır ise WH tanısı konur. 50- 250 µgr/gr kuru ağırlık ise moleküler test uygulanır. 50 µgr/gr altında ise tanı dışlanır.

- KFH yok, seruloplasmin ≥20 mg/dL ve 24 saatlik idrarda bakır ≤40 mcg ise WH tanısı dışlanır.
- KFH yok, seruloplasmin <20 mg/dL ve 24 saatlik idrarda bakır >40 mcg ise; karaciğer biopsisi yapılır. kuru ağırlık >250 µgr/gr ise WH tanısı konur. 50- 250 µgr/gr ise moleküler test yapılır, 50 µgr/gr altında ise tanı dışlanır.

MRG:

T2 ağırlıklı kesitlerde; basal ganglialarda artmış signal intensitesi

* Red nukleus dışında midbrain tegmentumunda ve lateral SNr de artmış intensite - panda face

parlak klaustrum

Tedavi:

*Penisilamin

250mg -500mg/g başlanır.

Tedrici olarak 1000-1500mg/g günde 2 veya 4 bölünmüş dozda verilir

Nörolojik tablolu hastalarda %10- 52 nörolojik tablo kötüleşebilir.

Bakır atılımı 2000 µcg /g ’e ulaşabilir, 6- 12 ayda değer 500 µcg /g ’e düşer

Fazla bakır uzaklaştırılınca idame tedavisine geçilebilir

Glomerulonefrit, deri değişiklikleri, bulantı, kusma, anoreksia, gastrik irritasyon, Aplastik anemi görülebilir

***Trientine (Syprine);**Tetramine hydrochloride .Cu’ın üriner atılımını arttıran şelatör

Erişkin dozu; 20mg/kg/g, 2-3 bölünmüş doz/g. Toplam doz: 1500mg/g

Kontrend: hipersensitivite, biliyer siroz, romatoid artrit, sistinüri

%20 hastada nörolojik tabloda kötüleşme. Demir veya diğer mineraller etkisini azaltır.

Kemik iliği supresyonu ve proteinüri, hemorajik gastrit, tat kaybı, Kolit, anemi, lupus nefriti yapabilir.

D-penicillamine tedavisine benzer şekilde tedavi moniterize edilmeli

***Çinko asetat;** (çinko glukonate-sulfate)

Hastalık fazlarında ve idame tedavi

Yan etki;%10 hastada gastrik rahatsızlık

Erişkin dozu; 50 mg günde 3 kez, 50 kg'dan az çocuklarda 75 mg/g

***Tetrathiomolybdate**

Yiyeceklerle birlikte verildiğinde Cu abs. u engeller, öğün arası verildiğinde kandaki Cu ile yemekteki proteinden üçlü kompleks oluşturur.

20 mg 3 kez yemekle, 20 mg 3 kez yemek aralarında , 8-16 haftalık kür

Kontrend: hipersensitivite. Reversibl anemi yapar.

*Karaciğer nakli

Akut karaciğer yetmezliği olanlarda:

AST/ALT : >2.2

Alk. Fosf./biluribin < 4 , Düşük Hb, serum Cu >200 mcg/dl

NBIA (Neurodegeneration with Brain Iron Accumalation)-Beyinde demir birikimi ile Nörodejenerasyon

- **Otosomal dominant**
- **Otosomal resesif**

1-Pantothenate kinase-Associated Neurodegeneration

*Çocuk başlangıçlı ve adult başlangıçlı PKAN+ PANK-2 mutasyonu

* hypoprebetalipoproteinemia, akantasitozis ve pallidal degenerasyon (HARP)

2-PKAN'a benzer klinik tablo fakat PANK-2 muyasyonu yok

*Hallervorden-Spatz Sendromu (HSS)

* Karak sendromu

3- Aseruloplasminemi

4- Hemakromatozis

Görüntüleme

Globus pallidusda hipointensite-santral hiperintensite: Eye of tiger Sign

* Klasik PKAN için spesifik

* Neuroferritinopathy'de de görülebilir

GP ± SN, korteks,striatum, ve talamusda Eye of tiger sign olmadan GP'da hipointensite ═ NBIA

En sık bulgular

*ataksi, dizartri, distoni

* retinal dejenerasyon ve optik atrofi

Demir birikimi ile seyreden nörodejeneratif hastalıklar

PKAN: Pantothenate Kinase-Associated Neurodegeneration

PLAN- PLA2G6-Associated neurodegeneration

MPAN:Mitochondrial-membrane Protein-associated Neurodegeneration

CoPAN: COASY Protein-associated Neurodegeneration

BPAN: Beta propeller Protein- Associated Neurodegeneration

FAHN: Fatty Acid Hydroxylase Protein-associated Neurodegeneration

Kufor- Rakeb

Neuroferritinopathy

Aceruloplasminemia

Woodhouse-Sakati

İdiopatik NBIA

PKAN

Pantothenate Kinase-Associated Neurodegeneration

2 formu var

Klasik PKAN

3 yaş civarı başlar

Çocuklar başlangıçta beceriksizdirler. Semptomların başlangıcından

10-15 yıl sonra hareket etme veya yürüme bağımlı hale gelir, çiğneme ve yutma zorlaşır, baş ve boyun distonisi erken bulgudur

Atipik PKAN

10' lu yaşlardan sonra ilk 3 dekadda başlar, başlangıçtan 15-40 yıl

sonra yürüme güçlüğü gelişir, yürürken 'freezing' görülür .

Konuşma erken etkilenir; palilalia, tachylalia, disartri.

Psikiyatrik problemler daha sık görülür.

Retina dejenerasyonu görülebilir

Tedavi

Demir şelatör ajanlar: desferrioxamine 1000mg/g sc haftada iki kez

Deferasiox 500 mg/g

Deferiprone : 3000mg/g

Flebotomy

IV desferrioxamine ve Taze donmuş plasma kombinasyonu

Distoni Tedavisi:

Levodopa, Tetrebenazine, Orphenadrine, Benzhexol, oral veya intratekal baclofen, trihexyphenidyl

Diazepam, Clonazepam, Deanol

Ağrılı fokal distonide botulinum toxini

DBS, Fizik tedavi

PSİKOJENİK HAREKET BOZUKLUKLARI

Prof. Dr. Dursun Aygün,

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD

Doç. Dr. Yakup Türkel,

Kırıkkale Özel Yaşam Hastanesi

Tanım ve sınıflama:

Psikojenik hareket bozuklukları (PHB), her hangi bir organik bozuklukla açıklanamayan ve gerçek (organik nedenli) hareket bozukluğuna tam olarak uymayan nöropsikiyatrik yakınmalar olarak tanımlanabilir. Bu hastaların çoğunluğunda, altta psikiyatrik veya psikolojik bir bozukluk bulunmaktadır. Psikiyatri pratiğinde bu grup, konversiyon bozukluğu olarak sınıflandırılır. PHB'nin, genel nörolojik başvuruların %1-9'u olduğu tahmin edilmektedir. Hareket bozuklukları polikliniklerinde en sık görülen PHB'ler tremor, miyoklonus ve distonidir. Daha az sıklıkta parkinsonizm, yürüme bozukluğu, kore, tik ve diğer hareket bozuklukları görülmektedir.

Klinik: PHB'nin klinik olarak en önemli iki özelliği; (1) hareketlerin fenomenolojik olarak organik olanlarla tutarsızlığı ve (2) çoğunlukla altta bir psikiyatrik bozukluğun varlığıdır. PHB'nin klinik özellikleri Tablo 1'de verilmiştir.

Etiyoloji-Patofizyoloji: PHB'li hastaların, sergiledikleri hareketlerinin istem dışı olduklarını söyledikleri bilinmektedir. O halde bu semptomlar nasıl ve niçin ortaya çıkmaktadır?

Tablo 1. Psikojenik hareket bozukluğunun klinik özellikleri

Öykü	Muayene
Ani başlangıç	Çoklu hareket bozukluklarının varlığı
Bir fiziksel veya ruhsal travmayı (*tetikleyici olay*) takiben başlama	Hareketlerin kasıtlı yavaşlığı
	Hareketlerin değişen muayene özellikleri (*frekans/ amplitüd)*
Şiddetli özürlülüğe hızlı ilerleme ve daha sonra statik seyir	Aşırı irkilme tepkisi (*örn. miyoklonus*), aşırı yorgunluk ve tükenme görüntüsü
İyileşme dönemlerinin olması (*paroksismal*)	Agonist-antagonist ko-aktivasyon* varlığı
	Muayene bulgularına orantısız fonksiyonel özürlülük
Zaman içerisinde hareket bozukluğunun tipinde değişmeler/ hareketlerde tutarsızlık	Multipl alanlara yayılma ve 'Whack-a-mole' işareti**
	Organik patoloji ile uyumsuz motor görünümler (*örn. cilve hareketi*)/Hareketleri sınıflandırmak zor ya da hareketler tuhaf
Bozukluğun vücudun farklı yerlerine geçişi	Hareketin dikkat (*başlama*), distraksiyon, (*kaybolma*), balistik ve sürüklenme manevraları ile ve bir iş yaparken değişmesi
Tanık olunmayan paroksismal hareketler	Uygun tedaviye yanıtsızlık, plaseboya veya psikoterapiye yanıtın varlığı
Yakınmalardan daha fazla özürlülük	Uyarıya gecikmiş cevaplı ve uyarının durdurulmasına rağmen devam eden Sitimulus Sensitif Miyoklonus
Psikiyatrik komorbidite ve sekonder kazanımlar	Sabit distonik postür, ağızın bir tarafa kayması şeklinde oromandibular distoni
Sağlık alanında çalışıyor olma	Öyküde olmayan ve muayene sırasında gözüken işaretler
Multipl somatizasyon	Aksini iddiaya rağmen yürürken iyi bir denge sergileme
	Tremor istirahat, postural ve kinetik bileşenlidir

*Osilasyonu arttırmak için antagonist kasların ko-kontraksiyonu *(örn. psikojenik termorda ağırlık uygulandığında ko-aktivasyonun artmasına bağlı amplitüd artar)*; **Devam eden istemsiz hareket tutularak aşağıya doğru bastırılmaya çalışıldığında, farklı bir vücut bölgesinde istemsiz bir hareketin ortaya çıkması veya kötüleşmesi.

