2. Cilt

Nöroloji Ders Kitabı II: Sinir Sistemi Hastalıkları ve Tedavi

Editörler
Aksel SİVA
Meral KIZILTAN
Seher Naz YENİ
Feray KARAALİ SAVRUN

Cumhuriyetin 100. Yılına 100 Kitap

iuc-universitypress.org

IUC UNIVERSITY PRESS

Nöroloji Ders Kitabı II: Sinir Sistemi Hastalıkları ve Tedavi

Bu kitap Cumhuriyetimizin kuruluşunun 100. yılı anısına *"Cumhuriyetin 100. Yılına 100 Kitap Projesi"* kapsamında İstanbul Üniversitesi–Cerrahpaşa tarafından yayımlanmıştır.

Editörler
Aksel Siva
Meral Kızıltan
Seher Naz Yeni
Feray Karaali Savrun

Ağustos 2024

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA

IUC
UNIVERSITY
PRESS

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA

Nöroloji Ders Kitabı II: Sinir Sistemi Hastalıkları ve Tedavi

Editör: Aksel Siva
Kurum: Emekli Öğretim Üyesi; İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Nöroloji Ana Bilim Dalı
E-posta: akselsiva@gmail.com

Editör: Meral Kızıltan
Kurum: Emekli Öğretim Üyesi; İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
E-posta: erdemirm@istanbul.edu.tr

Editör: Seher Naz Yeni
Kurum: İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
E-posta: snaz@iuc.edu.tr

Editör: Feray Karaali Savrun
Kurum: İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Nöroloji Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
E-posta: feray@iuc.edu.tr

Yayıncı

IUC UNIVERSITY PRESS

Adres: Üniversite Mahallesi, 34320 İstanbul/Türkiye
E-posta: iucpress@iuc.edu.tr

E-ISBN: 978-605-7880-86-4 (2.c)
DOI: 10.5152/5800
İstanbul Üniversitesi–Cerrahpaşa Üniversite Yayınevi Seri No: 64

Yayıncılık Hizmetleri

AVES

© 2024. Telif hakkı yazarlara aittir. Bu kitaptaki bölümler açık erişimli olup Creative Commons Atıf 4.0 Uluslararası Lisansı altında dağıtılmaktadır. Bu lisans kullanıcılara, bölümleri herhangi bir amaç için indirme, çoğaltma ve yayımlanan bölümler üzerinde çalışma imkânı sunar. Böylece yayınlarımızın en geniş şekilde yayılmasını ve daha geniş bir etkiye sahip olmasını sağlar.

Sorumluluk Reddi
Kitapta yayımlanan metinlerin/bölümlerin ifadeleri veya görüşleri yazar(lar)ın ve editör(ler)in görüşlerini yansıtır. İÜC Üniversite Yayınevi ve İstanbul Üniversitesi–Cerrahpaşa yazıların içeriğinden sorumlu değildir. Yayımlanan kitaplardaki çalışmaların doğru ve iyi araştırılmış olması ve metinlerde ifade edilen görüşlerin tutarlılığı yazar ve editörlerin sorumluluğundadır. İÜC Üniversite Yayınevi ve İstanbul Üniversitesi–Cerrahpaşa, yazarlara çalışmalarını bilimsel toplulukla paylaşmak için bir platform sağlamaktadır.

Atıf için: Siva A, Kızıltan M, Yeni, SN, Karaali Savrun F, ed. *Nöroloji Ders Kitabı II: Sinir Sistemi Hastalıkları ve Tedavi*. İstanbul: İÜC Üniversite Yayınevi; 2024. Cilt II..

YAZARLAR

Abdülsamet Çam
Özel Hayat Hastanesi, Nöroloji Bölümü, Elazığ, Türkiye

Ahmet Veysi Demirbilek
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Aslı Ateş
İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Ayşe Deniz Elmalı
İstanbul Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Nöroloji Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Ayşegül Gündüz
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Ayşın Dervent
Emekli Öğretim Üyesi; İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Baki Göksan
Emekli Öğretim Üyesi; İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Bektaş Korkmaz
Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Klinik Nörofizyoloji Birimi, Ankara, Türkiye

Bengi Gül Türk
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Bora Korkmazer
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Radyoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Cihan İşler
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroşirurji Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Çiğdem Özkara
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Damla Çetinkaya Tezer
SBÜ Sancaktepe Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi- Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Derya Karadeniz
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı, Klinik Nörofizyoloji Bilim Dalı, Uyku ve Bozuklukları Birimi, İstanbul

Derya Uludüz
Emekli Öğretim Üyesi; İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Engin Eker
Emekli Öğretim Üyesi; Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Psikiyatri Ana Bilim Dalı, Geropsikiyatri Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Eser Buluş
Koç Üniversitesi Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Esra Koçhan Kızılkılıç
Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Fatma Birsen İnce
Emekli Öğretim Üyesi; Acıbadem Maslak Hastanesi, Nöroloji Bölümü, İstanbul, Türkiye; İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Feray Karaali Savrun
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Nöroloji Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Furkan Asan
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Gökhan Erkol
Koç Üniversitesi Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye.

Gülçin Benbir Şenel
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı, Klinik Nörofizyoloji Bilim Dalı, Uyku ve Bozuklukları Birimi, İstanbul, Türkiye

Güneş Kızıltan
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Nöroloji Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Hülya Apaydın
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Melda Bozluolcay
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Osman Kızılkılıç
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Radyoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Ömer Bağcılar
Freiburg Üniversitesi, Nörobilimler merkezi Nöroradyoloji Anabilim Dali, Freiburg im Breisgau, Almanya

Özgür Öztop Çakmak
Koç Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Rabia Gökçen Gözübatık Çelik
S.B.Ü Prof Dr Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji İstanbul

Sabahattin Saip
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Seher Naz Yeni
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Sibel Ertan
Koç Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Şakir Delil
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Uğur Uygunoğlu
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Nöroloji Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Yasemin Akıncı
HMH JFK University Medical Center, Neuroscience Institute, Edison, NJ, US.

İÇİNDEKİLER

REKTÖRÜN ÖN SÖZÜ VIII

ÖN SÖZ IX

GİRİŞ X

Bölüm 1. Beyin Damar Hastalıklarına Giriş, Epidemiyoloji ve Sınıflama 1

1.1. Beyin Damar Hastalıklarına Giriş 1
Esra Koçhan Kızılkılıç, Fatma Birsen İnce

1.2. Beyin Damar Hastalıklarında Risk Faktörleri 5
Esra Koçhan Kızılkılıç, Fatma Birsen İnce

1.3. İskemik Beyin Damar Hastalıkları: Etiyopatogenez ve Tedavi 12
Esra Koçhan Kızılkılıç, Fatma Birsen İnce

1.4. Hemorajik Beyin Damar Hastalıkları: Etiyopatogenez ve Tedavi 31
Esra Koçhan Kızılkılıç, Melda Bozluolcay

1.5. Serebral Venöz Hastalıklar 41
Yasemin Akıncı, Derya Uludüz

1.6. Beyin Damar Hastalıklarında Girişimsel Yöntemler 51
Ömer Bağcılar, Bora Korkmazer, Osman Kızılkılıç

Bölüm 2. Epilepsiler 60

2.1. Epilepsilerde Giriş; Prognoz, Epidemiyoloji, Epilepsi Nöbeti Tanımı, Epilepsi Hastalığı ve Sendromu Tanımı 61
Seher Naz Yeni

2.2. Epilepsi Nöbet Sınıflaması ve Semiyoloji 70
Seher Naz Yeni

2.3. Epilepside Olgularla Ayırıcı Tanı 76
Şakir Delil

2.4. Çocukluk ve Ergenlikte Epilepsiler ve Sendromları 85
Ayşe Deniz Elmalı, Veysi Demirbilek

2.5. Epileptogenez, Temel Mekanizmalar, Etyolojiler 105
Bengi Gül Türk, Seher Naz Yeni

2.6. Epilepsi Tedavisinde Kullanılan Yöntemler 111
Rabia Gökçen Gözübatık Çelik

2.7. Status Epileptikus 123
Bengi Gül Türk, Çiğdem Özkara

2.8. Epilepsilerde Uzun Süre İzlenmiş Olgulardan Alıntılar 128
Ayşın Dervent

Bölüm 3. Başağrıları 147

3.1. Baş Ağrısı-Genel Yaklaşım 148
Sabahattin Saip

3.2. Primer Baş Ağrıları 153

3.2.1. Migren 153
Uğur Uygunoğlu

3.2.2. Gerilim Tipi Baş Ağrısı 160
Rabia Gökçen Gözübatık Çelik, Baki Göksan

3.2.3. Trigeminal Otonomik Sefaljiler 167
Bengi Gül Türk

3.2.4. Diğer Primer Baş Ağrıları 172
Aslı Ateş, Sabahattin Saip

3.3. Sekonder Baş Ağrıları 176
Bengi Gül Türk

3.4. Trigeminal Nevralji 183
Furkan Asan, Feray Karaali Savrun

Bölüm 4. Uyku Bozuklukları 188
Bektaş Korkmaz, Gülçin Benbir Şenel Derya Karadeniz

Bölüm 5. Hareket ve Denge Bozuklukları 210

5.1. Hareket Bozuklukları Semiyolojisi 211
Abdülsamet Çam, Güneş Kızıltan

5.2. Hipokinetik Hareket Bozuklukları 226
Hülya Apaydın
5.3. Hipokinetik ve Atipik Parkinsonizmler 237
Damla Çetinkaya Tezer, Güneş Kızıltan
5.4 Ataksiler 265
Ayşegül Gündüz
5.5. Ekstrapiramidal Hastalıklarda Tedavi 283
Özgür Öztop Çakmak, Sibel Ertan
5.6. Cerrahi Uygulamalar 296
Cihan İşler, Ayşegül Gündüz

Bölüm 6. Hafıza, Bilişsel İşlev Bozuklukları, Demanslar 306
6.1. Giriş 307
Gökhan Erkol
6.2. Alzheimer Hastalığı 313
Esra Koçhan Kızılkılıç, Melda Bozluolcay
6.3. Alzheimer Hastalığında Davranış ve Psikiyatrik Semptomlar ve Yaklaşım 321
Engin Eker
6.4. Vasküler Demans 328
Melda Bozluolcay, Gökhan Erkol
6.5. Frontotemporal Demans 339
Esra Koçhan Kızılkılıç, Melda Bozluolcay
6.6. Lewy Body Cisimcikli Demans 347
Eser Buluş, Gökhan Erkol

REKTÖRÜN ÖN SÖZÜ

Türk milletinin bağımsızlık mücadelesi, 29 Ekim 1923'te Cumhuriyetin ilanı ile taçlanmıştır. Dünya tarihine altın harflerle kazınan büyük bir mücadele sonucu elde edilen şanlı zafer, Türk milletinin hür ve bağımsız yaşama kararlılığı ile çıktığı yolda; inanç, cesaret, güven ve sınırsız fedakârlıkla gösterdiği eşsiz kahramanlıkların eseridir. Egemenliğin kayıtsız şartsız millete teslim edildiği Türkiye Cumhuriyeti, Millî Mücadele'mizin önderi Gazi Mustafa Kemal Atatürk'ün milletimize en büyük armağanıdır.

Cumhuriyetin kazanımlarını koruma ve milletimizin muasır medeniyetler seviyesine ulaşma hedefinde, eğitim ve bilim her zaman en büyük rehberdir. Bu hedeflerin gerçekleştirilmesinde ise en büyük sorumluluk kuşkusuz üniversitelere düşmektedir.

Ülkemizin köklü ve öncü üniversiteleri arasında yer alan İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa; bilimsel yaklaşımı benimseyen, bilgi üreten ve uygulamalarıyla toplumun gelişmesine katkıda bulunmayı ilke edinen bir araştırma üniversitesidir. Cumhuriyet değerlerine bağlı bir yükseköğretim kurumu olarak Cumhuriyetimizin 100. yılına ithafen akademisyenlerimizin iş birliğiyle *"Cumhuriyetin 100. Yılına 100 Kitap"* projesini hayata geçiriyoruz. Proje kapsamında, akademisyenlerimizin kendi uzmanlık alanlarıyla ilgili kaleme aldıkları ve "İÜC Üniversite Yayınevi" tarafından basılan kitaplar, açık erişimle tüm toplumun faydasına sunulmaktadır. Sağlıktan mühendisliğe, sosyal bilimlerden eğitime kadar pek çok alanda hazırlanan 100 kitap; eğitim-öğretim materyali, ders kitabı olarak kullanılabileceği gibi araştırma geliştirme kapsamında yararlanılacak kaynak olarak da kullanılabilecek nitelikteki kitaplardan oluşmaktadır.

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa olarak köklü geçmişimizden aldığımız güçle Cumhuriyetimizi nice yüzyıllara taşımak için var gücümüzle çalışmaya ve üretmeye devam ediyor, 100. yılını kutladığımız Cumhuriyet'in kurulmasında emeği geçen tüm kahramanlara adadığımız *"Cumhuriyetin 100. Yılına 100 Kitap"* projemizi; tüm akademisyenlerin, öğrencilerin ve araştırmacıların kullanımına sunuyoruz.

Rektör
Prof. Dr. Nuri AYDIN
29 Ekim 2023

ÖN SÖZ

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji Ana Bilim dalı köklü, gelenekleri olan bir kliniktir. Ders kitaplarımızın ilki 1979 yılında Sinir Sistemi hastalıkları adında Nedim Zenbilci hocamızın editörlüğünde basılmıştır. Bu kitapta ön söz yazılmamış, sadece Ayşın Dervent, Esat Eşkazan, Ayhan Arguner, Güney Şenlen'e teşekkür notu dikkati çekmektedir. Aynı kitabın genişletilmiş 2. Baskısı 1985 yılında yayınlanmış ve ön sözü Nedim Zenbilci tarafından yazılmıştır. Bu ön sözde Fahrettin Kerim Gökay ve Necmettin Polvan hocalarımıza teşekkür dikkati çekmektedir. Kitabın ismi değiştirilerek (Nöroloji Ders Kitabı olmuştur) 1995 yılında yayınlanmıştır. Bu kitapta editörler Sibel Özekmekçi ve Hülya Apaydın olmuştur. Ön sözü de dönemin ana bilim dalı başkanı Hayrünissa Denktaş yazmıştır. Bu üç kitap da tek ciltlik olup ağırlıklı tıp öğrencilerine hitap etmektedir.