Bu sorulara cevap arayan çalışmalar üç ana tema üzerinde odaklanmaktadır; bu hastalarda (1) kendisinin geliştirdiği hareketini kontrol etme duyusunda anormallik (*sübjektif farkındalık*) yani, hareketin kontrolü ile ilgili mekanizmalarda yetmezlik veya kayıp; (2) semptomları hakkında anormal inanışlar ve beklentiler ve (3) kendisine yöneltilmiş anormal dikkat. **Böylece motor hareketin kontrolünde** (*planlama, yürütme veya inhibisyon*) **bozulma veya** emosyonel olaylardan da etkilenebilen ve normal motor fonksiyonu bozan (*engelleyen veya artıran ya da kolaylaştıran*) anormal iç düşünce süreçleri (*limbik işlemede anormallik*) gibi **üst düzey düzenlemelerde bozulmalar söz konusu olabilir.** Örneğin PHB hastalarında, istemli hareket yaptıkları zaman dikkatlerinin normal zamanlamasında bozulma olduğu bildirilmektedir. Bir fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRG) çalışmasında, PHB'li hastaların afektif uyarıyla daha büyük amigdala (*emosyonel uyarıların işlendiği alan*) aktivitesine sahip olduğu gösterildi ve bu aktivite artışının, motor bölgelerin kontrol edilmesinde yetersizliğe neden olabileceği öne sürüldü. Başka bir fonksiyonel nörogörüntüleme çalışmasında PHB'li hastaların, bazı emosyonel uyaranlarla karşılaşmaları sırasında, amigdala ve suplementar motor alan (*SMA-motor planlama/ hazırlığın yapıldığı alan*) arasındaki bağlantılarda anormal olarak aktivite artışı olduğunun ve reaksiyon zamanını ortaya koyan görev sırasında ise SMA-prefrontal korteks bağlantısında anormal olarak zayıflamanın olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular, PHB'de emosyonel kaynaklı olayların, prefrontal korteksin SMA üzerindeki kontrolünü fonksiyonel olarak azalttığını göstermektedir. Böylece bu hastalarda, hareketin motor hazırlık aşamasında iken SMA ile limbik sistem arasındaki etkileşmenin anormal olduğunu düşündürmüştür. Diğer bir fMRG çalışmasında ise psikojenik tremor hastalarında sağ temporoparyetal lobülde (*beklenen gerçek olaylar ve algılanan duyu verileri/iç tahminler arasında karşılaştırmalar yapan alan*) hipoperfüzyon gösterilmiş ve böylece psikojenik tremorun gerçek ve algılanan hareket duyumsamalarının karşılaştırılmasındaki uyumsuzluktan (*uygun cevabın tahminindeki kayıptan*) kaynaklanmış olabileceği öne sürülmüştür. Bu

uyumsuzluğun hareketin istemsiz olarak geliştiği hissine neden olduğunu gösterdiği ifade edilmiştir. Bir PHB'li hastada Go-nogo taskı yapılırken elde edilen fMRG çalışmasında, konversiyon semptomlarının kognitif inhibitör ağları etkilemediği fakat, emosyonun düzenlenmesi ve kendisi ile ilgili yorumlar yapabilme ile ilişkili orta hat beyin bölgelerini tutabildiği gösterilmiştir. Diğer bir görüntüleme çalışmasında farklı konversiyon semptomları sırasında orbitofrontal veya singulat korteks gibi limbik bölgelerde aktivite artışı gösterildi. Bir SPECT çalışması, psikojenik tremorlu hastalarda medial prefrontal ve anterior singulat korteksde (*'default mode network'un anterior bölümü-hedefe yönelik aktivite sırasında deaktive olur*) belirgin hipoperfüzyonu gösterdi. Bu sonuçlar, hareketin ortaya çıkması ve onun istemli kullanımı arasındaki bir kopukluktan kaynaklanan, hareket üretimi üzerinde bir bilinçsiz patolojik etkinin varlığını gösterebilir. Böylece tüm bu verilerin, hastaların bu hareketlerinin istemli olduğunu hissetmediklerini ve onları kontrol edemediklerini desteklediğini göstermektedir.

Tanı-Ayırıcı tanı: Tanı esas olarak PHB'nin tanıtıcı özelliklerinin varlığı (Tablo 1) ve organik nedenlerin dışlanmasına dayanır. Bununla birlikte PHB'li hastaların yaklaşık %10'unun aynı zamanda organik bozukluğa da sahip olduğu bildirilmektedir. Bu durum, PHB tanısı konulurken göz önünde bulundurulmalıdır. Bir nörolog için PHB tanısı koymakdan daha da önemlisi, o hareket bozukluğunun tüm olası nörolojik nedenlerini dışlamak olduğunu unutmamak gerekir.

Tanısal Testler: Revize Fahn ve Williams klinik tanı kriterleri PHB'nin tanısı için yaygın olarak kullanılmaktadır (Tablo 2). Gupta ve Land, bu kriterleri revize etti ve laboratuvar (*elektrofizyolojik*) destekli kesin tanı bölümünü ekledi. Elektrofizyoloji ve diğer laboratuvar çalışmalarının tanıyı desteklemek için kullanılabileceği bildirilmektedir.

İstirahat, postür ve hareket sırasında görülebilen psikojenik teremorda, **akselerometri** (*hareket ile börstler arasındaki ilişkiyi görmek için*) ve **yüzeyel EMG**

(*EMG börstlerinin paterni, amplitüdü ve süresini ortaya koymak için*) kombinasyonu, onun organik tremordan farklı olan bulgularını ortaya koymasıyla, tanının doğruluğunu artırmaktadır. Örneğin, yüzeyel EMG'de ağırlık eklendiğinde psikojenik tremorun amplitüdündeki artmanın gösterilmesi.

Spontan, hareketle veya refleksle ortaya çıkabilen psikojenik miyoklonusun tanısını doğrulamak için **yüzeyel EMG** (*börstlerin paterni-**psikojenikte rekruitment** ve süresini-**psikojenikte >75ms***; *EMG aktivitesinin progresyonunu-**psikojenikte yok** ve refleks-sitimülüse cevap-latansını, yani C-refleks latansını-**psikojenikte cevaplar değişken ve istemli reaksiyon zamanı sınırlarındadır, yani >100ms; N: 40-50 ms** belirlemek için **ve ayrıca hazırlık potansiyelinin varlığını ve stimulusa alışmanın olduğunu** ortaya koymak için);* **konvensional EEG** *(kortikal kaynağı belirlemek-kortikal aktivite ile miyoklonus ilişkisini ortaya koymak için*), **EEG'nin EMG eşliğinde 'Jerk-Locked-Back-Averaging' yöntemi** (*hareketin istemli olduğunu gösteren premotor potansiyellerin-Bereitschaftspotential ve reaferent potansiyelin varlığını-**psikojenik miyoklonusda mevcuttur** ortaya koymak için*) ve **somato-sensoryal uyarılmış potansiyel-SSEP** *(istemli hareketin başlangıcında amplitüd azalması-duyusal zayıflamanın olduğunu-**psikojenikte var** ve kortikal kaynaklı kısa latanslı dev uyarılmış potansiyellerin-**psikojenikte yok** varlığını ortaya koymak için)* kullanılabilir.

Psikojenik distonide, **yüzeyel EMG** (*tutulan kasları ve agonist ve antagonist kaslarda simultane ko-kontraksiyonun olup olmadığını-**psikojenikte yok** belirlemek için)* ve **transkraniyal manyetik stimulasyon** (*istemli kontraksiyon sırasında meydana gelen motor kortikal ihibibisyon ve spinal inhibisyonu-**psikojenikte normal ve organikte azalmış** ve plastisitiyi-**psikojenikte normal ve organikte artmış** göstermek için)* kullanılabilir.

Psikojenik parkinsonizm için **fonksiyonel görüntüleme** *(örn. DAT SPECT, FDG-PET, F-Dopa PET, bazal ganglionlarda tutulumun olup-olmadığını göstermek için-*

psikojenikte normal), **transkraniyal manyetik stimulasyon** (*İstemli kontraksiyon sırasında meydana gelen sessiz periyot, yani kortikal inhibisyonu-**Parkinson hastalığında kısadır ve L-DOPA ile uzar** göstermek için*) ve **EEG'nin EMG eşliğinde 'Jerk-Locked-Back-Averaging' yöntemi** *(premotor potansiyelleri göstermek için-**Parkinson hastalığında azalmıştır**)* yapılabilir.

Tablo 2. Psikojenik hareket bozukluklarının Fahn ve Williams klinik tanı kriterleri

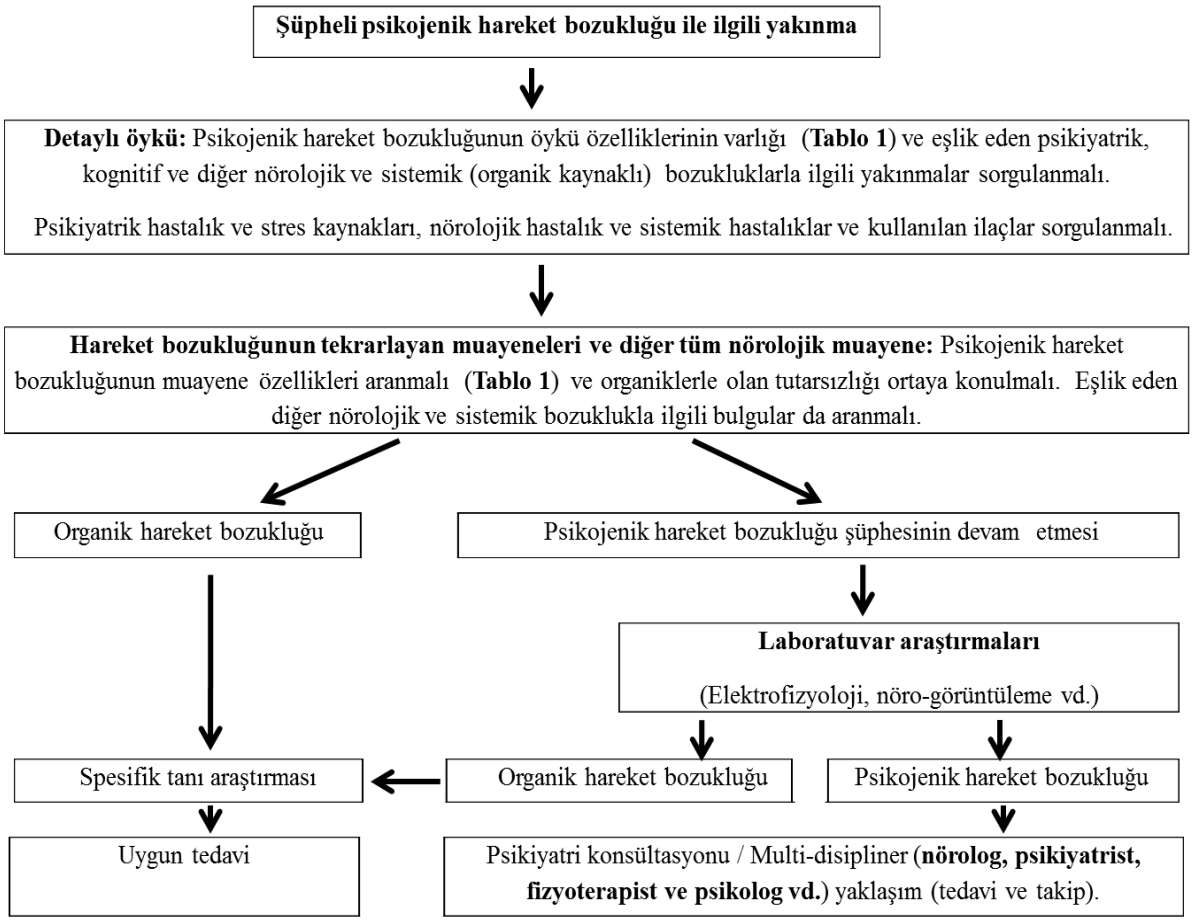
Kategori	Özellik
Dokümente edilmiş	Psikioterapi, psikolojik öneriler veya plasebo verilmesi ile tam düzelme veya hasta kendisinin takip edilmediğine inandığı zaman gözlendiğinde hareketin kaybı
Klinik olarak tanımlanmış	PHB'nin klasik hareket bozukluğunun tipik sunumu ile uyumsuz veya zamanla tutarsız olduğu, artı aşağıdaki ek özelliklerinden birinin varlığıdır: diğer psikojenik nörolojik bulgular, birden fazla somatizasyon, açık psikiyatrik rahatsızlık, distraksiyon ile PHB'nin kaybolması
Olası	PHB'nin tipik hareket bozukluğunun tipik sunumu ile uyumsuz veya tutarsız olması ya da diğer psikojenik belirtiler, birden fazla somatizasyon, açık psikiyatrik rahatsızlık olması
Mümkün	Bir duygusal bozukluğun varlığında görülen ve PHB'yi düşündüren klinik özelliklerin varlığı

PHB: Psikojenik hareket bozukluğu

Tedavi: Tanısal yaklaşım gibi tedavi planlaması da bireyselleştirilmelidir. Ayaktan tedaviden cevap alınamazsa yatırılarak multi-disipliner yaklaşım yapılmalıdır.

Kullanılan tedavi yöntemleri

İlaç: Antidepresantlar: Sitelopram ve paroksetinin hem komorbid duygudurum bozukluğu hem de motor belirtiler üzerine önemli iyileşme sağladığı bildirilmektedir.



Şekil 1. Psikojenik hareket bozukluğunun tanı tedavi algoritması

Tanısal ve Tedavi Yaklaşımı Algoritması: Öncelikle nöroloğun hastaya, yargılayıcı görünümden uzak bir şekilde ve anlaşılır bir ifade ile, mevcut durumunun, sinir sisteminde bir hasarlanmadan ziyade işlevsel aksamadan kaynaklandığını, düzelmesinin mümkün olduğunu, kendisinin istemi dışında geliştiğini ve bazı psikojenik olaylardan etkilenebileceğini söylemesi çok önemlidir. PHB'li hastanın tanı ve tedavi algoritması şekil 1'de verilmektedir.

Antipsikotikler (D2 reseptör antagonisti) tardif sendromlar gibi geri dönüşsüz yan etkileri nedeniyle önerilmemektedir. İntra-tekal baklofenin, fiks psikojenik distonide plaseboya göre yararlı olduğu bulunmuştur.

Psikolojik tedavi: Psikodinamik psikoterapi: Bu tedavide PHB'li hastanın bir psikoterapistle yaşam tarzını, duygu ve davranışlarını birlikte gözden geçirerek, iç-görü ve iç-görüden gelen motivasyonla istemsiz olarak hissettiği hareketine karşı farkındalıkta olumlu değişimler ortaya çıkarılır. Kognitif davranış tedavisi: Kognitif bozulmalara yönelen ve davranış değişikliğini düzelten bir psikolojik tedavidir. Bu tedavi günümüzde oldukça popülerdir.

Fizyoterapi: Egzersiz: Grup egzersizleri uygulanan ayaktan takipli hastalarda %62 oranında klinik düzelme olduğu bildirilmektedir. Başka bir çalışmada, psikiyatrist, psikolog ve fizyoterapist'den oluşan bir ekibin hedefe yönelik yoğun fizyoterapi programı çerçevesinde "motor yeniden programlama" egzersizleri uygulaması sonucunda % 60 hastada tam düzelme olduğu öne sürülmüştür.

Diğer: Plasebo, akupunktur, transkutanoz elektriksel sinir stimülasyonu, transkraniyal magnetik stimülasyon gibi muhtemelen telkin etkisi ile yarar sağladığı düşünülen diğer yöntemler de denenebilir.

İzlem /Prognoz / Komplikasyonlar:

PHB'lerin, yaşam kalitesini uzun dönemde olumsuz etkilediği bildirilmektedir. Uzun dönem takip çalışmaları, hastaların çoğunda (%50-90) yakınmaların uzun dönem devam ettiğini göstermektedir. PHB'lerin prognozunu etkileyen faktörler, başlangıçtaki yaş (***yaşlılarda kötü***), yakınmaların başlama şekli (***örn. sinsi başlangıç kötü***), yakınmaların süresi (***uzun olması; örn. >6 ay kötü***), altta yatan psikiyatrik bozukluk (***hipokondriyazis, yapay bozukluk ve temaruz olması kötü*** *iken,* ***depresyon ve anksiyete olması iyi***) ve hastanın verilen tedavinin farkındalığı (***farkına varma iyi***), tedavinin başlanma zamanı (***geç başlama kötü***, *çünkü tedaviye yakınmalardan 6 ay-1 yıl sonra başlaması yanıtı azaltır*) olarak belirlenmiştir.

İLAÇLARA BAĞLI HİPERKİNETİK HAREKET BOZUKLUKLARI

Prof. Dr. Sibel Özekmekçi

İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji AD

Prof. Dr. Jale Yazıcı İ.Ü.

İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji AD

GİRİŞ

Bazı ilaçlar merkez sinir sisteminin biyokimyasal özelliklerini değiştirerek parkinsonizm gibi hipokinetik olanların yanı sıra, hiperkinetik hareket bozukluklarına da yol açabilir (Tablo 1). Bu bölümde ilaçlara bağlı hiperkinetik hareket bozuklukları ele alınacaktır. Akut veya kronik olarak yerleşen semptomlar fokal, hemi- veya jeneralize olabilir ve tardif fenomenler dışında, sorumlu ilacın kesilmesiyle sıklıkla düzelirler.

Tablo 1. İlaçlara bağlı gelişen hareket bozukluklarının semptomatolojisi

- **Parkinsonizm**
- **Akut distoni**
- **Akut akatizi**
- **Akut kore**
- **Nöroleptik malin sendrom**
- **Tardif sendromlar (klasik tardif diskinezi, tardif distoni, tardif tremor, tardif akatizi)**
- **Tremor**
- **Miyoklonus**
- **Tik**

AKUT DİSTONİ

Distoniler anormal postürlere yol açan bükücü nitelikte sürekli kas kasılmalarıdır. Dopamin reseptör antagonisti ilaçlarla tedaviye başlanmasından veya dozun artırılmasından sonra gelişir (Tablo 2). Reaksiyon sıklıkla ilk dozdan sonra ve hastaların yarısında ilk 48 saatte

ortaya çıkar. Akut distoni gelişmiş hastalar nöroloji kliniklerine acil olarak getirilirler. Distoni en sık göz küreleri, yüz, dil, çene, boyun ve gövde kaslarını etkiler. Uzuvlarda nadiren görülür. Dil protrüzyonuyla birlikte baş geriye veya yanlara doğru istemsiz olarak döner, ağız güçlü şekilde açılır, gövde geriye kasılır ve göz küreleri yukarı veya yanlara doğru kasılır (okülojir kriz). Erkeklerde kadınlara göre daha sık ortaya çıkar. Özellikle genç erkek hastalarda yaşlılardan daha sıktır.

Merkez sinir sisteminde dopamin reseptörlerini bloke eden antiemetiklerin ve tipik nöroleptiklerin kullanımında akut distoni gelişme riski yüksektir. İnsidans atipik antipsikotiklerin kullanımında daha düşüktür. Sertralin gibi serotonerjik ilaçlar nadiren ve genellikle ileri yaşlarda böyle tablolara yol açabilir. Tetrabenazine bağlı akut distonik reaksiyona görülmüştür. Bu ilaç dopamini tüketmesinin yanı sıra dopamin reseptörlerini de bloke edebilmektedir.

Tablo 2. Akut distoniye yol açan ilaçlar

Metaklopramid	**Mezoridazin**	**Loksapin**
Proklorpenazin	**Perfenazin**	**Haloperidol**
Olanzapin	**Pimozid**	**Flufenazin**
Risperidon	**Molindon**	**Klorpromazin**
Trifluoperazin	**Tioridazin**	**Kokain**
Fluoksetin	**Sertralin**	**Tetrabenazin**

Patofizyoloji: Kesin olarak anlaşılamamıştır. Çeşitli hipotezlere göre postsinaptik dopamin reseptörlerinin denervasyon süpersansitivitesi, keza sorumlu ilaca bağlı olarak 20-40 saat içinde striyatal dopaminerjik aktivitede belirgin artma olması veya dopamin salınımının dalgalı seyrinin sorumlu olabileceği düşünülmektedir.

Tedavi: İlaçlara bağlı akut distoni tabloları parenteral uygulanan antikolinerjik veya antihistaminik ilaçlarla dakikalar içinde düzelir. En sık biperiden 1-2 mg İ.V. kullanılır. İ.V. difenhidramin 50 mg veya diazepam diğer tedavi seçenekleridir. Tedavi uygulanmdığında dahi semptomlar 12-48 saat içinde kendiliğinden düzelir.

Profilaksi: Genç hastalarda ve yüksek potentli ilaçlarla tedavide antikolinerjiklerle profilaksi önerilir.

AKUT AKATİZİ

Akatizi içten gelen huzursuzluk hissi ve buna eşlik eden kompleks, tekrarlayıcı stereotipik motor hareketlerdir. Merkez sinir sisteminde dopamin düzeylerini değiştiren ilaçlar yol açabilir. En sık tipik nöroleptikler, antiemetik ajanlar, rezerpin, tetrabenazin, daha az sıklıkta atipik antipsikotikler ve nadiren serotonerjik ilaçlar akut akatizi geliştirebilir. İlaçların kullanılmasından bir kaç hafta sonra ortaya çıkar. Hastalar uzun süre oturamazlar, ayaklarını oynatma ve dolaşma gibi sürekli hareket halindedirler. Akatizik hareketler karmaşık, kısmen amaçlı görünen, tekrarlayıcı, baskılanabilen, distraksiyonla azalabilen hareketlerdir.

Patofizyoloji: Dopaminerjik mezolimbik sistemin değişimini yansıttığı düşünülür.

Tedavi: Sorumlu ilacın kesilmesiyle genellikle düzelir. Propranolol (< 80 mg/gün dozlarında), mirtazapin, klonidin, mianserin, nikotin bandı, amantadin, tetrabenazin, rezerpin, gabapentin, zolpidem ve fluvoksamin yararlı olabilmektedir. Klinik çalışmalarda akut akatizide B6 vitamini plasebodan etkili bulunmuştur.

AKUT KORE

Literatürde oldukça seyrek rastlanması nedeniyle hasta temelli makalelerde bazı ilaçların akut koreye yol açtığı ve söz konusu ilaçların kesilmesinden sonra semptomların düzeldiği bildirilmiştir. Akut kore gelişmesine neden olan ilaçlar oral kontraseptifler, fenitoin, valproat, gabapentin, azitromisin, baklofen ve intratekal metotreksattır.

NÖROLEPTİK MALİN SENDROM

Nöroleptik malin sendrom (NMS) yaşamı tehdit eden nadir bir idyosinkratik reaksiyondur. İnsidans % 0.5-2.4 arasındadır. Beyinde D2 reseptörlerini bloke eden tüm ilaçlar NMS geliştirebilir (Tablo 3). DSM-5 Tanı Kriterleri'ne göre, semptomlardan 72 saat öncesine kadar nöroleptik ilaç kullanılması öngörülür. İlaca başladıktan saatler veya günler sonra NMS semptomları başlayabilir. İlaçlar terapötik dozlardayken aniden gelişir. Başka bir deyişle, ilaçların toksik düzeylerde olması şart değildir.

Klinik olarak hipertermi, diaforez, yaygın rijidite, antiparkinson ilaçlara yanıtsızlık dikkati çeker. Bu semptomlara tremor, siyalore, distoni, trismus, miyoklonus, dizartri, disfaji va rabdomiyolizis eşlik edebilir. Bilinç düzeyinde konfüzyondan komaya kadar değişen bozukluklar, otonomik inkontinans ve instabilite gelişir.

Tablo 3. Nöroleptik malin sendroma yol açan ilaçlar ve diğer nedenler

- Risperidon
- Amisülpirid
- Olanzapin
- Antihistaminik aktivitesi olan fenotiazinler (ör. Alimemazin)
- Bupropion
- Tetrabenazin
- Levodopa, dopamin agonistleri, amantadin ve baklofenin ani kesilmesi
- Uzun etkili nöroleptik ve antikolinerjik ilaçların birlikte kullanılması

Biyokimyasal incelemelerde kanda kreatin kinaz yüksekliği ve lökositoz saptanır.

Patofizyoloji: NMS'un idyosinkratik natürü anlaşılamamıştır. Beyinde dopaminerjik disregülasyon, bazal gangliyonlar ve hipotalamusta dopamin blokajının sorumlu olabileceği düşünülmüştür. D2 reseptör geninde polimorfizm olduğu da ileri sürülmüştür.