Tıptaki bilgi birikiminin giderek artması bu üçüncü kitapta ikinci ve hatta üçüncü ciltleri zorunlu hale getirmiştir. Kitabın hedef kitlesi de genişleyerek nöroloji ve psikiyatri uzmanlık eğitiminde olan hekimleri de içine almıştır.

Bu kitapta nörolojinin en sık karşılaşılan hastalıkları yer almaktadır. Serebrovasküler hastalıklar, epilepsiler, baş ağrısı, uyku bozuklukları, hareket bozuklukları ve bilişsel bozukluklar yer alan konular olacaktır. Keyifli ve verimli okumalar dileğiyle.

Prof. Dr. Aksel SİVA
Prof. Dr. Meral KIZILTAN
Prof. Dr. Seher Naz YENİ
Prof. Dr. Feray KARAALİ SAVRUN

GİRİŞ

Nörolojik hastaya yaklaşım, temel nörolojik kavramlar, nörolojik fonksiyonlar ve sinir sisteminde lokalizasyon yapabilme gibi temel konulara odaklanan I. kitaptan sonra bu kitapta da sinir sisteminin hastalıkları ele alınacaktır. En sıklıkla karşılaşılan hastalıkların yer aldığı bu kitabın devamı niteliğinde olan üçüncüsünde ise nörolojinin bazıları biraz daha seyrek görülen hastalıkları ele alınacaktır.

Nörolojik hastalıklarda günümüzde tanı ve tedavi seçenekleri giderek artmaktadır. Geçen yüzyılın ilk yarısında, tanısı otopsi ile konabilen ve tedavi edilemeyen pek çok nörolojik hastalık varken giderek tanı ve tedavi olanakları artmıştır. Keyifli ve verimli okumalar dileğiyle.

BÖLÜM 1
BEYİN DAMAR HASTALIKLARI

BÖLÜM 1.1
BEYİN DAMAR HASTALIKLARINA GİRİŞ, EPİDEMİYOLOJİ VE SINIFLAMA

Esra KOÇHAN KIZILKILIÇ
Fatma Birsen İNCE

DOI: 10.5152/5811

Beyin Damar Hastalıklarına Giriş, Epidemiyoloji ve Sınıflama

Introduction to Cerebrovascular Diseases, Epidemiology and Classification

BÖLÜM HAKKINDA

İnme, beynin herhangi bir bölgesine kan akışının bozulmasından kaynaklanan, ani gelişen fokal nörolojik defisit durumudur. Dünya Sağlık Örgütünün verilerine göre her 5 saniyede bir inme meydana gelmektedir. İnme insidansı ve mortalitesi ülkeler ve etnik gruplar arasında farklılık göstermektedir. Dünya Sağlık Örgütü ve Türkiye Sağlık İstatistikleri'ne göre serebrovasküler hastalıklar Türkiye'de ikinci önde gelen ölüm nedenidir. İnmelerin yaklaşık %80'i iskemik ve %20'si de hemorajik inmedir. İnmelerin çoğunluğunu oluşturan iskemik inmeler için kullanılan TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) sınıflaması uygun tedaviyi belirlemek adına nedene yönelik bir sınıflandırmadır. Sınıflamada büyük arter aterosklerozu, kardiyoemboli, küçük damar tıkanıklığı, belirlenmiş başka bir nedenle inme ve nedeni belirlenemeyen inme şeklinde beş iskemik inme alt tipi belirlenir. Hemorajik inmeler ise intraparankimal kanama, subraknoid kanama, epidural kanama veya subdural kanama şeklinde olabilir. Büyük ölçüde korunulabilir, önlenebilen bir hastalık olan inme tüm dünyada en önemli sağlık sorunlarından biridir. Serebrovasküler hastalıklar önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olduğundan inme yükünü azaltmak için koruyucu önlemler başta olmak üzere yaygın önlemler alınmalıdır. Ayrıca inme gelişen hastalarda akut dönem tedavilerinin yaygınlaştırılması, standart tetkik ve tedavilerin uygulanabilir olması hastanın, yakınlarının ve toplumun yükünü azaltacaktır. Kapsamlı inme merkezlerinin sayısının artması, uygun tetkikler ve görüntülemeler ile etiyolojik tanıların belirlenmesi ve etiyolojiye yönelik tedaviler ile inme oluşma ve tekrarlama riskinin azaltılması hedeflenmelidir.

Anahtar kelimeler: Serebrovasküler hastalık, inme, epidemiyoloji, sınıflama

ABOUT the CHAPTER

Stroke is a sudden focal neurological deficit caused by a disruption in blood flow to any part of the brain. According to the World Health Organization, a stroke occurs every 5 seconds. The incidence and mortality of stroke vary among countries and ethnic groups. According to the World Health Organization and Turkey Health Statistics, cerebrovascular diseases are the second leading cause of death in Turkey. Approximately 80% of strokes are ischemic and 20% are hemorrhagic. The TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) classification used for ischemic strokes, which constitute the majority of strokes, is a classification based on cause in order to determine the appropriate treatment. The classification identifies five ischemic stroke subtypes: large artery atherosclerosis, cardioembolism, small vessel occlusion, stroke due to another specified cause, and stroke of undetermined cause. Hemorrhagic strokes can be in the form of intraparenchymal hemorrhage, subarachnoid hemorrhage, epidural hemorrhage or subdural hemorrhage. Stroke, which is a largely preventable disease, is one of the most important health problems worldwide. Since cerebrovascular diseases are a significant cause of mortality and morbidity, widespread measures, especially protective measures, should be taken to reduce the burden of stroke. In addition, widespread use of acute period treatments in patients who develop stroke, and the applicability of standard tests and treatments will reduce the burden on the patient, their relatives and society. The aim should be to increase the number of comprehensive stroke centers, determine etiological diagnoses with appropriate tests and imaging, and reduce the risk of stroke occurrence and recurrence with treatments targeted to etiology.

Keywords: Cerebrovascular disease, stroke, epidemiology, classification

Esra Koçhan Kızılkılıç[1]
Fatma Birsen İnce[2]

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye
[2]Emekli Öğretim Üyesi; Acıbadem Maslak Hastanesi, Nöroloji Bölümü, İstanbul, Türkiye; İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
E-posta: dr.kochanesra@gmail.com
bince@istanbul.edu.tr

Bu bölümü alıntıla / Cite this chapter as:
Koçhan Kızılkılıç E, Birsen İnce F. Beyin damar hastalıklarına giriş, epidemiyoloji ve sınıflama. Siva A, Kızıltan M, Yeni SN, Karaali Savrun F, ed. *Nöroloji Ders Kitabı II: Sinir Sistemi Hastalıkları ve Tedavi* içinde. İstanbul: İÜC Üniversite Yayınevi; 2024: 1-4. Cilt II.

CC BY 4.0: Telif hakkı yazarlardadır. Bu kitabın içeriği Creative Commons Atıf 4.0 Uluslararası lisans altında lisanslanmıştır.

İnme, beynin herhangi bir bölgesine kan akışının bozulmasından kaynaklanan, ani gelişen fokal nörolojik defisit durumudur. İnmeler bir damarın tıkanması (iskemi) ya da damarın rüptürü (hemoraji) şeklinde olabilir. İnmelerin yaklaşık %80'i iskemik ve %20'si de hemorajik inmedir. Serebrovasküler hastalıklar, kan damarlarındaki bir patolojik süreç sonrasında ortaya çıkar. Damar patolojisi, damar duvarını tutan bir hastalık, lümende emboli veya trombüs, damar rüptürü, damar duvar permeabilitesini bozan herhangi bir lezyon, kanın viskozitesini etkileyen herhangi bir hastalık gibi farklılıklar gösterebilir. Sonuçta beynin bir bölgesi geçici veya kalıcı olarak bu patolojiden etkilenir. Fokal nörolojik defisit durumu vasküler dağılıma uygun şekilde radyolojik olarak desteklenebilir. Görüntüleme ile hem ayırıcı tanıda düşünülen hastalıkların dışlanabilmesi mümkün olabilir, hem de inme türüne ait bilgi edinilir.

Geçici iskemik atak (GİA), 24 saatten az süren, radyolojik karşılığı olmayan fokal nörolojik bir defisittir. Yani nörogörüntülemede akut enfarkt kanıtı olmaksızın fokal beyin, omurilik veya retinal iskeminin neden olduğu geçici bir nörolojik disfonksiyon epizodu olarak tanımlanır. İnme riski, GİA'dan sonraki ilk yedi günde en fazla olmak üzere ilk doksan günde çok yüksektir.

İnme her zaman belirgin bir klinik tabloya yol açmayabilir. Sessiz inme, görüntüleme veya nöropatolojik olarak enfarkt kanıtı olmasına rağmen, bu enfarkta bağlı oluşan bir akut nörolojik disfonksiyonun olmadığı durumlardır. Manyetik rezonans (MR) görüntülemede saptanan sessiz inme, semptomatik inme için bir risk belirteci olarak düşünülmektedir. Yaşlı popülasyonun beşte birinde görülür ve inme için yaklaşık 2 kat risk oluşturur.[1]

Epidemiyoloji

İnme epidemiyolojisinde inme ile ilişkili insidans, prevelans, ölüm ve DALY (disability adjusted life years- engelliliğe ayarlanmış yaşam yılı) oranları çok önemli göstergelerdir. DALY hastalıklar nedeni ile kaybedilen yılları gösteren ve o hastalığın toplumsal yükünü yansıtan bir göstergedir. İnme, dünya çapında ikinci önde gelen ölüm nedeni ve önemli bir sakatlık nedenidir.[2,3] DALY açısından ise inme gelişmekte olan ülkelerde iskemik kalp hastalığından sonra ikinci, gelişmiş ülkelerde ise üçüncü sırada yer alır.[4]

Dünya Sağlık Örgütünün verilerine göre her 5 saniyede bir inme meydana gelmektedir.[5] Her yıl tüm dünyada yaklaşık 15 milyon inme meydana gelmekte ve bunların yaklaşık beş milyonu ölmektedir. İnme insidansı ve mortalitesi ülkeler ve etnik gruplar arasında farklılık göstermektedir. Yaşlı popülasyonun artış göstermesi ile inme insidansı da artış göstermektedir.[2] Son kırk yılda, inme insidansı ve mortalitesi yüksek gelirli ülkelerde neredeyse %50 azalmıştır, ancak düşük ve orta gelirli ülkelerde iki katına çıkmıştır. Bu azalmadaki en büyük neden bu ülkelerde inmeden korunma, akut tedavi ve nörorehabilitasyondaki gelişmelerdir.[6]

İnmenin oluşturduğu global inme yükü büyük önem taşımaktadır. Mortaliteye ve sağlıklı yaşam yıllarının kaybına bağlı olarak inmenin global yükü artmaktadır. 30'dan fazla popülasyondan elde edilen veriler ile, düşük ekonomik durumun dünyada inmenin daha genç yaşta başlaması, daha yüksek mortalite oranı ve daha yüksek hemorajik inme oranı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.[7] Hipertansiyon, sigara, obezite, diyabet, atriyal fibrilasyon, dislipidemi ve fiziksel aktivite eksikliği gibi risk faktörlerini hedeflemek, son yirmi yılda yüksek gelirli ülkelerde inme insidansında ve DALY'lerde gözlemlenen iyileşmeye katkıda bulunmuştur.

İnme prevelansı yaş artışı ile artış göstermektedir. Beklenen yaşam süresinin uzaması ile inme prevelansında da artışlar görülmektedir. İnme insidansı erkeklerde daha yüksektir. Yaşam boyu inme riski ise kadın cinsiyette daha fazladır. Cinsiyet açısından değerlendirilecek olursak kadın cinsiyette inme mortalitesi özellikle ileri yaşta daha fazladır. Avrupa ülkelerinde yapılan bir araştırmada inme riskinin erkeklerde yılda %9, kadınlarda ise %10 arttığını bulunmuştur. Bu artan risk kısmen kadınların erkeklere kıyasla daha uzun yaşam süreleri ve hipertansiyon ve atriyal fibrilasyon gibi inme risk faktörlerinin kadınlarda erkeklere göre daha sık görülmesiyle açıklanabilir.[8]

Düşük orta gelirli ülkelerde daha genç yaşta insanlar etkilenmektedir.[2] Genç inme için kullanılan farklı yaş aralıkları nedeniyle çalışmalar arasında doğru karşılaştırmalar yapmak zor olsa da inmelerin yaklaşık %10-15'ini 50 yaşın altındaki kişilerde meydana geldiği düşünülmektedir.[6] 65 yaşın altındaki kişilerde inme yükü son yıllarda artmıştır. Dünya çapında 20 ila 64 yaşındaki yetişkinler arasında insidans %25 oranında artmıştır. Bunun başlıca nedeni olarak genç hastalarda artış gösteren kardiyovasküler risk faktörleri sorumlu tutulmaktadır. Ayrıca sağlıksız diyetler, sigara, alkol alımı, uyuşturucu kullanımı ve düşük fiziksel aktivite seviyeleri gibi olumsuz yaşam tarzı faktörlerinin de gençlerde inme riskine neden olduğunu düşünülmektedir.[9] Genç inmeler özellikle Rusya, Çin ve Hindistan gibi ülkelerde görülmekte olup Hindistan'daki inmelerin %12'si, 40 yaşın altındaki nüfusta meydana gelmektedir.[2] Yaşlı popülasyon ile kıyaslandığında genç hastalarda meydana gelen inme, üretkenlik döneminde insanları sakat bırakması nedeni ile ciddi ekonomik etkiye neden olur. Ayrıca genel popülasyon ile kıyaslandığında genç inme hastaları artmış ölüm riskine sahiptir.