Tedavi: NMS tedavisinde öncelikle tablodan sorumlu olan nöroleptik ilaç kesilir. Farklı

klinik gözlemlerde dantrolen (3-5 mg/gün İ.V. 4x1), bromokriptin (5 mg/gün 4x1), levodopa, S.C. apomorfin, antikolinerjikler ve karbamazepin ile düzelen hastalar bildirilmiştir. Keza benzodiazepinler ve amantadin yararlı olmuştur. Bazı hastalarda steroidler standart tedaviye eklendiğinde iyileşme sürecini hızlandırmıştır. Haftalar-aylar sonra katatoninin kalıcı olduğu hastalarda EKT yararlı olmuştur.

Prognoz: NMS tablolarında iyileşme bir veya bir kaç haftada olur. Buna karşın, hastaların % 20-30'unda fatal seyirlidir.

TARDİF SENDROMLAR

Tardif sendromlar (TS), dopamin reseptörlerini bloke eden ajanlarla uzun süreli tedavi sırasında ortaya çıkan, kalıcı olabilen, tekrarlayıcı ve stereotipik istem dışı hareketlerle karakterize hiperkinetik hareket bozukluğu grubudur. DSM-5 tanı kriterlerine göre, nöroleptiklerin en az 3 ay süreyle kullanılmış olması, vücudun bir veya daha çok bölümünde orta derecede anormal istem dışı hareketlerin olması, veya vücudun iki veya daha fazla bölümünde hafif derecede istemsiz hareketlerin bulunması, ve bunlara yol açan diğer nedenlerin bulunmaması öngörülür.

Sıklıkla tipik antipsikotik ilaçların kullanımı sırasında ortaya çıkar. Neden olan ilacın erken kesilmesiyle ortadan kalkabilir, ancak sorumlu ilacın kesilmesi sonrasında da ortaya çıkabilmektedir. TS için risk faktörleri ileri yaş, kadın cinsiyeti, ilaç kullanım süresinin uzun olması, kümülatif ilaç maruziyeti, afektif bozukluk öyküsü, madde kullanım öyküsü, parkinsonizm gibi erken görülen ekstrapiramidal yan etkiler önde gelir.

Tardif sendromlar başlığı altında tardif parkinsonizmin yanı sıra, tüm hiperkinetik hareket bozuklukları görülebilir (kore, atetoz, distoni, miyoklonus, tikler, tremor, akatizi vb.). Bazen aynı hastada birden fazla TS semptomatolojisi bulunabilir.

Patofizyoloji: Biyokimyasal temeli henüz anlaşılamamıştır. İlaçlarla dopamin reseptörlerinin kronik blokajı reseptör duyarlılığında artmaya yol açabilir. Ancak bu açıklama

tek başına yeterli değildir. Tipik nöroleptikler pre- ve postsinaptik dopamin reseptörlerini bloke ederler, D1 reseptörlerini ise korurlar. Böylece artmış D1 reseptör aktivitesinin diskinezilere yol açabileceği düşünülmüştür. Öte yandan subtalamik nukleusta azalmış GABA aktivitesinin de rol oynayabileceği ileri sürülmüştür.

Klasik tardif diskinezi

En sık görülen bu TS formunda tipik olarak orobukkolingual koreoatetozik hareketler görülür. Ağız çevresindeki bu tekrarlayıcı, düzensiz ve hızlı istemsiz hareketlerde dilde bükülmeler, dil çıkarma, ağız şapırdatma, ağız açma, dudak büzme, çiğneme ve ağız kenarlarını çekme gibi hareketler dikkati çeker. Ağıza lokma koyunca, konuşurken veya eliyle dudağa dokununca söz konusu hareketler durdurulabilir. Kimisinde sürekli dil hareketleri dilde hipertrofiye yol açabilir. Yüzün üst kısmı nadiren etkilenir, göz kırpma, blefarospazm, kaş kaldırma veya oküler deviasyon görülebilir. Bazen yüzle birlikte ekstremiteler veya gövde de etkilenebilir, ellerde tekrarlayıcı açıp-kapama, parmaklarda koreik hareketler, dizlerde bükülmeler, gövdede sallanma tarzında hareketler izlenir. Daha nadir olarak diyafram, solunum veya fonasyon kasları da etkilenebilir. Böylece tekrarlayıcı homurdanma, inleme sesleri gelişebilir. İstem dışı kasılmalar yemek yerken, konuşurken azalabilir. Bazı hastalar bunların farkında olmayabilir. Tablo 4'te bu klinik tablolara neden olan ilaçlar görülmektedir.

Atipik antipsikotiklerden klozapin en az TS riskine sahiptir. Nöroleptiklerle birlikte antikolinerjik ilaçların kullanılmasının TD riskini önemli ölçüde artırdığı anlaşılmıştır.

Tardif diskinezi sendromu kalıcı olma eğilimindedir. Bazen de sorumlu ilacın kesilmesiyle diskinezilerin şiddeti artabilir, zira dopamin reseptör blokajı ortadan kalkmıştır. Bu nedenle ilacın dozunun artırılması istemsiz hareketleri düzeltebilir.

Tablo 4. Klasik tardif diskineziye yol açan ilaçlar

Klorpromazin	Mezoridazin
Flufenazin	Trifuoroperazin
Haloperidol	Risperidon
Loksapin	Olanzapin
Tioridazin	Proklorperazin
Molindon	Metoklopramid
Pimozid	Aripirazol
Perfenazin	Ziprasidon
Fluoksetin, Amitriptilin, Ketiyapin	

Tardif distoni

Klasik tardif diskineziye yol açan ilaçlar (Tablo 4) dopamin reseptörlerini bloke ederek sıklıkla ağrılı olan distonik kasılmalara da neden olabilirler. Klasik tardif diskinezi yaşlılarda daha sık görülürken tardif distoniler gençlerde daha sıktır. Sıklıkla tardif diskinezi veya tardif akatizilerle birlikte görülürler. Aralıklı veya devamlı olabileceği gibi, fokal, segmental hemi- veya jeneralize olabilir. Fasiyal, servikal distoniler gibi fokal olabildiği gibi, bazen retrokolis şeklinde gövdede geriye yaylanma veya uzuvlarda kasılmalar, bileklerde fleksiyon postürü, okulojir krizler, daha nadir olarak bruksizm ve larengeal distoni de görülebilir. Fenomenolojik özellikleriyle idyopatik torsiyon distonisine benzerler. Ancak tardif olanlarda retrokolis biraz daha sık görülür. İdyopatik distonilerden bir diğer farkı duysal manevraların yarar sağlamamasıdır.

Tardif distoniler yaşla ilişkisiz olarak fokal başlar ve yayılırlar. Çocukluk yaşlarında

başlayan primer distoniler ise sıklıkla bacaklardan başlar ve sonradan jeneralize olur, buna karşın erişkin formu kranyoservikal veya segmental başlayarak yayılma göstermez.

Diğer tardif sendromlar

Tardif akatizi fenomenolojik olarak akut akatiziye benzer. Bunlar daha ağrılı olabilir, gençlerde daha sıktır ve tedaviye daha iyi cevap verir. **Tardif tikler** baş, boyun ve yüzde hakimdir. Vokalizasyon, koprolali ve ekolali olabilir. **Tardif tremor** en nadir görülen tardif sendromlardandır. 3-5 Hz frekansında postüral, daha ender olarak istirahat tremoru ve çene tremoru nöroleptik veya metoklopramid kullanımı ile ilişkili bulunmuştur.

Klinik seyir, ayırıcı tanı

Tardif sendromlarda semptomlar genellikle sinsi başlayıp haftalar-aylar içinde maksimum seviyeye ulaşır ve sonra stabil kalır. Aynı seviyede artma veya azalmalar görülebilir. Nadiren (% 5-10) ağır formlarda olurlar.

İlaç kullanım öyküsü ve mevcut klinik bulgularla TS tanısında genelde sorun yaşanmaz. Hikaye şüpheli olduğunda Huntington hastalığı, kore veya distoniye yol açan diğer nedenler ile Wilson hastalığı dışlanmalıdır.

Tardif sendromlarda tedavi ve progroz

Amerikan Nöroloji Akademisi'nin 2013 yılında oluşturduğu kılavuza göre, TS tedavisinde yeterli kanıt olmamakla birlikte, öncelikle etken ajanın kesilmesi önerilir. Hastaların çoğunda antipsikotik tedavinin devamı gerektiği için tipik antipsikotiklerden TS'a neden olmayan ya da daha az riskli olan klozapin veya ketiyapin gibi atipik antipsikotiklerin kullanılması tercih edilebilir. Klozapinin TS semptomlarını D1 reseptör antagonizmasıyla yatıştırdığı ileri sürülür.

Amantadin (300 mg/gün) nöroleptiklerle birlikte kullanıldığında ilk haftalarda TS azalttığı için kısa süreli tedavide önerilebilir. Tetrabenazin TS'da yararlı olabilmektedir. Bu ilaç veziküler monoamin transporter 2'yi inhibe ederek dopamin ve diğer monoaminleri tüketir. Böylece semptomları kontrol altına alır. Sedasyon, parkinsonizm, depresyon ve akatizi gibi

yan etkileri vardır. GABA agonistlerinden klonazepam da TS'larda etkin olabilir. Ancak klonazepam tolerans, ilacı kötüye kullanma gibi sorunlara yol açabilir. Melatonin (10 mg/gün) kısmen etkili olmakla birlikte, klozapin, olanzapin, ketiyapin, baklofen, sülpirid, buspiron, haloperidol, levetirasetam, EKT, ginkgo biloba, E vitamini, B6 vitamini verilmesi veya biperidenin kesilmesine ilişkin klinik veriler yetersizdir.

Antikolinerjikler ancak yüksek dozlarda tardif distonide etkili olur. Fokal ve segmental distonilerde botulinum toksini-A enjeksiyonları yarar sağlayabilir. Medikal tedavilere dirençli tardif distoni ve korelerin tedavisinde derin beyin stimülasyonu (globus pallidus interna) diğer seçenektir. Semptomlarda düzelme bir kaç saat veya bir kaç haftada başlar.

Hastaların yaklaşık % 10-30'unda iyileşme görülürken, aynı oranda kalıcı kötüleşmeler de olabilmektedir. İlaç ne kadar erken kesilirse iyileşme oranı o kadar yüksek olur. Bununla birlikte, TS'a neden olan ilacın hızlı kesilmesi sonucunda kore, akatizi veya distoni gibi çekilme belirtileri görülebilmektedir. Erken tanının yanı sıra, erken yaş ta prognozu olumlu yönde etkileyen etmenlerdendir.

İLAÇLARA BAĞLI POSTÜRAL TREMOR

Bazı ilaçlar ellerde postüral tremora yol açabilir (Tablo 5). Tremor simetrik olabileceği gibi asimetrik te olabilir. Sıklıkla hızlı frekanslı, düşük amplitüdlüdür. Bu özellikleriyle esansiyel tremor ve artmış fizyolojik tremora oldukça benzer. Parkinson hastalarında görülen tremorun aksine istirahatte görülmez ve mental aktiviteyle şiddeti artmaz.

Tanı: Anamnezde tremorojen ilaç kullanımı bilgisi ayırıcı tanıda yardımcı olur.

Tedavi: Sorumlu ilacın kesilmesiyle tremor bir süre sonra kaybolur. Eğer ilacın kullanılması hayati önem taşıyorsa propranolol tedavisi (günde 240 mg'a kadar) önerilir. Keza primidon (günde 250 mg'a kadar) veya klonazepam yarar sağlar.

Tablo 5. Tremora yol açan ilaçlar

Lityum	Tetrabenazin	Amfetamin
Valproik asit	Antidepresanlar (trisiklik, SSRI, trazodon, mirtazapin)	Steroidler
Kalsiyum kanal blokerleri	Lityum	Antiaritmikler (amiodaron, meksiletin, prokainamid)
Nikotin	Kokain	Kemoterapötikler (vinkristin, adriablastin, sitosinarabinozid, ifosfamid)
Atipik nöroleptikler (risperidon, olanzapin) Tipik nöroleptikler (klorpromazin, flufenazin, haloperidol, loksapin, tioridazin, Molindeni tiotiksen, pimozid, perfenazin, trifluoropenazin, mezoridazin)	Alkol	İmunosupresanlar (siklosporin, mikofenolat mofetil, muromonab, basiliksimab, daklizumab)
Antiemetikler (metoklopramid, proklorperazin)	Beta agonistler	Kalsitonin
Rezerpin	Teofilin	Levotiroksin
	Kafein	

İLAÇLARA BAĞLI MİYOKLONUS

Miyoklonus ani ortaya çıkan anlık, sıçrayıcı özellikteki hiperkinetik hareket bozukluğudur. Pozitif veya negatif olabilir. Pozitif miyoklonus kaslarda ani ve şimşekvari kasılmalar olup, negatif miyoklonus ise süregelen kas aktivitesinde ani ortaya çıkan kesintilerin olması ve bunun sonucunda kaslarda kasılma benzeri bir durumun olmasıdır. Değişik hastalıklarda kullanılan bir çok ilaç miyoklonik kasılmalara neden olabilmektedir (Tablo 6).

Tablo 6. Miyoklonusa yol açan ilaçlar

Morfin	**Diltiazem**	**Lityum**	**Gabapentin**	**Karvedilol**	**Albuterol**
Meperidin	**Nifedipin**	**Buspiron**	**Lamotrijin**	**Levodopa**	**Fisostigmin**
Hidromorfon	**Verapamil**	**Nöroleptikler**	**Vigabatrin**	**Bromokriptin**	**Alkol**
Fentanil	**Trisiklik antidepresanlar**	**Fenitoin**	**Klorambusil**	**Metaklopramid**	
Sufentanil	**SSRI**	**Valproik asit**	**Flekainid**	**Psödoefedrin**	
Diamorfin	**MAO inhibitör**	**Karbamazepin**	**Propafenon**	**Triptofan**	

Patofizyoloji: Beyinde serotonin ve GABA miktarlarının artması sonucu ortaya çıktıkları düşünülür. Tedavi: Sorumlu ilacın kesilmesiyle semptomlar düzelir.

İLAÇLARA BAĞLI TİKLER

Tikler içten gelen dürtüyle ortaya çıkan basit veya karmaşık, tekrarlayıcı, stereotipik motor veya vokal hareketlerdir. Hastalar hareketi yaptıktan sonra rahatlar. Hareketler kısa süre baskılanabilir. Daha çok kranyal veya servikal lokalizasyonda olmakla birlikte vücudun herhangi bir tarafında da görülebilir. Metilfenidat, dekstroamfetamin, pemolin, kokain ve lamotrijin tiklere yol açabilen ilaçlardır.

Artmış dopamin düzeylerine bağlı olduğu ileri sürülür. Tedavide sorumlu ilaç kesilir.

SONUÇ

İlaçlara bağlı hiperkinetik hareket bozukluklarına klinik pratikte sıkça rastlanır ve hastaların yaşam kalitesini oldukça bozar. Özellikle tardif sendromlar ağır kalıcı motor semptomlara yol açmaları nedeniyle hasta kadar aileyi de kaygılandırır. Anamnezde halen kullanılan veya önceden kullanılmış olan ilaçlar, son günlerde eklenen ilaçlar ve doz değişiklikleri sorgulanmalıdır. Tedavide sorumlu ilaç kesilmelidir. Eğer altta yatan hastalık nedeniyle ilaç kesilemeyecekse dozu azaltılıp daha az riskli bir ilaca geçilmelidir. Bunların hiç biri yapılamayacaksa tedavi amacıyla etkili başka bir ilaç eklenmesi uygundur.

OKUMA ÖNERİLERİ

Bölüm 1 - Okuma Önerileri:

1. Fahn S, Jankovic J. Phenomenology and clinical approach in movement disorders. In: Fahn S, Jankovic J, eds. Akbostancı C, çeviri editörü. Hareket Bozukluklar: İlkeler ve Uygulamalar. Bölüm 1. İstanbul: Veri Medikal Yayıncılık; 2008, 1-42.
2. Elibol B. Hareket bozukluğu hastasına klinik yaklaşım. In: Elibol B, ed. Hareket Bozuklukları. Bölüm 4. Ankara: Rotatıp Kitabevi; 2011, 43-59.
3. Özekmekçi S, Tokçaer AB. Hareket bozuklukları fenomenolojisi. Türkiye Klinikleri J Neurol Special Topics. 2015; 8(2): 1-8.
4. Albanese A et al. Phenomenology and classification of dystonia: a consensus update. Mov Disord. 2013; 28(7): 863-73
5. Kaleağası H, Doğu O. Tremor. Türkiye Klinikleri J Neurol Special Topics. 2015; 8(2): 20-25.

Bölüm 3 - Okuma Önerileri:

6. Murat Emre, Parkinson hastalığı, Güneş Tıp Kitabevleri, 2010.
7. Edwards M, Quinn N, Bhatia K. Parkinson's disease and other movement disorders. Oxford specialist handbooks in neurology. Oxford university press, 2008.
8. Sibel Ertan, Parkinson Hastalığını nasıl tanıyalım nasıl tedavi edelim. Akademik geriatri dergisi. 2010. Sayfa:145-147.
9. Bülent Elibol, Hareket Bozuklukları, Rotatıp kitabevi, 2011.
10. Nörolojide Ayırıcı Tanı "Hareket Bozukluklarında Ayırıcı Tanı". Z. Tüfekçioğlu, H.A. Hanağası (Editör: Nerses Bebek), O'Tıp Kitabevi, İzmir, 1-31, 2017.
11. Postuma RB et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. Mov Disord. 2015 Oct;30(12):1591-601. doi: 10.1002/mds.26424.
12. 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.

Bölüm 4 - Okuma Önerileri:

13. Çakmur R, Parkinson Hastalığı'nın Kliniği ve Tedavisi, Nöroloji Temel Kitabı, edi: M. Emre, Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara, 2013, Sf: 817-828
14. Çakmur R. Parkinson Hastalığı ve Medikal Tedavisi. Klinik Gelişim 2010-1: 53-60
15. Çakmur R, Dönmez Çolakoğlu B, Yılmaz R, Akbostancı MC. Parkinson hastalığının tedavisinde kanıta dayalı yaklaşım. Türkiye Klinikleri Nöroloji 2008; 4: 51-59.
16. Emre M, Parkinson Hastalığında Medikal Tedavi Prensipleri, Hareket Bozuklukları Tanı ve Tedavi Rehberi, Türk Nöroloji Derneği, 2011, 55-57.
17. Morgan JC, Fox SH. Treating the Motor Symptoms of Parkinson Disease. Continuum,. 2016 Aug;22 (4 Movement Disorders): 1064-85.
18. Dietrichs E, Odin P. Algorithms for the treatment of motor problems in Parkinson's disease. Acta Neurol Scand. 2017 Nov;136(5):378-385
19. Ferreira JJ, Katzenschlager R, Bloem BR, Bonuccelli U, Burn D, Deuschl G, Dietrichs E, et al. Summary of the recommendation of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease. Eur J Neurol. 2013 Jan;20 (1):5-15.
20. Odin P, Ray Chaudhuri K, Slevin JT, Volkmann J, Dietrichs E, Martinez-Martin P, et al. Collective physician perspectives on non-oral medication approaches for the management of clinically relevant unresolved issues in Parkinson's disease: Consensus from an international survey and discussion program. Parkinsonism Relat Disord. 2015;21(10):1133-44.
21. Tolosa E, Marti MJ, Katzenschlager R. Pharmacologic Management of Parkinson's Disease. In: Jankovic J, editor. Parkinson's Disease and Movement Disorders Sixth ed. Philadelphia Wolters Kluwer; 2015. p. 86-111.
22. Kulisevsky J, Luquin MR, Arbelo JM, Burguera JA, Carrillo F, Castro A, et al. Advanced Parkinson's disease: clinical characteristics and treatment. Part II. Neurologia. 2013;28(9):558-83.
23. Schaeffer E, Pilotto A, Berg D. Pharmacological strategies for the management of levodopa-induced dyskinesia in patients with Parkinson's disease. Cns Drugs. 2014;28(12):1155-84
24. Munhoz RP, Cerasa A, Okun MS. Surgical treatment of dyskinesia in Parkinson's disease. Front Neurol. 2014;5:65.
25. Wirdefeldt K, Odin P, Nyholm D. Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel in Patients with Parkinson's Disease: A Systematic Review. Cns Drugs. 2016;30(5):381-404.
26. Volkmann J, Albanese A, Antonini A, Chaudhuri KR, Clarke CE, de Bie RM, et al. Selecting deep brain stimulation or infusion therapies in advanced Parkinson's disease: an evidence-based review. J Neurol. 2013;260(11):2701-14.
27. Akbostanci MC. Kapımda 100 Hasta Beklerken Parkinson Hastalığı. 1st ed. Türkiye: Sigma Publishing 2012
28. Melamed E, Djaldetti R. Camptocormia in Parkinson's disease. J Neurol. 2006;253 Suppl 7:VII14-6.
29. Martinez-Martin P, Reddy P, Katzenschlager R, Antonini A, Todorova A, Odin P, et al. EuroInf: a multicenter comparative observational study of apomorphine and levodopa infusion in Parkinson's disease. Mov Disord. 2015;30(4):510-6.

30. Abbruzzese G, Marchese R, Avanzino L, Pelosin E. Rehabilitation for Parkinson's disease: Current outlook and future challenges. Parkinsonism Relat Disord. 2016;22 Suppl 1:S60-4.

Bölüm 6 - Okuma Önerileri:

MSA

31. Gregor K. Wenning GK, Stefanova NE. Recent developments in multiple system atrophy J Neurol 2009); 256:1791–808.
32. Kim HJ, Jeon BS, Jellinger KA. Diagnosis and differential diagnosis of MSA: boundary issues. J Neurol 2015; 262:1801-13.
33. Roongroj Bhidayasiri R, Lin H. Multiple system atrophy. The Neurologist 2008;14: 224–37.
34. Stefanova N, Bücke P, Duerr S, ve ark. Multiple system atrophy: an update. Lancet Neurol 2009; 8: 1172–8
35. Wenning GK, Geser F, Poewe W. Therapeutic strategies in multiple system atrophy. Mov Disord 2005; 20 (Suppl.13):S67-S76.

PSP

36. Liscic RM, Srulijes K, Gr€oger A, ve ark. Maetzler W, Berg D. Differentiation of Progressive Supranuclear Palsy: clinical, imaging and laboratory tools. Acta Neurol Scand: 2013: 127: 362–70.
37. Lopez G, Bayülkem K, Hallett M. Progressive supranuclear palsy (PSP): Richardson syndrome and other PSP variants. Acta Neurol Scand 2016; 134:242-9.
38. Respondek G, Roeber S, Kretzschmar H, ve ark. Accuracy of the National Institute for Neurological Disorders and Stroke/Society for progressive supranuclear palsy and neuroprotection and natural history in parkinson plus syndromes criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy. Mov Disord 2013;28 (4): 504-9.
39. Stamelou M, Höglinger GA. A review of treatment options for progressive supranuclear palsy. CNS Drugs 2016;30(7):629-36. doi: 10.1007/s40263-016-0347-2.

KBD

40. Alexander SK,Rittman T, Xuereb JH, ve ark. Validation of the new concensus criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2014; 85: 923-927.
41. Armstrong MJ, Litvan I, Lang AE, ve ark. Criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration. Neurology_ 2013;80:496–503

LCD

42. Macijauskiene J, Lesauskaite V. Dementia with Lewy bodies:the principles of diagnostics, treatment and management. Medicina (Kaunas) 2012;48(1):1-8.
43. McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, ve ark. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies. Third report of the DLB consortium. Neurology 2005;65:1863–72.