İnme, dünya nüfusunun %60'ından fazlasını içeren Asya kıtasında özellikle ciddi bir sorundur. Burada ülkelerin çoğu gelişmekte olan ülkelerdir. İnme mortalitesi Asya'da Batı Avrupa, Amerika veya Avustralya'dan daha yüksektir.[2] Hemorajik inme iskemik inmeye göre daha az sıklıkta olsa da mortalitesi daha fazladır. Düşük ve orta gelirli ülkelerde hemorajik inmede %80'lik bir mortalite oranı görülmektedir.

Tekrarlayıcı inme oranı da sekonder koruma yöntemleri sayesinde son yıllarda azalma göstermektedir. Yıllık tekrarlayıcı inme oranı 1960'larda %8,71 iken 2000'lerde %4,98'e düşmüştür. Rekürrensin azalması yine hipertansiyon ve hiperlipidemi gibi risk faktörlerinin kontrol altına alınması ile açıklanmaktadır.

İnmenin ortalama yaşam boyu maliyeti (yatan hasta bakımı, rehabilitasyon ve takip bakımı) de fazladır. Batı ülkelerinde toplam sağlık harcamalarının yaklaşık %3 ila 4'ünün inme için harcandığı düşünülmektedir. Özellikle büyük inmelerde, NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) >20 ise maliyet iki katına çıkmaktadır.[2]

Türkiye açısından bakacak olursak inme ülkemizde en önemli sağlık sorunlarından biridir. Dünya Sağlık Örgütü ve Türkiye Sağlık İstatistikleri'ne göre serebrovasküler hastalıklar Türkiye'de ikinci önde gelen ölüm nedenidir ve DALY hesaplamalarında %5,9'luk bir oranla üçüncü sırada yer almaktadır.[10] Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de beklenen yaşam süresi artış göstermektedir ve

giderek yaşlı popülasyon artış göstermektedir. Yapılan bir çalışma ile ülkemizde inme insidansı ve prevalansı 177 ve 254/100.000 olarak bildirilmiştir.[11] Nöroloji servislerinde yatan hastaların çok büyük bir kısmını inmeli hastalar oluşturmaktadır. Halbuki serebrovasküler hastalıklar, büyük ölçüde korunulabilir, önlenebilir hastalıklardır. Bu nedenle öncelikle koruyucu tedbirler yaygınlaştırılmalıdır. İnme gelişen hastalarda akut dönem tedavilerinin yaygınlaştırılması, standart tetkik ve tedavilerin uygulanabilir olması hastanın, yakınlarının ve toplumun yükünü azaltacaktır. Yapılan çalışmalar organize inme bakımının inme ile ilişkili morbidite ve mortaliteyi belirgin olarak azalttığını göstermektedir.

Sınıflama

Serebrovasküler hastalıklar değişik özellikler (klinik bulgular, etyoloji, damar patolojisi gibi) göz önüne alınarak sınıflanabilir. Hastaların bir bölümü risk faktörlerinin varlığına ve mevcut damar patolojisine rağmen asemptomatiktir. Bu hasta grubu, herhangi bir nörolojik defisit gelişmeden saptanabilirse, vasküler nörolojinin hedef hastalarını oluşturur. Diğer grup, ne yazık ki serebrovasküler hastalıkların en büyük grubu, fokal beyin disfonksiyonu görülen hastalardır. Bu fonksiyon kaybı geçici (geçici iskemik atak) olabilir veya hasta yerleşmiş inme bulguları ile gelir. İnme ile gelen hastada iskemik inme ya da hemorajik inme saptanabilir. Hemorajik inmeler intraparankimal kanama (intraserebral hemoraji), subraknoid kanama, epidural kanama veya subdural kanama şeklinde olabilir.

İnmelerin çoğunluğunu oluşturan iskemik inmeler için çeşitli sınıflandırmalar yapılmıştır. Bunlardan biri olan TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) sınıflaması uygun tedaviyi belirlemek adına nedene yönelik bir sınıflandırmadır.[12] Bu sınıflamada etiyolojiye göre beş iskemik inme alt tipi belirlenir;

- Büyük arter aterosklerozu (emboli veya tromboz)
- Kardiyoemboli
- Küçük damar tıkanıklığı (lakün)
- Belirlenmiş başka bir nedenle inme
- Nedeni belirlenemeyen inme

Sınıflama beyin ve kraniyal damarların görüntülemesi, kardiyak araştırma (elektrokardiyografi, elektrokardiyografi) gibi araştırmalar sonucu elde edilen verilere göre oluşturulur. Tüm yeni iskemik inmelerin yaklaşık 2/3'ü, büyük arter aterosklerozu, kardiyoembolik veya küçük damar hastalıkları olarak sınıflandırılır.

Büyük arter aterosklerozu; Büyük bir serebral arterde veya kortikal arter dalında, muhtemelen ateroskleroz nedeniyle darlık veya tıkanıklık sonucu klinik ve görüntüleme bulguları olur. BT veya MRGde kortikal veya serebellar lezyonlar ve çapı 1.5 cmden büyük olan beyin sapı veya subkortikal hemisferik enfarktların varlığı inmenin büyük arter aterosklerotik kökenli olduğunu düşündürür. Aynı vasküler bölgede GİA, karotis nabzının zayıf ya da hiç oluşu, dinlemekle üfürüm duyulması klinik tanıyı desteklemeye yardımcı olur. Bu tanı için vasküler görüntülemede>%50'den fazla darlık olması ve kardiyoembolik etiyolojinin dışlanması gerekir.

Kardiyoembolik inme; Tanı için en az bir kardiyak kaynak tespit edilmelidir. Kardiyoembolik inmede kardiyak kaynaklı serebral arteriyal emboli sonucunda olur. Yüksek ve orta riskli kardiyak kaynaklar tablo 1'de sunulmuştur.[12] Sistemik emboli veya birden fazla vasküler dağılım alanında geçirilmiş GİA veya inme bulgusu, kardiyojenik inme tanısını destekler. Büyük damar tıkanıklığı dışlanmalıdır.

Küçük damar tıkanıklığı; 1,5 cm'den küçük, beyin sapı veya subkortikal hemisferik lezyon olarak adlandırılan laküner enfarktlardır. Hastada klinik laküner sendromlardan birisi olmalıdır ve serebral kortikal disfonksiyon bulunmamalıdır. Ayrıca kardiyoembolik ve büyük damar tıkanıklığı ekarte edilmelidir.

Tablo 1. Kardiyoembolik inme risk kaynakları[a]

- Yüksek riskli kaynaklar	- Orta riskli kaynaklar
Mekanik protez kapak	Mitral kapak prolapsusu
AF + mitral stenoz	Atriyal septal anevrizma
AF (yalnız AF hariç)	Atriyal flatter
Atriyal miksoma	Biyoprotez kapak
Enfektif endokardit	Patent foramen ovale
Akinetik sol ventriküler segment	Nonbakteriyal trombotik endokardit
Miyokard enfarktüsü (<4 hafta)	Konjestif kalp yetmezliği
Dilate kardiyomiyopati	Hipokinetik sol ventrikül segmenti
Sol ventrikülde trombüs	Miyokard infarktüsü (> 4 hafta, <6 ay)
Sol atriyum/atriyum apendiksinde trombüs	Tek başına (lone) AF

[a]Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. Stroke. 1993 Jan;24(1):35-41 kaynağından alınmıştır.[12]

Bilinen bir başka sebepten kaynaklanan inmeler; Bu grup inme aterosklerotik olmayan vaskülopati, hiperkoagülabilite veya hematolojik bozukluklar, vaskülitler gibi nadir görülen inme sebeplerini ve diseksiyonları içerir. Kan testleri ve anjiyografi gibi tanısal testler, bu sebeplerden birini ortaya koymalıdır. Kardiyak embolik kaynaklar ve büyük arter aterosklerozu dışlanmalıdır.

Nedeni belirlenemeyen inme; geniş çaplı araştırmalara rağmen herhangi neden saptanamayan ya da birden fazla nedenin olup hekimin tanı konamadığı vakalar bu grupta değerlendirilir. Tablo-2'de etyolojiye göre klinik özellikler ve tetkikler özetlenmiştir.

TOAST kriterlerine göre, nedeni belirlenemeyen inme ve belirlenmiş başka bir nedenle inme veya olağandışı bir neden etiyolojisi saptanan inmeler genç hastalarda en sık görülen tiptir.

Diğer bir sınıflama modeli de vasküler dağılım alanına yönelik yapılan sınıflamadır. Bu sınıflamaya göre iskemik inmeler; total anterior sirkülasyon inmeleri (TACI), parsiyal ön sirkülasyon inmeleri (PACI), arka sistem inmeleri (POCI) ve laküner infarktlar (LACI) şeklinde olabilir. En sık görülen iskemik inme tipi PACI (%34), ardından LACI (%25), POCI (%24) ve TACI (%17) 'dır.[3]

Yaşam boyu inme geçirme riskinin, herhangi bir yaş dilimi dikkate alınmaksızın, erkeklerde daha fazla olduğu kabul edilir. Bu, hem iskemik, hem hemorajik inme için geçerlidir. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı İnme Birimi verilerine bakıldığında, 1996-2011 yılları arasında takip edilen toplam 2798 hastanın 2564'ü (%91,6) iskemik tipte inme ve 234'ü (%8,4)

ise hemorajik tipte inme tanısı ile takip edildiği gözlenmiştir. Hastalarımızdaki iskemi ve hemoraji oranları ve iskemik inme tanısı ile takip edilen hastaların, TOAST kriterlerine göre inme alt tipleri tablo 3'te özetlenmiştir. Ayrıca tabloda cinsiyete göre etyolojik farklılıklar da ortaya konmuştur.[13] Hastaların 1289'unun kadın (%46), 1509'unun erkek (%54) olduğu görülmektedir. Etyolojik farklılık kadın ve erkek arasında en belirgin olarak aterotrombotik inmede ortaya çıkmaktadır. Merkezler, ülkeler inme etyolojilerinde ve risk faktörlerindeki farklılıkları belirleyerek koruyucu tedbirler almada daha başarılı uygulamalar gerçekleştirebilirler.

Tablo 2. Etyolojiye göre klinik ve tetkik özellikleri[a]

	Alt tip			
Özellikler	Büyük damar	Kardiyo embolik	Küçük damar	Diğer nedenler
• Klinik				
Kortikal veya serebellar disfonksiyon	+	+	-	+/-
Laküner sendrom	-	-	+	+/-
• Görüntüleme				
>1,5 cm kortikal, serebellar, subkortikal veya beyin sapı enfarktı	+	+	-	+/-
<1,5 cm subkortikal veya beyin sapı enfarktı	-	-	+/-	+/-
• Testler				
Ekstrakraniyal internal karotis stenozu	+	-	-	-
Kardiyak emboli kaynağı	-	+	-	-
Diğer nedenler	-	-	-	+

[a]Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. Stroke. 1993 Jan;24(1):35-41 kaynağından alınmıştır.[12]

Sonuç olarak; inme, tüm dünyada en önemli sağlık sorunlarından biridir. Serebrovasküler hastalıklar önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olduğundan inme yükünü azaltmak için yaygın önlemler alınmalıdır. Kapsamlı inme merkezlerinin sayısının artması, uygun tetkikler ve görüntülemeler ile etyolojik tanıların belirlenmesi ve etyolojiye yönelik tedaviler ile inme oluşma ve tekrarlama riskinin azaltılması hedeflenmelidir.

Tablo 3. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İnme Birimi verileri [a]

İnme alt tipleri	Toplam (n=2798)	Kadın (n=1289)	Erkek (n=1509)
İskemik inme	2564 (%91,6)	1187 (%92,0)	1377 (%91,2)
Aterotrombotik inme	443 (%17,3)	127 (%9,9)	316 (%20,9)
-Kardiyoembolik inme	562 (%21,9)	286 (%22,2)	276 (%18,3)
-Küçük damar hastalığı	508 (%19,8)	247 (%19,2)	261 (%17,3)
-Diğer etyolojiler	166 (%6,4)	100 (%7,7)	66 (%4,4)
-Bilinmeyen etyoloji	885 (%34,5)	427 (%33,1)	458 (%30,4)

Tablo 3. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İnme Birimi verileri [a] (devamı)

İnme alt tipleri	Toplam (n=2798)	Kadın (n=1289)	Erkek (n=1509)
Hemorajik inme	234 (%8,4)	102 (%7,9)	132 (%8,7)

[a]Benbir G, İnce B. İnme ve kadın. Türk Beyin Damar Hastalıkları Dergisi 2013; 19 (3): 84-87 kaynağından alınmıştır.[13]

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazar çıkar çatışması bildirmemiştir.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Declaration of Interests: The author declares that there are no competing interests.