Bölüm 7 - Okuma Önerileri:

44. Turnbull C. Vascular parkinsonism an important update. Age and Ageing 2005; 34: 97–98.
45. Salazar G, Fragoso M, Rey A. Lower Body Parkinsonism Patients: Increased Blood Flow in Posterior Cerebral Arteries. Austin J Neurol Disord Epilepsy. 2014;1(2): 1008.
46. Zijlmans, J.C.M, Daniel,SE,Hughes, AJ,Re´ve´sz,T, Lees,ASJ; 2004Clinicopathological Investigation of Vascular Parkinsonism,Including Clinical Criteria for Diagnosis Movement Disorders Vol. 19, No. 6:630–640.
47. Sibon,I, Fenelon,G,.Quinn,NP ,Tison,F ;Vascular Parkinsonism J Neurol (2004) 251 : 513–524.

Bölüm 8 - Okuma Önerileri:

48. Abdul Qayyum Rana,(2013) John Anthony Neurological Emergencies in Clinical Practice Springer London
49. Akyürekli,Önder (2011) İlaca ve Toksinlere bağlı Parkinsonizm.Ed.Elibol,B.Hareket Bozuklukları.Rotatıp BasımEvi.567-577

50. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition Text Revision. Washington, DC, American Association, 2000.
51. Block,F.(2006) Parkinson Syndrom.Ed.by: Block und Prüler. Medikamentöse indizierte neurologische und psychiatrische Störungen. Springer Verlag .205-216.
52. David M. Gardner, Michael D. Teehan-Antipsychotics and their Side Effects-Cambridge University Press (2010)
53. Current Approaches in Psychiatry 2010; 2(4):532–571) www.cappsy.org/archives/vol2/no4
54. D. G. Cunningham Owens-A Guide to the Extrapyramidal Side Effects of Antipsychotic Drugs (1999).
55. Fernandez,HH.,Friedman JH.: (2005) Acute parkinsonism.Current Clinical Neurology: Edit.: SJ Frucht and S Fahn. Movement Disorders Emergencies. Humana Press 9-28
56. Marsden,CD .:, ve ark.: (1975) Spontaneus and drug-induced movement disorders in psychiatric patients .Eds.: Benson,DF.,Blumer,D. Psychiatric aspects of neurological disease. NY Grune. 219-226.
57. Peter M. Haddad, Serdar Dursun, Bill Deakin Adverse syndromes and psychiatric drugs a clinical
58. guide . Oxford University Press (2004)
59. Sethi Kapil,D. Ed.(2004) Drug-Induced Movement Disorders. Marcel Dekker, Inc.
60. Stanley,N., ve ark. (2005) Neuroletic malignant syndrome.Current clinical neurology. .Movement Disorders emergencies : Edt.: SJ. Frucht ans S.Fahn.Humana press. 41-51.
61. Stewart Factor, Anthony Lang, William Weiner-(2005)Drug Induced Movement Disorders, Wiley-Blackwell.
62. Steven J. Frucht , Steven J. Frucht (2013) Movement Disorder Emergencies Diagnosis and Treatment Humana Press Sethi Kapil,D. Ed.(2004) Drug-Induced Movement Disorders. Marcel Dekker, Inc.
63. Akyürekli, OzanD.Selçuki Alcohol Withdrawal Delirium Like Neuroleptic Malignant Syndrome: Intensive Care Case Report Journal of Neurological Sciences (Turkish) 2009, Volume 26, Number 2, Page(s) 251-25
64. Brucke,T.,Wober, C., ve ark. (1995) D_2 receptor blokade by flunarizine and cinnerazine
65. explain extrapyramidal side effects. A SPECT study. J Cereb Blood Flow Metab 15:513-518.
66. Choi,IS. (2002) : Parkinsonism after carbon monoxide poisoning. Eur Neurol. 48:30-33.
67. Couter,DG., McLean,AJÇ ve ark.: (1999) Pesticides and Pharmacether 53 : 122-130.
68. Darden,HJ.,Hunt,WA: (1977) Reduction of striatal dopamine release during an ethanol withdrawal syndrome. J Neurochem 29: 1143-1145.
69. Degner,D.ve ark.: (2000) : Verlaufsbeobachtung nach enteraler Manganintoxikation Nervenarzt. 71: 416-419.
70. Dressler,D.Benecke,R.: (2005) Diagnosis and management of acute movement disorders. J Neurol 252: 1299-1306.
71. Fallgattter,AJ.,Strik,WK.: (1997) Reversible neuropsychiatrische Nebenwirkungen von Litium bei normalen Serumspiegeln.Nervenarzt 68: 586-590.
72. Fiore S, et al. (2014)Neuroleptic malignant-like syndrome (NMLS) in a patient with parkinson's disease resolved with rotigotine. A case report. Acta Bio-Medica : Atenei Parmensis 85: 281-284.
73. Friedman,JH.,Martha,E.ve ark.:(2005) Drug-induced parkinsonism.Ed.: Factor,SA, Lang,AC.,Weiner,WJ.: Drug-induced movement disorderslackwell 103-139..
74. Garcia Ruiz,PJ. ve ark(1992) Parkinsonian associated with calcium chanal blockers:a Prospective follow-ups. Clin Neuropharmacol 15:19-26.
75. Gerbershagen MU.ve ark.: (2001) Malignes neurolepleptisches Syndrom nach Haloperidol applikation. Anaesthesist 50: 329-332.
76. Gill,J.Sindh,H. Nugent,K.: (2003)Acute lithium intoxication and neuroleptic malignant Syndrome. Pharmacotherapy 23: 811-815.
77. .Gillman,PK: (2006) A review of serotonin toxicity data:Imlication fort he mechanisms of Antidepressant drug action. Biol Psychiatry 59 : 1046-1051.
78. Hirose,G.:(2006) Drug-induced parkinsonism.(A review) J Neurol 253 (Suppl 3): 22-24.
79. Horn,S.: (2004) Drug-induced movement disorders.Continium vol. 10 Num. 3. 142-153.
80. Kumar,KK. Et al. (2016) Malignant Catatonia and Neuroleptic Malignant Syndrome in Relation to Disul.firam Overdose. Published by Wolters Kluwer.3044-3047..
81. Mazhar,F.,Aktam,Sh.et al. (2016) Overlapping of Serotonin Syndrome with Neuroleptic Malignant Syndrome. Hindawi Publishing Corporation,1-4.
82. Michael P. Wilson Management of Neuroleptic Malignant Syndrome The Journal of Emergency Medicine, Vol. 51, No. 1, pp. 66–69, 2016lsevier
83. Mott,SH.,Parker,PJ. ve ark.:(1995) Encephalopathy with parkinsonian features in children following bone marrow transplantations and high-dose amphoterisine B . Ann Neurol 37: 810-814.
84. Murri,MB. Et al. (2015) Second-Generation Antipsychotics and Neuroleptic Malignant Syndrome. Drugs R D 45-62.
85. Negrotti,A.,Calzetti,S.: (1997) A long-term follow-up study of cinnerasine and flunarisine- İnduced parkisonism. Mov Disord 12 : 107-110.
86. Nierenberg D, Disch M, Manheimer E, et al. Facilitating prompt diagnosis
87. and treatment of the neuroleptic malignant syndrome. Clin Pharmacol Ther
88. 1991;50:580-6.
89. Onofrj,M.,Thomas,Aç: (2005) Acute akinesis in Parkinson's disease. Neurology 12: 64 (7) 1162-1169.

90. Onofrj,M. ve ark(2009) Emergencies in parkinsonism. Akinetic crisis,life-threatening dyskinesia sand polyneuropathy during L-Dopa geltreatment Parkinsonism and Related Disorders. 5233-5236.
91. Özkan,S.,Özbabalık, D. : (2008) Neuroletic Maling – like Syndrome in Parkinson patients. Pakinson Hastalığı ve Hareket Bozuklukları Dergisi . 11: 36-39.
92. Paskal Sieneart et al. A Clinical Review of the treatment of catatoniain. Frontiers in Psychiatry. 2014.
93. Patil,V.et al. (2015) Neuroleptic Malignant Syndrome Associated with Lithium Toxicity. Oman Medical Journal,309-311.
94. Perl,DP. and Olanow, CW. : (2oo7) '' The neuropathology of mangenese-induced parkinsonism '' Journal of Neuropathology and Experimental Neurology vol 66: 675-682.
95. Simonetto,M.,ve ark. (2008) Acute akinesia,an unusual complication in Parkinson's Disease: a case report. Neurol Sci 29 (3) : 181-183.
96. Stacy Horn. Drug-induced movement disorders.Continuum. American Academy of Neurology
97. Stepens,A., I.Logina,ine ve ark. : (2008) A Parkinsonian syndrome in methcanthinone users and the role of magnese.New England Journal of Medicine.vol 358 no 10,1009-1017..
98. Virginia, L.,Susman,MD.:(2001) Clinical management of neuroleptic malignant syndrome. Psychiatrc Quartrety vol. 72: 325-336.

Bölüm 9 - Okuma Önerileri:

99. Akbostanci MC, Slavin KV, Burchiel KJ. Stereotactic ventral interme- dial thalamotomy for the treatment of essential tremor: results of a series of 37 patients. Stereotact Funct Neurosurg 1999;72:174 –177.
100. Benito-León J, Louis ED. Essential tremor: emerging views of a common disorder. Nat Clin Pract Neurol. 2006;2:666-678
101. Dalakas MC, Teravainen H, Engel WK. Tremor as a feature of chronic relapsing and dysgammaglobulinemic polyneuropathies. Incidence and management. Arch Neurol; 41:711-714, 1984.
102. Deng H, Le W, Jankovic J. Genetics of essential tremor.Brain 2007;130:1456-1464.
103. Deuschl G, Toro C, Vals SJ, Zeffiro T, Zee DS, Hallet M. Symptomatic and essential Palatal tremor. 1. Clinical, physiological and MRI analaysis. Brain 1994;775-788,.
104. Dogu O, Sevim S, Camdeviren H, Sasmaz T, Bugdayci R, Aral M, Kaleagasi H, Un S, Louis ED. Prevalence of essential tremor: door-to-door neurologic exams in Mersin Province, Turkey. Neurology. 2003;61:1804-6.
105. Elble, RJ, Diagnostic criteria for essential tremor and differential diagnosis. Neurology. 2000;54(11 Suppl 4):S2-6.
106. Jacquemont S, Hagerman RJ, Hagerman PJ, Leehey MA. Fragile-X syndrome and fragile X-associated tremor/ataxia syndrome: two faces of FMR1. Lancet Neurol. 2007; 6:45-55.
107. Jankovic J. Essential tremor: a heterogenous disorder. Mov Disord. 2002 ;17:638-44
108. Jankovic J, Schwartz KS, Ondo W. Re-emergent tremor of Parkinson's disease. JNNP 1999;67:646-65
109. Kim YJ, Pakiam AS, Lang AE. Historical and clinical features of psychogenic tremor: a review of 70 cases. Can J Neurol Sci. 26;190-195,1999.
110. Louis ED, Dogu O. Isolated head tremor: part of the clinical spectrum of essential tremor? Data from population-based and clinic-based case samples. Mov Disord. 2009;24:2281-2285.
111. Louis ED, Dogu O. Does age of onset in essential tremor have a bimodal distribution? Data from a tertiary referral setting and a population-based study. Neuroepidemiology. 2007;29:208-212.
112. Ondo WG, Gronseth GS, Weiner WJ, Zesiewicz TA, Elble R, Louis ED, Hauser RA, Sullivan KA, Dewey RA. Parameter: Therapies for essential tremor: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of NeurologyPractice Neurology 2005;64;2008-2020
113. Pahwa R, Lyons KE, Wilkinson SB, Simpson RK Jr, Ondo WG, Tarsy D, Norregaard T, Hubble JP, Smith DA, Hauser RA, Jankovic J. Long-term evaluation of deep brain stimulation of the thalamus. J Neurosurg. 2006;104:506-12
114. Shahed J, Jankovic J. Exploring the relationship between essential tremor and Parkinson's disease.Parkinsonism Relat Disord. 2007;13:67-76.
115. Sharott A, Marsden J, Brown P. Primary orthostatic tremor is an exaggeration of a physiological response to instability. Mov Disord. 2003 Feb;18(2):195-9.
116. Stefansson H, Steinberg S, Petursson H, Gustafsson O, Gudjonsdottir IH, Jonsdottir GA, Palsson ST, Jonsson T, Saemundsdottir J, Bjornsdottir G, Böttcher Y, Thorlacius T, Haubenberger D, Zimprich A, Auff E, Hotzy C, Testa CM, Miyatake LA, Rosen AR, Kristleifsson K, Rye D, Asmus F, Schöls L, Dichgans M, Jakobsson F, Benedikz J, Thorsteinsdottir U, Gulcher J, Kong A, Stefansson K. Variant in the sequence of the LINGO1 gene confers risk of essential tremor. Nat Genet. 2009;41:277-279. Erratum in: Nat Genet. 2009;41:504.

Bölüm 10 - Okuma Önerileri:

117. Albanese A, Barnes MP, Bhatia K,et al. A systematic review on the diagnosis and treatment of primary (idiopathic) dystonia and dystonia plus syndromes: a report of an EFNS/MDS-ES Task Force. Eur J Neurol 2006; 13: 433-444
118. Fahn S. Systemic theraphy of dystonia. The Canadian journal of Neurological Science 1987; 14: 528-32

119. Horn S and Comella CL. Dystonia:Etiology, Clinical Features and treatmant. Editors Mitchell F. Brin, Cynthia L. Coomella, Joseph Jankovic. Lippincott Williams Wilkins. Pharmacological treatment of generalized dystonia. 2004;71-77
120. Jankovic J. Treatment of hyperkinetic mopvement disorders. Lancet Neurology 2009; 8: 844-56
121. Albanese A, Asmus F, Bhatia KP, et al. EFNS guidelines on diagnosis and treatment of primary dystonias. Eur J Neurol 2011; 18: 5- 18
122. Albanese A, Bhatia K, Bressman SB ,et al. Phenomology and classification of dystonia: a consensus update. Mov Disord 2013; 28: 863- 73
123. Jankovic J. Treatment of dystonia. Lancet Neurol 2006; 5: 864- 72
124. Jankovic J. Treatment of hyperkinetic movement disorders with tetrabenazine: a double-blind crossover study. Ann Neurol 1982; 11:41- 47
125. Kenney C, Hunter C, Jankovich J. Long-term tolerability of tetrabenazine in the treatment of hyperkinetic movement disorders. Mov Disord 2007; 22: 193- 7
126. Lang AE. Dopamin agonists and antagonists in the treatment of idiopathic dystonia. Adv Neurol 1988: 50: 561- 70
127. Comella CL,Pullman SL. Botulinum toxins in neurological disease.Muscle Nerve 2004; 29: 628- 44
128. Simpson DM, Blitzer A, Brashear A, et al. Assessment:Botulinum neurotıoxin fort he treatment of movement disorders (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment subcommitee of the American Academy of Neurology.Neurology 2008; 70: 1699- 706
129. Costa J,Espirito Santo C, Borges A, et al. Botulinum toxin type A therapy for ervical dystonia. Cochrane Database Syst Rev 2005: CD003633

Bölüm 11 - Okuma Önerileri

130. Armstrong MJ, Miyasaki JM. Evidence-based guideline: Pharmacologic treatment of chorea in Huntington disease. Neurology 2012; 79:597-603.
131. Bhidayasiri R, Truong DD. Chorea and related disorders. Postgrad Med J 2004; 80:527–5 34.
132. Coppen EM, Roos RA. Current Pharmacological Approaches to Reduce Chorea in Huntington's Disease. Drugs. 2017; 77(1):29-46.
133. Mencacci NE, Carecchio M. Recent advances in genetics of chorea. Curr Opin Neurol. 2016; 29(4): 486-95.
134. O'Toole O, Lennon VA, Ahlskog JE, Matsumoto JY, Pittock SJ, Bower J, Fealey R, Lachance DH, McKeon A. Autoimmune chorea in adults. Neurology. 2013; 80: 1133-44.
135. Park J. Movement Disorders Following Cerebrovascular Lesion in the Basal Ganglia Circuit. J Mov Disord. 2016; 9(2):71-9.
136. Reilmann R. Pharmacological treatment of chorea in Huntington's disease–good clinical practice versus evidence-based guideline. Mov Disord. 2013; 28(8): 1030–1033.
137. Williams KA, Swedo SE. Post-infectious autoimmune disorders: Sydenham's
138. chorea, PANDAS and beyond. Brain Res. 2015; 1617: 144-54.

Bölüm 13 - Okuma Önerileri:

139. Abele M, Bürk K, Schöls L, Schwartz S, Besenthal I, Dichgans J, Zühlke C, Riess O, Klockgether T. The aetiology of sporadic adult-onset ataxia. Brain. 2002 May;125(Pt 5):961-8.
140. Abele M, Minnerop M, Urbach H, Specht K, Klockgether T. Sporadic adult onset ataxia of unknown etiology: a clinical, electrophysiological and imaging study. J Neurol. 2007 Oct;254(10):1384-9.
141. Bürk K, Abele M, Fetter M, Dichgans J, Skalej M, Laccone F, Didierjean O, Brice A, Klockgether T. Autosomal dominant cerebellar ataxia type I clinical features and MRI in families with SCA1, SCA2 and SCA3. Brain. 1996 Oct;119 (Pt 5):1497-505.
142. Corben LA, Lynch D, Pandolfo M, Schulz JB, Delatycki MB; Clinical Management Guidelines Writing Group. Consensus clinical management guidelines for Friedreich ataxia. Orphanet J Rare Dis. 2014 Nov 30;9:184.
143. Gasser T, Finsterer J, Baets J, Van Broeckhoven C, Di Donato S, Fontaine B, De Jonghe P, Lossos A, Lynch T, Mariotti C, Schöls L, Spinazzola A, Szolnoki Z, Tabrizi SJ, Tallaksen CM, Zeviani M, Burgunder JM, Harbo HF; EFNS. EFNS guidelines on the molecular diagnosis of ataxias and spastic paraplegias. Eur J Neurol. 2010 Feb;17(2):179-88.
144. Maschke M, Oehlert G, Xie TD, Perlman S, Subramony SH, Kumar N, Ptacek LJ, Gomez CM. Clinical feature profile of spinocerebellar ataxia type 1-8 predicts genetically defined subtypes. Mov Disord. 2005 Nov;20(11):1405-12.
145. Musselman KE, Stoyanov CT, Marasigan R, Jenkins ME, Konczak J, Morton SM, Bastian AJ. Prevalence of ataxia in children: a systematic review. Neurology. 2014 Jan 7;82(1):80-9.
146. Pandolfo M, Manto M. Cerebellar and afferent ataxias. Continuum (Minneap Minn). 2013 Oct;19(5 Movement Disorders):1312-43.
147. Ramirez-Zamora A, Zeigler W, Desai N, Biller J. Treatable causes of cerebellar ataxia. Mov Disord. 2015 Apr 15;30(5):614-23.

148. van de Warrenburg BP, van Gaalen J, Boesch S, Burgunder JM, Dürr A, Giunti P, Klockgether T, Mariotti C, Pandolfo M, Riess O. EFNS/ENS Consensus on the diagnosis and management of chronic ataxias in adulthood. Eur J Neurol. 2014 Apr;21(4):552-62.

Bölüm 14 - Okuma Önerileri

149. Demirkıran M, Altınayar S, Paroksismal Hareket Bozuklukları.Türkiye Klinikler 2015:8;2:57-65
150. Demirkiran M. Paroksismal diskineziler. Elibol B, editor. Hareket Bozuklukları. Ankara:Rotatıp Kitabevi, 2011:465-478.
151. Chen WJ, Lin Y, Xiong ZQ, Wei W, Ni W, Tan GH, et al. Exome sequencing identifies truncating mutations in PRRT2 that cause paroxysmal kinesigenic dyskinesia. Nat Genet 2011:43(12):1252-1255.
152. Jen JC, Graves TD, Hess EJ, Hanna MG, Griggs RC, Baloh RW et al. Primary episodic ataxias: diagnosis, pathogenesis and Treatment. Brain 2007;130: 2484-2493.
153. Allen RP, Picchietti D, Garcia-Borreguero D, Ondo WG, Walters AS , Winkelman JW et al. Restless legs syndrome/Willis–Ekbom disease diagnostic criteria: updated International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) consensus criteria – history, rationale, description, and significance. Sleep Medicine 2014:15; 860–873.

Bölüm 15 - Okuma Önerileri

154. Fahn S, Jankovic J, Hallett M. Tics and Tourette syndrome. In: Fahn S, Jankovic J, Hallett M, eds. Principles and Practice of Movement Disorders (Second Edition). Elsevier Saunders; 2011.
155. Jankovic J. Tic and Tourette's syndrome. In: Jankovic J, Tolosa E, eds. Parkinson's Disease and Movement Disorders. 5th ed. Lippincott Williams and Wikins; 2007.
156. Gunduz A, Okun M. A review and update on Tourette syndrome: Where is the field headed? Curr Neurol Neurosci Rep. 2016;16:37
157. Cath DC, Hedderly T, Ludolph AG, et al. European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders. Part I: assessment. Eur Child Adolesc Psychiatry 2011;20:155-171
158. Roessner V, Plessen KJ, Rothenberger A, et al. European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders. Part II: pharmacological treatment. Eur Child Adolesc Psychiatry 2011;20:173-196
159. Eddy CM, Rickards HE, Cavanna AE. Treatment strategies for tics in Tourette syndrome. Ther Adv Neurol Disord. 2011;4(1):25-45.

Bölüm 17 - Okuma Önerileri:

160. Ricciardi L, Edwards MJ. Functional (psychogenic) movement disorders. In: Jankovic J, Tolosa E (eds). Parkinson's disease and movement disorders. Philadelphia; Wolters Kluwer, 2015:449-455.
161. Kamble NL, Pal PK. Electrophysiological evaluation of psychogenic movement disorders. Parkinsonism Related Disord 2016;22:S153-S158.
162. Parees I and Edwards MJ. Psychogenic movement disorders. In: Kennard C (ed). Oxford Textbook of Movement Disorders. Oxford; Oxford University Press,2013:339-346.
163. Edwards MJ, Bhatia KP. Functional (psychogenic) movement disorders: merging mind and brain. Lancet Neurol 2012;11:250-260.
164. Voon V, Gallea C, Hattori N, Bruno M, Ekanayake V, Hallett M. The involuntary nature of conversion disorder. Neurology. 2010; 74:223–228.
165. Lang, AE, Voon V. Psychogenic Movement Disorders: Past Developments, Current Status, and Future DirectionsMovement Disorders 2011;26:1175-1186.
166. Hallett M. Functional (psychogenic) movement disorders - Clinical presentations. Parkinsonism Related Disord 2016; 22:S149eS152.
167. Erro R, Brigo F, Trinka E, Turri G, Edwards MJ, Tinazzi M. Psychogenic nonepileptic seizures and movement disorders: A comparative review. Neurol Clin Pract. 2016;6:138-149.

Bölüm 18 - Okuma Önerileri

168. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5). Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2013.
169. Attupurath R, Aziz R, Wollman D, Muralee S, Tampi RR. Chorea associated with gabapentin use in an elderly man. Am J Geriatr Pharmacother. 2009;7:220-224.