Kaynaklar

1. Gupta A, Giambrone AE, Gialdini G, Finn C, Delgado D, Gutierrez J,et al. Silent Brain Infarction and Risk of Future Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*. 2016 Mar;47(3):719-25. **[Crossref]**
2. Katan M, Luft A. Global Burden of Stroke. *Semin Neurol*. 2018 Apr;38(2):208-211. **[Crossref]**
3. Pistoia F, Sacco S, Degan D, Tiseo C, Ornello R, Carolei A. Hypertension and Stroke: Epidemiological Aspects and Clinical Evaluation. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2016 Mar;23(1):9-18. **[Crossref]**
4. Krishnamurthi RV, Ikeda T, Feigin VL. Global, Regional and Country-Specific Burden of Ischaemic Stroke, Intracerebral Haemorrhage and Subarachnoid Haemorrhage: A Systematic Analysis of the Global Burden of Disease Study 2017. *Neuroepidemiology*. 2020;54(2):171-179. **[Crossref]**
5. Grysiewicz RA, Thomas K, Pandey DK. Epidemiology of ischemic and hemorrhagic stroke: incidence, prevalence, mortality, and risk factors. *Neurol Clin*. 2008 Nov;26(4):871-95, vii. **[Crossref]**
6. Guzik A, Bushnell C. Stroke Epidemiology and Risk Factor Management. *Continuum* (Minneap Minn). 2017 Feb;23(1, Cerebrovascular Disease):15-39. **[Crossref]**
7. Sposato LA, Saposnik G. Gross domestic product and health expenditure associated with incidence, 30-day fatality, and age at stroke onset: a systematic review. *Stroke*. 2012 Jan;43(1):170-7. **[Crossref]**
8. Asplund K, Karvanen J, Giampaoli S, Jousilahti P, Niemelä M, Broda G, et al. Relative risks for stroke by age, sex, and population based on follow-up of 18 European populations in the MORGAM Project. *Stroke*. 2009 Jul;40(7):2319-26. **[Crossref]**
9. Krishnamurthi RV, Moran AE, Feigin VL, Barker-Collo S, Norrving B, Mensah GA, et al. Stroke Prevalence, Mortality and Disability-Adjusted Life Years in Adults Aged 20-64 Years in 1990-2013: Data from the Global Burden of Disease 2013 Study. *Neuroepidemiology*. 2015;45(3):190-202. **[Crossref]**
10. Ince B, Necioglu D; Turkish Stroke Study Group. Organization of stroke care in Turkey. *Int J Stroke*. 2017 Jan;12(1):105-107. **[Crossref]**
11. Arsava M. *Beyin damar hastalıkları ve demans*. Ulusal hastalık yükü ve çözümleri 2017; 9
12. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993 Jan;24(1):35-41. **[Crossref]**
13. Benbir G, İnce B. İnme ve kadın. *Türk Beyin Damar Hastalıkları Dergisi* 2013; 19 (3): 84-87. **[Crossref]**

IUC UNIVERSITY PRESS

BÖLÜM 1.2
BEYİN DAMAR HASTALIKLARINDA RİSK FAKTÖRLERİ

Esra KOÇHAN KIZILKILIÇ
Fatma Birsen İNCE

DOI: 10.5152/5812

Beyin Damar Hastalıklarında Risk Faktörleri

Risk Factors in Cerebrovascular Diseases

BÖLÜM HAKKINDA

İnme, dünya çapında önde gelen ölüm ve morbidite nedenidir. Dünya çapında yetişkinlerde ikinci önde gelen ölüm nedeni ve üçüncü önde gelen sakatlık nedenidir. Her ikisini de azaltmak için inme risk faktörleri ve önleyici yaşam tarzları iyi belirlenmelidir. Çalışmalar inme ile ilişkili çok sayıda risk faktörü ve oran belirlemiştir. İnme risk faktörleri ırka ve topluma göre değişir. Bu faktörleri iyi bilmek ve görülme oranlarını bilmek, inmeye karşı önlem almak için çok önemlidir. İnme için risk faktörleri değiştirilebilir ve değiştirilemez risk faktörleri olarak incelenebilir. Değiştirilemez risk faktörleri yaş, cinsiyet, genetik ve ırk iken, iskemik ve hemorajik inmeler için değiştirilebilir risk faktörleri bazı açılardan farklılık gösterir, ancak genel olarak hipertansiyon, dislipidemi, diyabet, sigara içme, diyet ve obezite, atriyal fibrilasyon, obstrüktif uyku apnesi sendromu, böbrek yetmezliği ve uyuşturucu kullanımı olarak sıralanabilir. Çalışmalar, inmelerin %90'ının değiştirilebilir risk faktörleri ile açıklanabileceğini ve tekrarlayan inmelerin %80'inin optimum risk faktörü kontrolü ve/veya ortadan kaldırılması ile önlenebileceğini göstermektedir. Bu bölümde inmelerde sık görülen risk faktörlerinden bahsedilecektir

Anahtar kelimeler: Serebrovasküler hastalık, inme, risk faktörleri

ABOUT the CHAPTER

Stroke is the leading cause of death and morbidity worldwide. It is the second leading cause of death and the third leading cause of disability in adults worldwide. In order to reduce both, stroke risk factors and preventive lifestyles should be well determined. Studies have determined numerous risk factors and rates associated with stroke. Stroke risk factors vary by race and society. Knowing these factors well and knowing their incidence rates is very important to take precautions against stroke. Risk factors for stroke can be examined as modifiable and non-modifiable risk factors. While non-modifiable risk factors are age, gender, genetics and race, modifiable risk factors for ischemic and hemorrhagic strokes differ in some respects, but can generally be listed as hypertension, dyslipidemia, diabetes, smoking, diet and obesity, atrial fibrillation, obstructive sleep apnea syndrome, renal failure and drug use. Studies show that 90% of strokes can be explained by modifiable risk factors and 80% of recurrent strokes can be prevented with optimum risk factor control and/or elimination. In this section, we will discuss the common risk factors in strokes.

Keywords: Cerebrovascular disease, stroke, risk factors

İnmeye yatkınlığı artırdığı bilinen risk faktörleri ırklara ve toplumlara göre farklılık göstermektedir. Bu faktörlerin iyi tanınması, ne oranda görüldüklerinin bilinmesi inmeye karşı tedbirlerin alınmasında çok önemlidir. İnme, tüm dünyada önde gelen mortalite ve morbidite nedenidir. Dünya genelinde yetişkinlerde ikinci önde gelen ölüm nedeni ve üçüncü sıradaki sakatlık nedenidir. Her ikisini de azaltmak için inme risk faktörlerinin ve koruyucu yaşam tarzlarının iyi belirlenmesi gereklidir. Çalışmalar ile inme ile ilişkili çok sayıda risk faktörü ve oranları saptanmıştır.

İnmeler için risk faktörleri değiştirilebilir ve değiştirilemez risk faktörleri olarak incelenebilir (tablo 1 ve tablo 2). Değiştirilemez risk faktörleri, yaş, cinsiyet, genetik ve ırk iken değiştirebilir risk faktörleri iskemik ve hemorajik inmeler için bazı noktalarda farklılık göstermekle birlikte genel olarak hipertansiyon, dislipidemi, diyabet, sigara, diyet ve obezite, atriyal fibrilasyon, obstruktif uyku apne sendromu, böbrek yetersizlikleri, ilaç kullanımı olarak sıralanabilir. Çalışmalar, inmenin %90'ının değiştirilebilir risk faktörleri ile açıklanabileceğini ve tekrarlayan inmelerin %80'inin optimal risk faktörü kontrolü ve/veya eliminasyonu ile önlenebileceğini göstermektedir.[1]

CC BY 4.0: Telif hakkı yazarlardadır. Bu kitabın içeriği Creative Commons Atıf 4.0 Uluslararası lisans altında lisanslanmıştır.

Esra Koçhan Kızılkılıç[1]
Fatma Birsen İnce[2]

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye
[2]Emekli Öğretim Üyesi; Acıbadem Maslak Hastanesi, Nöroloji Bölümü, İstanbul, Türkiye; İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
E-posta: dr.kochanesra@gmail.com
bince@istanbul.edu.tr

Bu bölümü alıntıla / Cite this chapter as:
Koçhan Kızılkılıç E, Birsen İnce F. Beyin damar hastalıklarında risk faktörleri. Siva A, Kızıltan M, Yeni SN, Karaali Savrun F, ed. *Nöroloji Ders Kitabı II: Sinir Sistemi Hastalıkları ve Tedavi* içinde. İstanbul: İÜC Üniversite Yayınevi; 2024: 6-11. Cilt II.

Tablo 1. İskemik inme risk faktörleri

Değiştirilemez risk faktörleri	Değiştirilebilir risk faktörleri
Yaş	Hipertansiyon
Cinsiyet	Diyabet
Irk	Dislipidemi
Genetik	Atriyal fibrilasyon
Aile öyküsü	Sigara ve alkol kullanımı
	Obezite ve metabolik sendrom
	Diyet ve beslenme
	Fiziksel inaktivite
	Obstrüktif uyku apne sendromu
	Psikososyal nedenler
	Böbrek yetersizlikleri

Yaş

İskemik inme insidansı yaş ile artış gösterir. 55 yaşından sonra aterosklerozun da artış göstermesi nedeni ile her dekatta inme riski iki katına çıkar. İnme prevelansı 60-79 yaş arası bireylerde %13 iken 80 yaş üstü bireylerde inme prevalansı yaklaşık %27 'dir.[2] Aynı şekilde yaş artışı ile hemorajik inme riskinde de artış görülür.[3] Risk her dekatla birlikte iki katına çıkar. [2]

Cinsiyet

Cinsiyet ve iskemik inme ilişkisi yaşa bağlı olarak değişmektedir. Cinsiyetin inme riski ve sonuçları üzerindeki etkisi yaşam boyu değişir. Genelde iskemik inme erkeklerde daha sık görülmekle birlikte farklı yaş aralıklarında risk kadınlarda daha yüksek olabilir. Çocukluk ve erken erişkinlik döneminde, erkeklerin iskemik inme insidansı daha yüksektir ve kadınlara göre daha kötü fonksiyonel sonuçlara sahiptir.[4] 35-44 yaş aralığındaki kadınlarda ise erkeklerden daha fazla görülmekte olup nedeni daha gebelik, postpartum süreçler ve oral kontraseptif kullanımı gibi faktörler ile açıklanmaktadır.2,5 Orta yaştan sonra, kadınlarda inme oranları artmaya devam etmektedir ve yaşlı kadınlarda (>85 yaş) yaşlı erkeklere kıyasla daha yüksek inme insidansı bildirilmektedir.4 Erkeklerde daha fazla risk olmakla birlikte kadınların yaşam ömürlerinin daha uzun süre olması nedeni ile inme kadınlarda daha fazla görülmektedir.

Hemorajik inmeler de erkek cinsiyette özellikle 55 yaş üstünde daha fazla görülmektedir.[3] Kadınlarda gebelik sırasında intrakraniyal kanama riski artış göstermekte olup postpartum ilk 6 ayda kanama riski 28 kat daha fazladır. Hemorajik inme, obstetrik inmenin en yaygın türüdür.[6]

Genetik ve Aile Öyküsü

Genetik ve aile öyküsü iskemik inme için risk faktörü oluşturmaktadır. Özellikle yapılan ikiz çalışmaları ve monogenik hastalıkların (serebral otozomal dominant arteriyopati ile subkortical enfarklar ve lökoensefalopati-CADASIL gibi) ortaya konması ile genetiğin önemi anlaşılmaktadır. Birinci derece yakınlarında inme, geçici iskemik atak ve miyokard enfarktüsü olan kişilerde inme riski yaklaşık 3,5 katına kadar çıkabilmektedir. Yine monozigotik ve dizigotik ikizlerde yapılan çalışmalarda riskin 5 katına kadar çıktığı saptanmıştır.[2]

Hemorajik inmelerde en önemli genetik faktör 19. Kromozomda yer alan apolipoprotein E (apo E)'nin e2 ve e4 alelleridir. Bu aleller hem serebral amiloid anjipati hem de lober kanamalarda risk faktörü oluşturmaktadır. MTHFR, PMF1/SLC25A44, COL4A1 and COL4A2 gibi birçok genetik faktör ayrıca kanama ile ilişkilendirilmiştir.[7]

Irk

Yapılan çalışmalarda Afrikalı Amerikalıların inme geçirme riski, beyazlara göre daha fazladır. Risk daha fazla olmakla birlikte inme ile ilişkili mortalite bu ırkta daha fazla görülmektedir. Siyahlar ve Hispaniklerde beyazlara kıyasla tüm iskemik inme alt tiplerinde olmak üzere yüksek risk saptanmıştır.[8] Hemorajik inme de ırklar arasında farklılık göstermektedir. Asya popülasyonlarında hipertansiyonun yüksek prevalansı veya hipertansiyonun daha zayıf kontrolü nedeni ile yüksek oranlar izlenmektedir. Hispanikler ve siyahlar, beyazlara kıyasla daha fazla intrakraniyal kanama riskine sahiptir.[2] Siyahlarda intraserebral kanama insidansının 100.000'de 50 olduğunu ve beyazların insidansının iki katı olduğunu bildirilmiştir.[3] Hipertansiyonun ve eğitim düzeyindeki değişikliklerin özellikle bu insidans farklılığında rol oynadığı düşünülmektedir. Daha düşük eğitim seviyeleri nedeni ile muhtemelen birincil korunma ve sağlık hizmetlerine erişim konusunda farkındalık eksikliği risk artışına neden olmaktadır.

Atriyal Fibrilasyon

Atriyal fibrilasyon (AF) iskemik inme hastalarında en sık görülen kardiyak ritm bozukluğudur ve kardiyoembolik inmenin en sık nedenidir. AF, tüm kardiyoembolik alt tip inmelerin %45'ini oluşturan iskemik inme için majör bir risk faktörüdür.[4] İskemik inme için spesifik bir risk faktörü olan atriyal fibrilasyonun yaygınlığı artmaktadır. Genel popülasyonun yaklaşık %2'sinde görülmekte ve yaşla birlikte prevelansı artış göstermektedir. 50 yaşın altında %0,5'inden azını, 80 yaş ve üzeri kişilerin %10-17'sini etkilemektedir.[9] Atriyal fibrilasyona bağlı inmeler, diğer etiyolojilere bağlı inmelerden daha ağır ve daha ölümcül olma eğilimindedir. İskemik inmelerin yaklaşık %13-26'sı non- valvüler AF nedenlidir.

AF atakların süresine göre sınıflandırılır. 7 gün içinde kendiliğinden ya da müdahale ile sona eren AF paroksismal AF, 7 günden daha fazla olan inatçı (persistan) AF ve 12 aydan daha uzun süreli olan ise inatçı uzamış AF olarak isimlendirilir. AF inme nedeni olabileceği gibi, inme de AF nedeni olabilir. AF'si olan hastalar olmayanlara göre inme açısından yaklaşık 5 kat daha artmış riske sahiptir.[10] Atriyal fibrilasyon, sol atriyal apendikste kan akışının yavaşlamasına/durmasına yol açarak trombüs oluşumuna neden olur. Oluşan bu trombüs ile periferik ve serebral arterlere emboli olabilir. AF aynı zamanda inmeye bağlı mortalite üzerinde de etkili olup, riski arttırmaktadır.[11] AF'ye bağlı akut iskemik inmelerde ilk günlerde hem hemorajik transformasyon hem de inme rekürrensi yüksektir. Hemorajik transformasyon hastaların yaklaşık %9'unda görülür.[12] AF tedavisi için verilen antikoagülan ilaçlar kanama riskini artırabilir.