170. Bhidayasiri R, Fahn S, Weiner WJ, et al. Evidence-based guideline: Treatment of tardive syndromes: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2013;81:463-469.
171. Bhoopathi PS, Soares-Weiser K. Benzodiazepines for neuroleptic-induced tardive dyskinesia. Cochrane Database Syst Rev 2006;(3):CD000205.
172. Dayalu P, Chou KL. Antipsychotic-induced extrapyramidal symptoms and their management. Expert Opin Pharmacother 2008;9:1451-1462.
173. Farooq O, Memon Z, Stojanovski SD, Faden HS. Azithromycin-induced agitation and choreoathetosis. Pediatr Neurol. 2011;44:311-313.
174. Ganzini L, Casey DE, Hoffman WF, McCall AL. The prevalence of metoclopramide-induced tardive dyskinesia and acute extrapyramidal movement disorders. Arch Intern Med 1993;153:1469-1475.
175. Gershanik OS, Gómez Arévalo GJ. Typical and atypical neuroleptics. Handb Clin Neurol 2011;100:579-599.
176. Leung JG, Breden EL. Tetrabenazine for the treatment of tardive dyskinesia. Ann Pharmacother 2011;45:525-531.
177. Mentzel CL, Tenback DE, Tijssen MA, et al. Efficacy and safety of deep brain stimulation in patients with medication-induced tardive dyskinesia and/or dystonia: a systematic review. J Clin Psychiatry 2012;73:1434-1438.
178. Merrill RM, Lyon JL, Matiaco PM. Tardive and spontaneous dyskinesia incidence in the general population. BMC Psychiatry 2013;13:152.
179. Necioğlu Orken D, Yildirmak Y, et al. Intrathecal methotrexate-induced acute chorea. J Pediatr Hematol Oncol. 2009;31:57-58.
180. Raveendranathan D, Rao SG. Sertraline induced acute mandibular dystonia. J Neurosci Rural Pract. 2015; 6: 586–587.
181. Vijayakumar D, Jankovic J. Drug-Induced Dyskinesia, Part 2: Treatment of Tardive Dyskinesia. Drugs. 2016;76:779-787.
182. Woods SW, Morgenstern H, Saksa JR, et al. Incidence of tardive dyskinesia with atypical and conventional medications: a prospective cohort study. J Clin Psychiatry 2010;71:463-474.

İNDEKS

A

Ağrı, 38
Ağrılı Uzuvlar Hareketli Parmaklar, 16
Akinezi, 1
Akut akatizi, 292
Akut distoni, 290
Akut kore, 292
Alt Beden Yarısı Parkinsonizmleri Tedavisi 131-133
Amantadin, 65
Amfoterisin B, 153
Anksiyete, 88
Antiepileptikler, 178
Antikolinerjik (Antimuskarinik) İlaçlar, 65
Antikolinerjikler, 176
Apati, 88
Apomorfin İnfüzyonu, 76
Aseruloplasminemi, 280
Aşırı terleme, 39, 103
Ataksilerde Tanı Ve Tedavi 203-227
Atetozis, 12
Atipik Parkinsonizmler Ve Tedavisi, 107-130

B

Ballismus, 13
Benzodiyazepinler, 177
Beyinde demir birikimi ile Nörodejenerasyon, 280
Bloklayıcı Tikler, 5
Botulinum toksin, 178
Bradikinezi, 1, 36

C-Ç

Ciltte yağlanmanın artması, 39
Cinnarizin, 153
Cinsel işlev bozukluğu, 39
Cinsel uyarılmada bozukluk, 104
Çene tremoru, 174
Çinko asetat, 279
Çocukluk Çağı Ataksileri, 205

D

D2-R blokerleri, 137
Dat-SPECT, 52
Dejeneratif Parkinsonizmler, 51
Demans, 40, 88
Demir Eksikliği, 245
Depresyon, 39, 86
Derin Beyin Stimulasyonu, 76
Difazik Diskinezi, 71
Disfaji, 38
Distoni, 13, 38, 170, 262, 272
Distoni Tedavisi, 175-180
Donma (freezing) , 4, 38, 73
Dopamin agonistleri, 59, 177
Dopamin baskılayıcı ilaçlar, 177
Dopamin Transporter SPECT görüntüleme , 52
Dopaminerjik Disfonksiyon, 244
Doz sonu kötüleşmesi (DSK), 68
Duyusal bozukluklar, 104
Dürtü Kontrol Bozuklukları, 94
Düşme Atakları, 5

E

Edinilmiş Koreler, 185
Edinsel Duysal Ataksiler, 225
Edinsel Serebellar Ataksiler, 225
Epileptik Myokloni, 199
Epizodik ataksiler, 238
Erişkin Çağdaki Ataksiler, 214
Esansiyel Myokloni, 199
Esansiyel tremor, 50, 165
Etanol Yoksunluğu Parkinsonizmi, 156

F

Fatigue, 106
Fizyolojik Myokloni, 199

Fizyolojik tremor, 164
Flunarizin, 153
Fonik Tikler, 251
Frajil x tremor ataksi sendromu, 174

G

Gabaerjik ilaçlar, 177
Geçici (Provisional) tik bozukluğu, 254
Geçici Parkinsonizm, 154
Gündüz uyuklama, 40

H

Hareket Bozukluklarına Fenomenolojik Yaklaşım, 1-21
HBS'de Gebelik, 245
Hemakromatozis, 280
Hemifasiyal spazm, 15
Hepatolenticular degeneration, 274
Herediter geniospazm, 174
Herediter Koreler, 181
Hiperekpleksia, 16
Hiperhidrozis, 103
Hiperkinetik hareket bozuklukları, 7
Hipokinetik hareket bozuklukları , 1
Hiposmi, 40
Hipotiroid yavaşlığı, 6
Holmes tremoru, 173
Huntigton hastalığı, 271
Huzursuz bacak sendromu, 19, 40, 243

İ

İlaca Bağlı Ve Nadir Parkinsonizmler, 134-159
İlaca bağlı parkinsonizm sendromu (İBPS), 135
İlaca bağlı tremor, 173
İlaçlara Bağlı Hiperkinetik Hareket Bozuklukları, 290-301
İlaçlara bağlı miyoklonus, 300
İlaçlara bağlı postüral tremor, 298
İlaçlara bağlı tikler, 301
İmpotans 39, 102
İstirahat tremoru, 36
İzole monosemptomatik istirahat tremoru, 169

K

Kamptokormi, 74
Karbonmonoksit Parkinsonizmi, 156
Katapleksi, 5
Katatoni, 6
Katekol-O-metiltransferaz İnhibitörleri, 63
Katı kaslar, 7
Klasik tardif diskinezi, 295
Kompulsif Davranışlar, 94
Konstipasyon, 39, 102
Konuşma bozukluğu, 38
Konuşma ve yutma bozuklukları, 74
Kore Laboratuar İncelemeleri 31-33
Kore Tanı, 31
Kore, 12, 259, 271
Kore Tanı Ve Tedavi, 181-194
Kore Yaklaşım Algoritması 33
KortikalMyokloni, 196
Kortikal-Subkortikal Myokloni, 197
Kortikobazal dejenerasyon, 122
Kraniyal Manyetik Rezonans Görüntüleme, 52
Kronik motor veya fonik tik bozukluğu, 254

L

Levodopa Karbidopa İntestinal Jel (LCIG), 80
Levodopa, 57, 176
Lewy cisimcikli demans, 127
Lithium Parkinsonizmi, 153

M

Malin (letal) katatoni (MK), 150
Malin Hipertermi (MH), 147

Manganez İntoksikasyonu, 155
MAO-B İnhibitörleri, 62
Mesane disfonksiyonu, 103
Metabolik Hareket Bozuklukları, 259-281
Miyokimi, 17
Miyoklonus, 16, 265, 273
Myoklonus Ve Tedavisi, 195-202
Motor bloklar, 38
Motor Tikler, 251
Multisistem atrofi, 107

N

NBIA (Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation) , 279
Noktüri, 39
Nöroleptik Malin – Benzeri Sendrom 146
Nöroleptik Malin Sendrom 141, 293
Nöroleptikler, 271
Nöropatik tremor, 172

O

Obsesyonel Yavaşlama, 6
Off Distonisi, 72
Opioidler, 157
Ortabeyin tremoru, 173
Ortostatik (Postural) hipotansiyon, 38, 102
Ortostatik tremor (OT), 171
Otonomik disfonksiyon, 102

P

Palatal tremor, 172
Parkinson artı sendromlar, 51
Parkinson hastalığı, 50
Parkinson Hastalığı Klinik Ve Tanı, 35-53
Parkinson Hastalığı Tedavisi, 54-82
Parkinson Hastalığı Cerrahi tedavi endikasyon- kontrendikasyon algoritması 77
Parkinson hastalığında kullanılan cihaz destekli tedaviler, 75-80
Parkinson Hastalığı Tedavisinde Kullanılan İlaçlar Tablosu, 55
Parkinson Hastalığı Tedavisinde Genel Prensipler Tablosu, 60,66
Parkinson hastalığı tremoru, 167
Parkinson Hastalığı Non-Motor Bulguların Tedavisi 83-106
Parkinson Hastalığı otonomik bozukluklarının yönetimi 105
Parkinson Hastalığında Uyku Bozuklukları Yönetimi 101
Parkinsonizm, 1, 137
Parkinsonizmler Ve Tedavisi, 107-130
Parkinsonizm Laboratuar İncelemeleri 28-29
Parkinsonizm Tanı, 28
Parkinsonizm Yaklaşım Algoritması 30
Paroksismal Hareket Bozuklukları Ve Tedavisi, 228-249
Paroksismal Diskineziler, 18, 228, 269
Paroksismal egzersiz diskinezisi (PED), 235
Paroksismal hipnojenik diskinezi (PHD), 236
Paroksismal nonkinezijenik diskinezi (PNKD), 233
Penisilamin, 278
Periferik Myokloni, 199
Periferik nöropati, 172
Pesdicid Parkinsonizmi, 158
PKAN (Pantothenate Kinase-Associated Neurodegeneration) , 280
Postural refleks kaybı, 37
Postüral instabilite, 4
Primer yazıcı tremoru, 169
Progresif supranükleer felç , 118
Proksismal kinezijenik diskinezi (PKD) , 229
Psikojenik Hareket Bozuklukları, 282-289
Psikojen tremor, 174
Psikomotor Depresyon, 6
Psikoz, 40, 90

R

REM uykusu davranış bozukluğu, 40

Rijidite, 3, 37
Rubral tremor, 173

S

Sabah tutukluğu, 72
Salya akması, 103
Segmental Myokloni, 198
Semptomatik Myokloni, 199
Serotonin Sendromu 147
Sık Düşme, 73
Sinkinezi, 17
Siyalore, 39, 103
Solvent Zehirlenmesi, 156
Steele-Richardson-Olszewski sendromu, 118
Stereotipi, 19
Subkortikal Segmental Olmayan Myokloni, 198

T

Tardif distoni, 296
Tardif sendromlar, 294
Temkinli yürüyüş, 7
Tepe Dozu Diskinezisi, 70
Tetrathiomolybdate, 279
Tik Yaklaşım Ve Tedavisi, 250-258
Tik bozuklukları, 20, 270, 274
Toksik parkinsonizm, 155
Tourette bozukluğu, 254
Trankraniyal Ultrasonografi, 52
Tremor, 7, 160, 267, 273
Tremor Laboratuar İncelemeleri 22-26
Tremor Tanı Ve Tedavisi, 160-174
Tremor Yaklaşım Algoritması 25
Trientine (Syprine) , 278

U-Ü

Uyku bozuklukları, 40, 98
Üriner inkontinans, 39

V-W-Y

Verapamil, 153
Wilson hastalığı, 274
Yorgunluk, 106
Yürüme bozukluğu, 38