Hipertansiyon

Hem iskemik inme hem de intraserebral kanama için en güçlü risk faktörü yüksek kan basıncıdır.[13] Hipertansiyon (HT) ile inme arasında doğrundan ve sürekli bir ilişki vardır. İnmelerin yaklaşık yarısı hipertansiyon ile ilişkilidir. 65 yaş üstü kişilerin üçte ikisinden fazlasında hipertansiyon mevcuttur. Akut inme hastaları-

nın %75'inde yüksek kan basıncı izlenmekte olup, bu hastaların %50'sinde hipertansiyon öyküsü mevcuttur. Diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak HT iskemik inme artışına neden olmaktadır. Hipertansiyon olmasa bile kan basıncı ne kadar yüksekse, inme riski de o kadar artmaktadır. Kalp hastalığı ve inme mortalitesi, sistolik kan basıncının 20 mm Hg'lik her artışıyla iki katına çıkmaktadır. Sistolik kan basıncının 2 mm Hg azalması, inme %25 azalma ile ilişkilendirilirken, diyastolik kan basıncında azalma inmede %50 azalmaya yol açar.[14] Yüksek kan basıncı ateroskleroz gelişimine yol açarak aterotrombotik inmeye zemin hazırlar. Yüksek sistolik kan basınçları aynı zamanda inme rekürrensi ile de ilişkilidir.

Hiperlipidemi

Hiperlipidemi iskemik inme riskini %28 oranında arttırmaktadır.[15] İnme riski ile en ilişkili olanlar düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (low-density lipoprotein-LDL) ve yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (high-density lipoprotein- HDL) 'dir. Yüksek LDL seviyeleri ile iskemik inme riski (özellikle de büyük damar aterosklerozu riski artar) artarken, yüksek HDL seviyeleri ile inme riski azalmaktadır. Yapılan çalışmalarda, total kolesterolde her 1 mmol/L artışla iskemik inme riskinin %25 arttığını saptanmışlardır.[16] Trigliseritlerin inme ile ilişkisi arasındaki çalışmalar çelişkilidir. Trigliserit yüksekliğinin inme için risk faktörü olduğunu gösteren çalışmalar olduğu gibi düşük trigliseritin ateroskleroza neden olabileceğine dair görüşler mevcuttur.[17,18]

Yüksek serum apolipoprotein B ve apolipoprotein B/A1 oranı, iskemik inme ve intrakranial aterosklerotik hastalık ile ilişkilidir. Apolipoproteinler (Apo), dolaşımdaki lipoproteinlerin protein bileşenini oluşturur ve lipid taşınması ve metabolizmasında işlev görür. Apo B, ateroskleroza zemin hazırlayan LDL'nin ana apolipoprotein bileşeni iken Apo A1, HDL'nin ana apolipoproteinidir. Yüksek serum Apo B'nin seviyeleri ve Apo B/A1 oranı iskemik inme ile ilişkili olup, geçici iskemik atak için prediktif değere sahiptir.[19] Artmış Apo B/A1 oranı, inme hastalarda karotis intima-media kalınlığı ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca yüksek Apo B/A1 oranları intrakranial ve ekstrakranial ateroskleroz için bağımsız risk faktörü olup Apo A1 intrakranial stenozun bağımsız bir koruyucusudur. [20]

Total kolesterol düzeyi, hemorajik inme riski ile ters orantılıdır. Daha yüksek düzeyde LDL kolesterol, daha düşük hemorajik inme riski ile ilişkili iken HDL kolesterol düzeyi, intraserebral kanama riski ile pozitif ilişkili görünmektedir.[17] Düşük LDL düzeyleri aynı zamanda iskemik inmelerde hemorajik transformasyon riski ile de ilişkilidir.

Diyabet, Obezite ve Metabolik Sendrom

Diyabet inme için iyi bilinen risk faktörlerinden biridir. Tip 1 (insüline bağımlı tip) ve tip 2 (insülin bağımsız tip) olmak üzere iki diyabet tipi vardır ve hastaların %90'ı tip 2 diyabettir.[21] Tip 1 diyabetli bireylerin koroner kalp hastalığı ve periferik arter hastalığına yakalanma olasılığı daha yüksek iken tip 2 diyabetli bireylerin obezite, periferik arter hastalığı, büyük arter aterosklerozu ve inme geçirme olasılığı daha yüksektir. [21]

Diyabet sistemik enflamasyon, vasküler endotelyal disfonksiyon, nitrik oksit salınımın azalması gibi nedenlerle inme riskini arttırır. Ayrıca diyabeti olan hastalarda olmayanlara göre hipertansiyon, miyokard enfarktüsü ve hiperlipidemi daha yüksektir. Diyabeti ve yüksek kan glukoz düzeyi olan hastalar diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak artmış hem iskemik hem de hemorajik inme riski ile karşı karşıyadır. Diyabeti olan hastalar inme açısından iki ile dört kat kadar artmış risk altındadır. İnme geçiren hastaların %40'ında tek başına ya da hipertansiyon birlikteliği ile birlikte diyabet eşlik etmektedir. Diyabet hem ateroskleroz gelişimini arttırmakta hem de santral obezite, hipertansiyon gibi diğer risk faktörlerini arttırmaktadır. Ayrıca bozulmuş glukoz intoleransının da geçici iskemik atak ve rekürren inme için risk faktörü olduğu saptanmıştır. Kontrolsüz glukoz düzeyleri olan inmeli hastalarda mortalite daha yüksektir ve inme sonrası kötü sonuçlar ile ilişkilidir.

Obezite giderek prevelansı artan küresel bir sağlık sorunudur. Vücut kitle indeksi (VKİ- kg/m2) kilogram cinsinden vücut ağırlığının, metre cinsinden boyun karesine bölünmesiyle hesaplanır. VKİ'nin 25-29,9 kg/m2 arası olması fazla kilolu, VKİ ≥ 30 kg/m2 olması obez, VKİ ≥ 40 kg/m2 olması morbid obez olarak tanımlanır. Obezite, iskemik inme için bağımsız risk faktörüdür ve çalışmalar, 20 kg/m2'lik vücut kitle indeksinden (VKİ) sonra VKİ'deki her 1 birimlik artış için iskemik inme riskinin yaklaşık %5 arttığını göstermiştir. Son kırk yılda, obezite prevalansı dünya çapında yaklaşık olarak üç katına yükselmiştir.[22]

Bel-kalça oranı, bel-boy oranı ve bel çevresi gibi ölçümler abdominal obezite açısından daha anlamlı olup inme risk değerlendirmesi için VKİ'den daha anlamlı olmaktadır. Abdominal obeziteli bireylerde hipertansiyon daha sık görülmektedir. Obezite, metabolik hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar, koroner ölüm, kas-iskelet sistemi hastalığı, depresyon ve inme için risk faktörüdür. Ayrıca yaşam kalitesinin düşmesine, üretkenliğin azalmasına ve işsizliğe yol açabilir. Dünya Sağlık Örgütünün 2016 verilerine göre erkeklerin %38'inin ve kadınların %40'ının aşırı kilolu olduğunu ve sırasıyla %11 ve %14'ünün obez olduğunu bildirmiştir. Obezite tüm inmelerin yaklaşık %36'sını oluşturur; ayrıca iskemik beyin hasarını şiddetlendirir ve nörolojik sonuçları kötüleştirir. Obezite iskemik inme hastalarında mortaliteyi %40 oranında arttırmaktadır.[23] Metabolik sendrom da inme ile ilişkilidir. Metabolik sendromu olan ve olmayanlar için inme insidans oranları sırasıyla %2,6 ve %1,1 dir. Hipertansiyon, abdominal obezite, lipid metabolizması bozukluğu ve kan şekeri regülasyonunun bozukluğu bir arada olduğunda damar hastalıkları görülme sıklığı katlanarak artmaktadır.

Sigara ve Alkol Tüketimi

Sigara aterotrombotik inme için bağımsız risk faktörüdür. Sigara içenlerde içmeyenlere göre artmış risk mevcuttur. Yapılan bir metaanalizde günde beş adet sigara içiminin artması inme riskini %12 arttırmaktadır.[24] Özellikle erkek cinsiyette günlük içilen sigara miktarı ile inme arasında güçlü bir ilişki mevcuttur.[25] Sigara içmek trombosit agregasyonunda artış, HDL kolesterolünde düşüklük, artmış fibrinojen düzeyleri ve karboksihemoglobin düzeyleri ile ile ateroskleroz gelişimini hızlandırarak inmeye zemin hazırlar.[26] Çalışmalar sigara dumanına maruz kalmanın da riski arttırdığını göstermektedir. Aktif sigara içenlerdekine benzer mekanizmalar ile inme riskini arttırırlar. Karotis aterosklerozu, yüksek seviyelerde C-reaktif protein (CRP), homosistein, fibrinojen, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterol ile ilişkili olarak inme riskini artar.[27]

Alkol tüketimi ve inme riski arasındaki ilişki tartışmalıdır. Düzensiz alkol alımı iskemik inme için risk faktörü olarak saptanmıştır. Hafif- orta düzeyde alkol alımı iskemik inme açısından mortalite ve morbiditesinde azalma sağlarken ağır düzeyde alkol tüketimi hemorajik inmeler başta olmak üzere tüm inme tiplerinde artmış risk ile ilişkilidir.[28,29] Ancak bazı çalışmalarda da hafif alkol tüketimi ile bile inme riskinin arttığı ortaya konmuştur.[30] Alkol kullanımı ile aynı zamanda iskemik inme için bir risk faktötü olan AF riski de artmaktadı.[31] Alkol çok miktarda alındığında; hipertansiyonu artırır, hiperkoagulabiliteyi artırır, kardiyak aritmileri artırır, serebral kan akımını azaltır.

Diyet ve Beslenme

Akdeniz diyeti uygulayan popülasyonlarda, kardiyovasküler hastalıklar ve inme riski ve mortalite oranı daha düşüktür. Akdeniz diyetinin bu derece faydası olması meyveler, sebzeler, baklagiller, kuruyemişler, kepekli tahıllar, az yağlı süt ürünleri, lifli tahıllar ve balık gibi vasküler sisteme yararlı etkisi olan yiyeceklerden zengin olması ile ilişkilidir. Bu diyeti uygulayanlar endotel disfonksiyonun daha az olduğu ve yüksek aterosklerotik yükü olan hastalarda kilo kaybı, daha düşük kan basıncı, daha yüksek HDL kolesterol oranı, daha düşük LDL ve glukoz seviyeleri ve daha düşük karotis intima-media kalınlığı ile ilişkilendirilmiştir.[32] Diyetin önemli bir bileşeni olan balık, oksidatif stresi, kan basıncını, enflamasyonu azaltarak vasküler hastalıklara karşı koruyucu etki gösterir. Aşırı tuz tüketimi de hipertansiyon ile olan ilişkisi nedeni ile inme açısından risk oluşturmaktadır. Optimal tuz alımı günde yaklaşık 2-5 g'dır.[33] Daha yüksek tuz miktarlarının alımı, iskemik ve hemorajik inme riski ile ilişkilidir. Diyette tuz alımının bir çay kaşığı (5–6 g tuza eşit) ile azaltılmasının, hipertansif hastalarda sistolik ve diyastolik kan basıncını sırasıyla 7 ve 4 mm Hg azalttığı gösterilmiştir.[14] Meyve ve sebze tüketimi ile iskemik inme riski arasında koruyucu bir ilişki olduğunu göstermiştir. Bu ilişki özellikle turpgiller, yeşil yapraklı sebzeler ve narenciye tüketiminde belirgindir. Günde bir porsiyon meyve ve sebze artışı ile iskemik inme riskinde %6'lık bir azalma olduğu saptanmıştır.[2]

Fiziksel İnaktivite

Fiziksel inaktivite değiştirilebilir bir risk faktörüdür. Nöroprotektif ve nöroreparatif bir faktör olarak tanımlanan egzersiz, inmenin birincil ve ikincil önlenmesinde etkili bulunmaktadır. Fiziksel inaktivite kadınlarda erkeklerden daha fazla görülmekte ve yaş ile sıklığı artış göstermektedir. Çalışmalar fiziksel aktivitenin inme riski ve mortaliteyi %25- 30 oranında azalttığını göstermektedir.[34] Egzersiz ile hipertansiyon, dislipidemi (yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterolü arttırarak), diyabet, obezite, aşırı alkol tüketimi ve sigara kullanımı gibi inme için risk faktörü olan etkenler üzerinde yararlı etkileri olduğu gösterilmiştir.[35] Fiziksel aktivite kan basıncını düşürür ve lipid düzeylerini olumlu yönde etkiler. Ayrıca kan viskozitesini, fibrinojen seviyelerini ve trombosit agregasyonunu azaltarak antitrombotik bir rol oynayabilir. Yapılan çalışmalarda orta ve yüksek düzeyde fiziksel aktivitenin inme riskini ve mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir.[36] Fiziksel aktivite ve inme ilişkisi egzersiz süre ve yoğunluğu ile ilişkilidir. Düzenli fiziksel aktivite, hipertansiyon, hiperlipidemi ve aşırı kilo gibi diğer vasküler risk faktörleri üzerindeki olumlu etkileri ile de inme riskini %25-30 oranında azaltır.[14]

Kalıtsal ve Edinilmiş Trombofililer

Trombofili, arteriyel veya venöz olabilen intravasküler trombüs oluşturma eğiliminin artması olarak tanımlanır. Kalıtsal trombofililer özellikle Faktör V Leiden ve protrombin gen mutasyonu özellikle genç yaşlarda ve oral kontraseptif kullanımı olanlarda riski arttırmaktadır.[37] Genç inmelerde, ailesinde tromboz öyküsü olan, venöz dural sinüs trombozu olan veya tekrarlayan inmeleri olan hastalarında trombofili olasılığı düşünülmelidir.

Protein C eksikliği, protein S eksikliği, antitrombin III eksikliği, faktör V Leiden mutasyonu ve protrombin gen mutasyonları gibi kalıtsal trombofililer iskemik inme riskinde artış ile ilişkilendirimiştir. Antikardiyolipin ve lupus antikoagülan, antifosfolipid antikorunun varlığı edinilmiş bir trombofilidir, ancak kalıtsal da olabilir. Edinilmiş trombofililerden antifosfolipid antikor sendromu, geçici iskemik ataklar, iskemik inmeler ve Sneddon sendromu ile ilişkilidir. Diğer edinilmiş trombofili nedenleri arasında oral hücreli anemi, polisitemia vera, esansiyel trombositoz gibi hastalıklar yer alır. Orak hücre hastalığı, otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Eritrositlerin oksijen taşıma kapasitesi azalmıştır ve vasküler duvarlarına yapışma eğilimi vardır. 20 yaşına kadar homozigot hastalığı olan bireylerin yaklaşık %11'i inme geçirir.[2]

Hiperhomosistinemi, B12 vitamini veya folik asit eksikliğinde inme için önemli bir bağımsız risk faktörü haline gelmektedir. Özellikle genç erkeklerde kadınlardan daha yüksek homosistein düzeyleri mevcuttur. Metilentetrahidrofolat Redüktaz (MTHFR) enzim mutasyonu özellikle yüksek homosistein varlığında risk faktörü oluşturmaktadır. Plazma homosistein düzeyi artışı hem koroner hastalık hem inme insidansını artırır. Vasküler endotele toksiktir. LDLnin otooksidasyonunu artırır. Homosistein hem proaterojenik, hem protrombotiktir.

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu

Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) üst hava yolunun kısmi (hipopne) ya da tam (apne) olarak kapanması ve buna eşlik eden oksijen desatürasyonları, uyanma reaksiyonları ve sempatik aktivasyon ile şekillenen, en sık görülen uyku ile ilişkili solunum yolu bozukluğudur. Erkek cinsiyet ile ileri yaş ve obezite en önemli risk faktörleri arasında yer alır.

OUAS diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak inme riskini iki kat kadar arttırmaktadır (34, n). OUAS sırasında meydana gelen, tekrarlayan apne ve hipopneler, oksijen desatürasyonları ve oksidatif strese neden olur. Hipoksemi ile birlikte karotisteki reseptörlerde uyarım ile artmış sempatik aktivasyon ve kan basıncı artışı meydana gelir. Bunun sonucunda vazoaktif maddelerin salınımı, nitrik oksit azalımı, endotelin artışı olur. Aynı zamanda OUAS trombosit aktivasyonu ve agregasyonunda artış, fibrinolitik aktivitede azalma ve plazma vizkositesinde azalma ile koagülasyon bozukluğuna da yol açar. Tüm bu etkenler sonucunda aterosklerotik plak ve fibrin oluşumu hızlanır. OUAS'a sıklıkla eşlik eden hipertansiyon ve glukoz intoleransı gibi diğer komorbid durumların da endotel fonksiyon bozukluğuna yol açtığı bilinmekle birlikte, OUAS'ın bu faktörlerden bağımsız olarak endotel fonksiyon bozukluğu için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. OUAS nedeni ile gece olan desatürasyonlar AF gibi kardiyak aritmilere de neden olarak inmeye zemin hazırlar.

OUAS aynı zamanda inme ile ilişkili daha yüksek mortalite ve daha kötü fonksiyonel sonuç ile de ilişkilidir.[34] İnme şiddetinden bağımsız olarak OUAS erken nörolojik kötüleşme, uzun hastane yatışı ve

uzun rehabilitasyon, deliryum eşlik etmesi ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca OUAS inme rekürrensini de arttırmaktadır.[38] Yapılan çalışmalarda OUAS tedavi edilmeyen inme hastalarında tekrarlama riskinin daha yüksek olduğu görülmüştür. Orta ve şiddetli OUAS, beyaz cevher değişiklikleri ve sessiz iskemik değişikliklerle ilişkilidir.[39] Yapılan çalışmalar, CPAP tedavisinin uyumu iyi olan hastalarda ve orta ve şiddetli OUAS olan hastalarda inme riskini azaltabileceğini düşündürmektedir. [40] HT ve AF gibi risk faktörlerini de OUAS tedavisine olumlu yanıt verir. Bu yüzden OUAS şüphesi olan hastalarda polisomnografi tetkiki yapılarak gerekli tedaviler uygulanmalıdır.

Tablo 2. Hemorajik inme risk faktörleri

Değiştirilemez risk faktörleri	Değiştirilebilir risk faktörleri
Yaş	Hipertansiyon
Cinsiyet	Antikoagülan ve antiagregan ilaç kullanımı
Irk	Serebral amiloid anjiyopati
Genetik	Diyabet
Aile öyküsü	Dislipidemi
	Sigara ve alkol kullanımı
	Fiziksel inaktivite
	Psikososyal nedenler
	Sempatomimetik ilaç kullanımı
	Tümörler
	Böbrek yetersizlikleri

Antitrombotik ve Antikoagülan İlaç Kullanımı

Oral antikoagülan (OAK) ilaç kullanımı spontan intrakranial kanama riskini arttırmaktadır. Yaşlı nüfusun artması ve atriyal fibrilasyon tanısındaki artışa bağlı olarak oral antikoagülan kullanım insidansı artmaktadır. OAK kullananlarda risk kullanmayanlara göre 7-10 kat daha fazladır.[41] Tüm intrakranial kanamaların %10-15'sinin OAK ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Yeni kuşak OAK ilaçlar, varfarine kıyasla daha az kanama riskine sahiptir.[42] İlaç kullamına bağlı kanamalarda kanama, 12-24 saate kadar sürebilmektedir ve mortalite diğer kanama nedenlerine göre daha yüksektir. Antiagregan ilaçların kanama yapıcı etkisi OAK'lara göre daha azdır.

Serebral amiloid anjiopati:

Serebral amiloid anjiyopati (SAA) leptomeninkslerde ve küçük-orta çap serebral damarlarda amiloid beta peptit birikimi ile karakterize bir serebrovasküler hastalıktır.[43] Nedeni tam olarak bilinmemektedir. Amiloid birikimleri damarları frajil hale getirerek lober kanamaların ileri yaşta görülen en sık nedeni olur. Tanı klinik, patolojik ve radyolojik görüntüleme ile konur. Sporadik ya da ailesel olabilir. Prevelansı yaş ile artar. SAA yaşlılarda travmatik olmayan lober kanamaların %12-15'inden sorumlu olduğu düşünülmektedir.[44] Alzheimer hastalığı için belirlenmiş bir risk olan Apolipoprotein E geninin (ApoE) SAA için de bir risk olduğu bildirilmiştir. Özellikle e2 ve e4 alellerinin hem SAA ve lober intraserebral kanama riski ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Bu hastalarda antikoagülan kullanımı kanama riskini daha da arttırmaktadır.

Böbrek Hastalıkları

Kronik böbrek yetmezliği hem iskemik hem de intrakranial kanama için bağımsız risk faktörüdür ve kötü fonksiyonel sonuç ve daha yüksek mortalite ile ilişkilidir. Özellikle diyaliz hastalarında intrakranial kanama riski 5 kat daha fazladır.[45] Böbrek yetersizliği, endotel disfonksiyonuna, ateroskleroz hızlanmasına ve serebral otoregülasyonunun bozulmasına neden olarak inme için risk oluşturur. Kanamalı hastalar arasında, GFR <45 mL/dk/1.73 m2 olanların hematom hacminde üç kat artış ve böbrek yetmezliği olmayan hastalara göre dört kat daha yüksek ölüm riski ile ilişkilidir.[45] Ayrıca diyaliz sırasında üremik trombosit disfonksiyonu ve heparin kullanımı da kanamaya eğilimi artırır.

Psikososyal Nedenler

Depresyon ile inme riski, mortalitesi ve morbiditesi artış göstermektedir.[46] Anksiyete bozuklukları da genel popülasyonda oldukça yaygın görülmektedir ve inme riskinin arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur.[47] Ayrıca inme sonrası depresyon da yüksek oranda görülüp hastaların rehabilitasyon süreçlerini etkilemekte ve kötü fonksiyonel sonuç ile ilişkilendirilmektedir.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemiştir.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Declaration of Interests: The authors declare that there are no competing interests.

Kaynaklar

1. Campbell BCV, Khatri P. Stroke. *Lancet*. 2020 Jul 11;396(10244):129-142. **[Crossref]**
2. Grysiewicz RA, Thomas K, Pandey DK. Epidemiology of ischemic and hemorrhagic stroke: incidence, prevalence, mortality, and risk factors. *Neurol Clin*. 2008 Nov;26(4):871-895, vii. **[Crossref]**
3. Qureshi AI, Tuhrim S, Broderick JP, Batjer HH, Hondo H, Hanley DF. Spontaneous intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med*. 2001 May 10;344(19):1450-1460. **[Crossref]**
4. Roy-O'Reilly M, McCullough LD. Age and Sex Are Critical Factors in Ischemic Stroke Pathology. *Endocrinology*. 2018 Aug 1;159(8):3120-3131. **[Crossref]**
5. Boehme AK, Esenwa C, Elkind MS. Stroke Risk Factors, Genetics, and Prevention. *Circ Res*. 2017 Feb 3;120(3):472-495. **[Crossref]**
6. Camargo EC, Feske SK, Singhal AB. Stroke in Pregnancy: An Update. *Neurol Clin*. 2019 Feb;37(1):131-148. **[Crossref]**
7. Carpenter AM, Singh IP, Gandhi CD, Prestigiacomo CJ. Genetic risk factors for spontaneous intracerebral haemorrhage. *Nat Rev Neurol*. 2016 Jan;12(1):40-49. **[Crossref]**
8. White H, Boden-Albala B, Wang C, Elkind MS, Rundek T, Wright CB, et al. Ischemic stroke subtype incidence among whites, blacks, and Hispanics: the Northern Manhattan Study. *Circulation*. 2005 Mar 15;111(10):1327-1331. **[Crossref]**
9. Bencivenga L, Komici K, Nocella P, Grieco FV, Spezzano A, Puzone B, et al. Atrial fibrillation in the elderly: a risk factor beyond stroke. *Ageing Res Rev*. 2020 Aug;61:101092. **[Crossref]**
10. Kamel H, Okin PM, Elkind MS, Iadecola C. Atrial Fibrillation and Mechanisms of Stroke: Time for a New Model. *Stroke*. 2016 Mar;47(3):895-900. **[Crossref]**
11. Jame S, Barnes G. Stroke and thromboembolism prevention in atrial fibrillation. *Heart*. 2020 Jan;106(1):10-17. **[Crossref]**
12. Seiffge DJ, Werring DJ, Paciaroni M, Dawson J, Warach S, Milling TJ, et al. Timing of anticoagulation after recent ischaemic stroke in pa-

tients with atrial fibrillation. *Lancet Neurol.* 2019 Jan;18(1):117-126. **[Crossref]**
13. Appleton JP, Sprigg N, Bath PM. Blood pressure management in acute stroke. *Stroke Vasc Neurol.* 2016 Jun 24;1(2):72-82. **[Crossref]**
14. Sarikaya H, Ferro J, Arnold M. Stroke prevention--medical and lifestyle measures. *Eur Neurol.* 2015;73(3-4):150-157. **[Crossref]**
15. Brooks DC, Schindler JL. Management of Hyperlipidemia After Stroke. Curr Treat Options *Cardiovasc Med.* 2019 Dec 16;21(12):93. **[Crossref]**
16. Zhang X, Patel A, Horibe H, Wu Z, Barzi F, Rodgers A, et al. Cholesterol, coronary heart disease, and stroke in the Asia Pacific region. *Int J Epidemiol.* 2003 Aug;32(4):563-572. **[Crossref]**
17. Hackam DG, Hegele RA. Cholesterol Lowering and Prevention of Stroke. *Stroke.* 2019 Feb;50(2):537-541. **[Crossref]**
18. Li Z, Zhang J, Luo Y. Impact of triglyceride playing on stroke severity correlated to bilirubin. *Medicine (Baltimore).* 2020 Sep 4;99(36):e21792. **[Crossref]**
19. Kalani R, Krishnamoorthy S, Deepa D, Gopala S, Prabhakaran D, Tirschwell D, et al. Apolipoproteins B and A1 in Ischemic Stroke Subtypes. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2020 Apr;29(4):104670. **[Crossref]**
20. Li MM, Lin YY, Huang YH, Zhuo ST, Yang ML, Lin HS,et al. Association of Apolipoprotein A1, B with Stenosis of Intracranial and Extracranial Arteries in Patients with Cerebral Infarction. *Clin Lab.* 2015;61(11):1727-35. **[Crossref]**
21. Chen R, Ovbiagele B, Feng W. Diabetes and Stroke: Epidemiology, Pathophysiology, Pharmaceuticals and Outcomes. *Am J Med Sci.* 2016 Apr;351(4):380-6. **[Crossref]**
22. Quiñones-Ossa GA, Lobo C, Garcia-Ballestas E, Florez WA, Moscote-Salazar LR, Agrawal A. Obesity and Stroke: Does the Paradox Apply for Stroke? *Neurointervention.* 2021 Mar;16(1):9-19. **[Crossref]**
23. Yawoot N, Govitrapong P, Tocharus C, Tocharus J. Ischemic stroke, obesity, and the anti-inflammatory role of melatonin. *Biofactors.* 2021 Jan;47(1):41-58. **[Crossref]**
24. Pan B, Jin X, Jun L, Qiu S, Zheng Q, Pan M. The relationship between smoking and stroke: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2019 Mar;98(12):e14872. **[Crossref]**
25. Markidan J, Cole JW, Cronin CA, Merino JG, Phipps MS, Wozniak MA,et al. Smoking and Risk of Ischemic Stroke in Young Men. *Stroke.* 2018 May;49(5):1276-1278. **[Crossref]**
26. Shah RS, Cole JW. Smoking and stroke: the more you smoke the more you stroke. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2010 Jul;8(7):917-32. **[Crossref]**
27. Hou L, Han W, Jiang J, Liu B, Wu Y, Zou X,et al. Passive smoking and stroke in men and women: a national population-based case-control study in China. *Sci Rep.* 2017 Mar 31;7:45542. **[Crossref]**
28. Zhang C, Qin YY, Chen Q, Jiang H, Chen XZ, Xu CL,et al. Alcohol intake and risk of stroke: a dose-response meta-analysis of prospective studies. *Int J Cardiol.* 2014 Jul 1;174(3):669-677. **[Crossref]**
29. Larsson SC, Wallin A, Wolk A, Markus HS. Differing association of alcohol consumption with different stroke types: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med.* 2016 Nov 24;14(1):178. **[Crossref]**
30. Duan Y, Wang A, Wang Y, Wang X, Chen S, Zhao Q, et al. Cumulative alcohol consumption and stroke risk in men. J Neurol. 2019 Sep;266(9):2112-2119. **[Crossref]**
31. Larsson SC, Drca N, Wolk A. Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation: a prospective study and dose-response meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2014 Jul 22;64(3):281-289. **[Crossref]**
32. Saulle R, Lia L, De Giusti M, La Torre G. A systematic overview of the scientific literature on the association between Mediterranean Diet and the Stroke prevention. *Clin Ter.* 2019 Sep-Oct;170(5):e396-e408.
33. Spence JD. Nutrition and Risk of Stroke. *Nutrients.* 2019 Mar 17;11(3):647. **[Crossref]**
34. Guzik A, Bushnell C. Stroke Epidemiology and Risk Factor Management. *Continuum* (Minneap Minn). 2017 Feb;23(1, Cerebrovascular Disease):15-39. **[Crossref]**
35. Prior PL, Suskin N. Exercise for stroke prevention. *Stroke Vasc Neurol.* 2018 Jun 26;3(2):59-68. **[Crossref]**
36. Lee CD, Folsom AR, Blair SN. Physical activity and stroke risk: a meta-analysis. *Stroke.* 2003 Oct;34(10):2475-2481. **[Crossref]**
37. Green D. Thrombophilia and stroke. *Top Stroke Rehabil.* 2003 Fall;10(3):21-33. **[Crossref]**
38. McDermott M, Brown DL. Sleep apnea and stroke. *Curr Opin Neurol.* 2020 Feb;33(1):4-9. **[Crossref]**
39. Koo DL, Nam H, Thomas RJ, Yun CH. Sleep Disturbances as a Risk Factor for Stroke. *J Stroke.* 2018 Jan;20(1):12-32. **[Crossref]**
40. Lin HJ, Yeh JH, Hsieh MT, Hsu CY. Continuous positive airway pressure with good adherence can reduce risk of stroke in patients with moderate to severe obstructive sleep apnea: An updated systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev.* 2020 Dec;54:101354. **[Crossref]**
41. Hakimi R, Garg A. Imaging of Hemorrhagic Stroke. *Continuum* (Minneap Minn). 2016 Oct;22(5, Neuroimaging):1424-1450. **[Crossref]**
42. Purrucker JC, Steiner T. Management of acute stroke in patients on oral anticoagulants. *Curr Opin Neurol.* 2017 Feb;30(1):1-7. **[Crossref]**
43. Kuhn J, Sharman T. *Cerebral Amyloid Angiopathy.* 2021 Sep 13. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-.
44. DeSimone CV, Graff-Radford J, El-Harasis MA, Rabinstein AA, Asirvatham SJ, Holmes DR Jr. Cerebral Amyloid Angiopathy: Diagnosis, Clinical Implications, and Management Strategies in Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2017 Aug 29;70(9):1173-1182. **[Crossref]**
45. Ghoshal S, Freedman BI. Mechanisms of Stroke in Patients with Chronic Kidney Disease. *Am J Nephrol.* 2019;50(4):229-239. **[Crossref]**
46. Pan A, Sun Q, Okereke OI, Rexrode KM, Hu FB. Depression and risk of stroke morbidity and mortality: a meta-analysis and systematic review. *JAMA.* 2011 Sep 21;306(11):1241-9. **[Crossref]**
47. Pérez-Piñar M, Ayerbe L, González E, Mathur R, Foguet-Boreu Q, Ayis S. Anxiety disorders and risk of stroke: A systematic review and meta-analysis. *Eur Psychiatry.* 2017 Mar;41:102-108. **[Crossref]**

BÖLÜM 1.3
İSKEMİK BEYİN DAMAR HASTALIKLARI: ETİYOPATOGENEZ VE TEDAVİ

Esra KOÇHAN KIZILKILIÇ
Fatma Birsen İNCE

DOI: 10.5152/5813

İskemik Beyin Damar Hastalıkları: Etiyopatogenez ve Tedavi

Ischemic Cerebrovascular Diseases: Etiopathogenesis and Treatment

BÖLÜM HAKKINDA

Serebrovasküler hastalıklar ciddi mortalite ve morbiditeye yol açan hastalıklardan biridir. Bu nedenle hastalığın önlenmesi ve tedavisi, çok önemlidir. TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) sınıflandırmasına göre iskemik inmenin büyük arter aterosklerozu, kardiyoembolik inme, küçük damar hastalığı (laküner inmeler), belirlenmiş başka bir nedene bağlı inmeler, nedeni belirlenemeyen inmeler şeklinde beş alt tipi belirlenir. Bu bölümde iskemik inme türlerinin risk faktörleri, tanı kriterleri ve tedavilerinden ayrıntılı olarak bahsedilecektir.

Anahtar kelimeler: Serebrovasküler hastalık, inme, tedavi, tanı kriterleri

ABOUT the CHAPTER

Cerebrovascular diseases are one of the diseases that cause serious mortality and morbidity. Therefore, prevention and treatment of the disease are very important. According to the TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) classification, five subtypes of ischemic stroke are determined as large artery atherosclerosis, cardioembolic stroke, small vessel disease (lacunar strokes), strokes due to another specified cause, and strokes of unknown cause. In this section, risk factors, diagnostic criteria and treatments of ischemic stroke types will be discussed in detail.

Keywords: Cerebrovascular disease, stroke, treatment, diagnostic criteria

İskemik inmede sekonder korumaya yönelik tedavi seçenekleri; hipertansiyon, diyabet, hiperkolesterolemi, obezite, sigara, alkol, fiziksel inaktivite gibi değiştirilebilir risk faktörlerine yönelik tedaviler ile inme etiyolojisine uygun antiagregan tedaviler (aspirin, dipridamol, tiklopidin, klopidogrel, tikagrelor gibi) ve antikoagülan tedaviler (varfarin, dabigatran, rivaroksaban, apiksaban veya heparin gibi) ve damara yönelik tedaviler (karotis endarterektomisi ve karotis anjioplasti/stent) olarak sıralanabilir.[1]

İskemi inme sonrası %3-4 hastada özellikle ilk 12 ay içinde inme rekürrensi (iskemik inme ya da geçici iskemik atak) görülmektedir. Minör iskemik inme ve geçici iskemik atak (GİA) sonrası ilk 90 gün içinde inme rekürrensi %3-15 civarındadır.[2] Tekrarlayan inmelerde mortalite daha yüksektir

TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) sınıflandırması etyopatogeneze göre uygun tedaviyi uygulamaya yönelik bir sınıflandırmadır.[3] Bu sınıflamaya göre beş iskemik inme alt tipi belirlenir; 1- Büyük arter aterosklerozu, 2- Kardiyoembolik inme, 3- Küçük damar hastalığı (laküner inmeler), 4- Belirlenmiş başka bir nedene bağlı inmeler, 5- Nedeni belirlenemeyen inmeler. Trombüs yapısı, tutulan damarın ve infarktın özellikleri göz önüne alınarak, genel olarak kardiyoembolik olmayan inmelerde yani, büyük damar aterosklerozunda, küçük damar hastalığında ve etyoloji belirlenemeyen inmelerde, proflaktik tedavide antiagregan ilaçlar, kardiyoembolik inmelerde ise antikoagülan ilaçlar kullanılır. Bütün hastalarda etyolojiye yönelik tetkikler ayrıntılı olarak yapıldıktan sonra uzun süreli koruyucu tedaviler planlanır. Başka bir nedene bağlı inmelerde (vaskülitler, diseksiyonlar, hematolojik hastalıklar, maligniteler gibi hastalıklarda) ise altta yatan nedene yönelik tedaviler esastır.

CC BY 4.0: Telif hakkı yazarlardadır. Bu kitabın içeriği Creative Commons Atıf 4.0 Uluslararası lisans altında lisanslanmıştır.

Esra Koçhan Kızılkılıç[1]
Fatma Birsen İnce[2]

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye
[2]Emekli Öğretim Üyesi; Acıbadem Maslak Hastanesi, Nöroloji Bölümü, İstanbul, Türkiye; İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
E-posta: dr.kochanesra@gmail.com
binceb@istanbul.edu.tr

Bu bölümü alıntıla / Cite this chapter as:
Koçhan Kızılkılıç E, Birsen İnce F. İskemik beyin damar hastalıkları: Etiyopatogenez ve tedavi. Siva A, Kızıltan M, Yeni SN, Karaali Savrun F, ed. *Nöroloji Ders Kitabı II: Sinir Sistemi Hastalıkları ve Tedavi* içinde. İstanbul: İÜC Üniversite Yayınevi; 2024: 13-30. Cilt II.

İskemik inme hastalarında herhangi bir kontrendikasyon yok ise mümkün olan en erken zamanda aspirin (ASA) başlanması önerilmektedir. İlk 48 saat içerisinde ASA başlanan hastalarda yapılan çalışmada ve 6 aylık takip sonucunda ASA tedavisi alanlarda mortalite ve morbiditede belirgin azalma gözlenmiş olup, hemorajide artış gözlense de sağladığı yarar yanında daha düşük oranda olduğu ortaya konmuştur. [4]

Sekonder koruma kılavuzlarında, kardiyoembolik olmayan iskemik inme veya GİA hastalarında, kanama riskini en aza indirirken, tekrarlayan iskemik inme ve diğer kardiyovasküler olay riskini azaltmak için oral antikoagülasyon yerine antiplatelet tedavi önerilir.[5] İlk 48 saat içerisinde ASA başlanan (160mg/gün) ve 1 ay devam ettirilen hastalar ile plasebo karşılaştırması yapan CAST (Chinese Acute Stroke Trial) çalışmasında sonuçlar ASA lehine çıkmıştır. Bu çalışma sonuçlarına göre ASA verilen grupta plaseboya göre inme tekrarında, mortalitede azalma ile hafif hemoraji artışı saptanmıştır. Antikoagülan ilaçlar ile yapılan çalışmalara bakıldığında iskemik inmede akut dönemde antikoagülan kullanımı hemorajiye yol açma nedeniyle riskli bulunmaktadır. Akut iskemik inmede henüz etiyoloji belirlenmemiş iken antiagregan yerine antikoagülan tedavi başlanması veya antiagregan ve antikoagülan birlikte kullanımı önerilmemektedir. Bu konuda yapılan çalışma sonuçları birbirine benzer şekilde erken dönmede ASA kullanımı ile inme rekürrensinde, mortalitede ve morbiditede azalma görüldüğü ve 6 aylık takip sonucunda bu iyilik halinin devam ettiği tespit edilmiştir. Tek başına antikoagülan kullanımı (subkutan düşük molekül ağırlıklı heparin) 6 aylık takipte sonucu değiştirmez ve hemoraji riskini arttırır. ASA ve heparinin birlikte kullanımı ile ilgili olarak veriler ise yetersizdir.[6, 7]

Güncel çalışmalar, akut dönemde, inme tekrarlama riskinin en yüksek olduğu dönemde, minör inme (NIHSS<3) hastalarında dual (ikili) antiagregan tedavi ile inme rekürrensinde daha belirgin azalma elde edildiğini göstermiştir. Dual tedavide en çok tercih edilen iki ajan asetil salisilik asit ve klopidogrel kombinasyonu şeklindedir.[8]

Kardiyoembolik olmayan minör inme (NIHSS skoru ≤3) iskemik inme veya yüksek riskli GİA (ABCD2 skoru ≥4) olan hastalar için aspirin artı klopidogrel tedavisinin erken dönemde (ideal olarak semptom başlangıcından sonraki 12-24 saat içinde) başlanması ve 21 ila 90 gün boyunca devam etmesi önerilmektedir.5 Kardiyoembolik olmayan iskemik inme veya GİA hastalarında, >90 gün boyunca sürekli DAPT (aspirin artı klopidogrel) kullanımı veya üçlü antiplatelet tedavisinin kullanımı aşırı kanama riski ile ilişkilidir.[5]

Akut dönemde uygulanan diğer tedaviler bölüm sonunda anlatılacaktır. Antiagregan ilaçların etki mekanizmaları aşağıda kısaca anlatılmıştır. Antiagregan tedavi uygulanan hastalarda herhangi bir ciddi vasküler olay 1/4 oranında, fatal olmayan MI 1/3 oranında, fatal olmayan inme 1/4 oranında, vasküler ölüm ise 1/6 oranında azalır. Bu oranlar çok yüksek değil ancak önemlidir ve beraberinde risk faktörlerinin kontrol altına alınması ile inme tekrarlama riskinde çok yüksek oranda azalma sağlanabileceği bilinmelidir. Günümüzde en yaygın olarak kullanılan ve ikili tedavi çalışmaları devam eden antiagregan ilaçlar aşağıda anlatılmıştır.

Kardiyoembolik Olmayan İnmelerde Kullanılan Antiagregan İlaçlar

Asetil salisilik asit (ASA)

ASA, trombosit aktivasyonunun bir inhibitörüdür. ASA, siklooksijenaz-1 (COX-1) ve 2 enzimi geri dönüşümsüz olarak inhibe eder. Bu, tromboksan A2 oluşumunun inhibisyonuna yol açar ve trombositin COX-1/tromboksan A2 yolu yoluyla aktive olma yeteneğinin azalmasına neden olur. En sık yan etkisi kanama ve gastrointestinal etkisidir. Aspirin ile etkileşime giren ve hastanın kanama riskini artıran ilaçlar arasında nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar, P2Y12 inhibitörleri, varfarin, seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI'lar) ve serotonin norepinefrin geri alım inhibitörleri (SNRI'ler) yer alır. ASA antiagregan ilaçlar içinde en çok kullanılandır. Gastrik sorunları olmayan hastalarda kullanımı yaygındır. Genellikle günde 100-300 mg dozlarında kullanılır. ASA'ya rağmen inme geçiren hastalarda veya ASA kullanamayan hastalarda diğer ilaçlara geçilebilir.

P2Y12 İnhibitörleri

Klopidogrel

Klopidogrel, trombosit aktivasyonunun geri dönüşümsüz bir inhibitörüdür. Klopidogrel bir ön ilaçtır, bu nedenle aktif hale gelmesi için karaciğerde CYP450 sistemi tarafından metabolize edilmesi gerekir. Bu metabolit, ADP'nin P2Y12 reseptörüne bağlanmasını ve trombosit agregasyonuna yol açan GPIIb/IIIa kompleksinin ADP aracılı aktivasyonunu seçici olarak inhibe eder.

Yükleme dozu 300-600 mg'dır. Yükleme dozundan 24 saat sonra 75 mg idame dozuna geçilir. Yükleme yapılmadan başlanan klopidogrelde 3-7 gün sonra tedavi etkinliği başlar. Klopidogrel, P2Y12 reseptörüne geri dönüşümsüz olarak bağlandığından, etki süresi trombositin ömrüne (5-10 gün) bağlıdır. Trombosit işlevi, tedavinin kesilmesinden yaklaşık 5 gün sonra başlangıç düzeyine dönecektir. Majör kanama riski yüksek elektif cerrahi geçirecek hastalarda trombosit fonksiyonunun düzelmesini sağlamak için ameliyattan 5 gün önce klopidogrel kesilmelidir. Kanama ilaca bağlı en sık görülen yan etkidir. Klopidogreli aktif forma dönüştüren CYP450 sistemine bağımlılığı nedeniyle, ilaç etkileşimleri önemlidir.

Tikagrelor

Klopidogrelden farklı olarak, tikagrelor trombosit aktivasyonunun geri dönüşümlü bir inhibitörüdür. Trombosit aktivasyonunu önlemek için P2Y12 ADP reseptörü ile geri dönüşümlü olarak etkileşime girer. Tikagrelor, klopidogrel gibi bir ön ilaç değildir, ancak metabolize edilmek ve vücuttan atılmak için CYP450 enzim sistemini kullanır. 180 mg olan tikagrelorun yükleme dozu, uygulamadan 2 saat sonra trombosit fonksiyonunu inhibe eder. İdame dozu günde iki kez 90 mg'dır ve yükleme dozundan 12 saat sonra başlanmalıdır. Yükleme dozu olmadan 3-5 gün sonra tedavi etkinliği başlar. Kanama ve dispne en sık yan etkisidir. Tikagrelor ASA ile paradoksal etki gösterebilir ve ASA tikagrelor etkisini azaltabilir. Tikagrelor daha çok akut koroner sendromda kullanılmıştır, inme hastalarında henüz yeterince çalışma mevcut değildir. Tikagrelorun intrakranial kanama öyküsü olan hastalarda kullanımı risklidir.

SOCRATES (Acute Stroke Or Transient Ischemic Attack Treated with Aspirin or Ticagrelor and Patient Outcomes) çalışmasında tikagrelor, yüksek riskli GİA (ABCD2>4) ve minör inme (NIHSS<5) hastalarında, ilk 24 s içinde tikagrelor (180 mg yükleme,90 mgX2 idame) ve ASA (300 mg yükleme,100 mg idame) tedavisi ile karşılaştırılmıştır. İlk 90 günde iskemik inme, MI, vasküler ölüm farklı-

lığı açısından ASA ve tikagrelor farklı bulunmamıştır. Minör inmede akut dönemde ASA yerine tikagrelor önerilmemektedir.[9]

Tikagrelor ile yapılan kombine tedavi çalışmasında NIHSS<5 olan minör inmeli hastalarda ilk 30 gün içinde ölüm oranı ASA ve tikagrelor birlikte alanlarda tek başına ASA alanlara göre daha düşüktür. Ancak sakatlık oranları açısından iki grup arasında fark gözlenmez iken tikagrelor ile ciddi kanama daha sık bulunmuştur.10 Tikagrelor ile hem ASA ile kombine hem de klopidogrel ile karşılaştırmalı çalışmalar devam etmektedir.

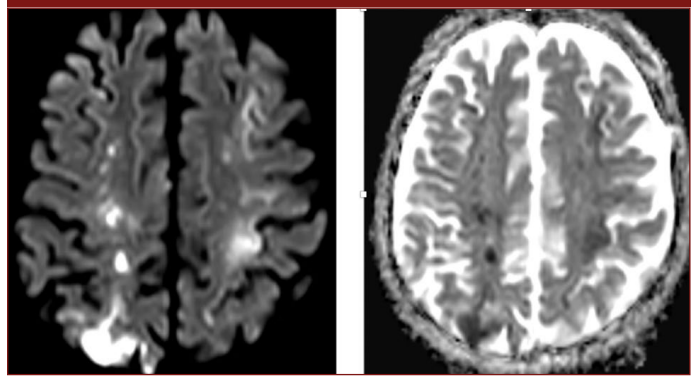
Tek başına aspirin ile karşılaştırıldığında, yüksek riskli geçici iskemik atak veya hafif-orta iskemik inmeden sonraki 24 saat içinde kısa süreli dual antiplatelet tedavi, daha yüksek majör kanama riskine karşılık, inme tekrarlama riskini azaltır. [11] İkili ve tekli antiagregan tedavilerin etkisini karşılaştırmak amacıyla sadece akut dönem hastalarını içeren FASTER (Fast Assessment of Stroke and Transient ischaemic attack to prevent Early Recurrence) çalışmasında ilk 24 saat içinde minör inme veya GİA ile gelen 392 hastada yapılan çalışmada klopidogrel (300 mg yükleme ve 75 mg ile idame) ve ASA 81 mg alan hastalar, tek başına ASA 81 mg (ilk kez ASA alıyorsa 162 mg ASA ile yükleme yapılarak) alan hastalarla karşılaştırılmıştır. Çalışmada tedavi süresi 90 gündür. İkili tedavinin yüksek riskli hastalarda inme tekrarını belirgin olarak önleyeceği ve hemoraji riskinin bu yararı azaltmayacağı belirtilmiştir.[12]

CHANCE (Clopidogrel in High-Risk Patients with Acute Nondisabling Cerebrovascular Events) çalışmasında da ASA +klopidpgrel ile ASA tedavisi karşılaştırılmış ve kombine tedavi grubunda iskemik inme daha az görülürken, hemoraji riski her iki grupta eşit bulunmuştur. 13 POINT (Platelet Oriented Inhibition in New TIA and Minor Ischemic Stroke) çalışması da CHANCE çalışmasına benzer şekilde minör inme (NIHSS<3) ve yüksek riskli GİA'larda (ABCD skoru>4) ikili tedavinin yararını araştırmak üzere yapılan bir çalışmadır. Bu çalışmada klopidogrel (ilk gün 600 mg yükleme dozunda, daha sonra günde 75 mg) ile birlikte ASA (günde 50-325 mg) kombinasyonu ile aynı doz aralığında tek başına ASA alan hastalar 90 gün boyunca iskemik inme, hemoraji, ölüm gibi açılardan karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak bu çalışmada minör iskemik inme veya yüksek riskli GİA hastalarında, 90 günlük klopidogrel ve aspirin kombinasyonu alanlarda majör iskemik olay riski daha düşük, ancak 90 günde majör kanama riski tek başına aspirin alanlara göre daha yüksek bulunmuştur. Ancak kombinasyon tedavisinin 21 gün ile sınırlı tutulması durumunda hemoraji riskini çok artırmadan, majör iskemik olayları azaltmanın mümkün olabileceği gösterilmiştir. 2 Minör inme ile başvuran hastalarda, 24 saat içinde başlayan ikili antiplatelet tedavi (aspirin ve klopidogrel) ile 21 günlük tedavi, semptom başlangıcından itibaren 90 güne kadar olan bir süre boyunca erken ikincil inmenin önlenmesi açısından önerilmektedir. [14]

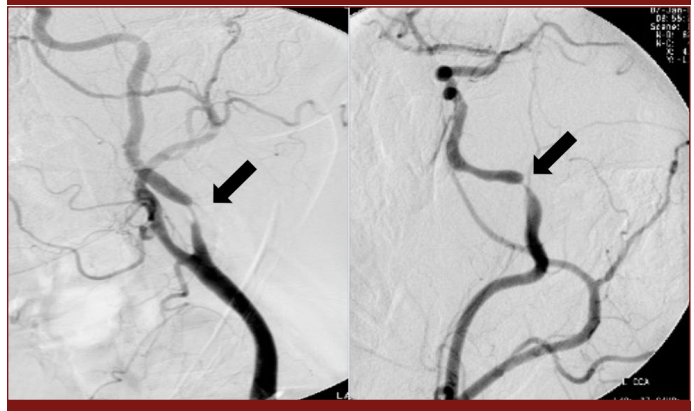
Büyük Damar Aterosklerozu ve Tedavi Önerileri

Büyük arter aterosklerozuna bağlı inmelerde, büyük bir serebral arterde veya kortikal arter dalında, ateroskleroz nedeniyle darlık veya tıkanıklık sonucu klinik ve görüntüleme bulguları olur. BT veya MRG'de kortikal veya serebellar lezyonlar ve çapı 1.5 cm'den büyük olan beyin sapı veya subkortikal hemisferik enfarktların varlığı inmenin aterosklerotik kökenli olduğunu düşündürür. Aynı vasküler bölgede GİA, karotis nabzının zayıf oluşu ya da hiç alınamaması, dinlemekle üfürüm duyulması klinik tanıyı desteklemeye yardımcı olur. Bu tanı için vasküler görüntülemede>%50'den fazla darlık olması ve kardiyoembolik etiyolojinin dışlanması gerekir (şekil 1 ve şekil 2).

Şekil 1. Bilateral internal karotis darlığına sekonder bilateral borderzone iskemileri



Şekil 2. Büyük damar aterosklerozu



A: Ekstrakraniyal ateroskleroz, serebral anjiyografi görüntüsü, internal karotis arterinde kritik darlık

B: İntrakraniyal internal karotis arteri petroz segmentinde kritik darlık

Ekstrakraniyal büyük damar aterosklerozunda, bütün hastalara öncelikle antiagregan tedavi ve risk faktörlerinin kontrolü önerilir. Büyük damar aterosklerozu olan hastalar uzun süreli, ASA, klopidogrel veya ASA ve dipiridamol kombinasyon (ülkemizde kombine preparat bulunmamaktadır) tedavisi önerilir. Yan etki ve hastanın toleransı, bir kontrendikasyon olup olmamasına göre ilaç seçimi yapılır. Büyük damar aterosklerozunda da ikili antiagregan tedavi çalışmaları yapılmıştır. Semptomatik büyük damar aterosklerozu olan hastalarda ASA ve klopidogrel ikili tedavisi ve ASA monoterapisini karşılaştıran retrospektif çalışmanın sonuçlarına göre kombine tedavide ölüm oranı azalsa da inme tekrarı açısından fark gözlenmemiştir. [15] CARESS (Clopidogrel and Aspirin for Reduction of Emboli in Symptomatic Carotid Stenosis) çalışmasında ise semptomatik karotis stenozlarında kombine tedavi alanlarda transkraniyal Doppler ile yapılan ölçümlerde asemptomatik embolilerde düşüş saptanmıştır.[16]

Ekstrakraniyal büyük damar aterosklerozunda, güncel tedavi kılavuzunda yer alan, değişik düzeylerde kanıta dayalı tedavi önerileri aşağıda özetlenmiştir; [5]

1. Son 6 ay içinde GİA veya iskemik inme geçiren ve ipsilateral ileri (%70-99) karotis arter stenozu olan hastalarda, gelecekteki inme riskini azaltmak için karotis endarterektomisi (KEA) önerilir.
2. Karotis arter stentleme (KAS) veya KEA planlanan, iskemik inme veya GİA ve semptomatik ekstrakraniyal karotis stenozu olan hastalarda, cerrahi riskini azaltmak için işlem, periprosedürel inme ve mortalite oranları <%6 olan operatörler tarafından gerçekleştirilmelidir.
3. Karotis arter stenozu ve GİA veya inme olan hastalarda, inme riskini azaltmak için antiplatelet tedavi, lipid düşürücü tedavi ve hipertansiyon tedavisi ile yoğun bir tıbbi tedavi önerilir.
4. Yakın zamanda GİA veya iskemik inme ve ipsilateral orta (%50-69) karotis darlığı olan hastalarda, gelecekteki inme riskini azaltmak için CEA önerilir. (Yaş, cinsiyet ve komorbiditeler gibi hastaya özgü faktörler değerlendirilerek ve perioperatif morbidite ve mortalite riskinin <%6 ise).
5. Karotis revaskülarizasyonunun düşünüldüğü inme veya GİA olan 70 yaş ve üzerindeki hastalarda, periprosedürel inme oranını azaltmak için KAS yerine KEA'nın seçilmesi mantıklıdır.
6. İnmeden sonraki 1 hafta içinde revaskülarizasyon planlanan hastalarda, periprosedürel inme oranını azaltmak için KAS yerine KEA'yı seçmek mantıklıdır.
7. GİA veya fonksiyon kaybı olmayan inmeli hastalarda, revaskülarizasyon endike olduğunda, cerrahiyi geciktirmek yerine işlemin olaydan sonraki 2 hafta içinde yapılması mantıklıdır.
8. Cerrahi riskini artıran anatomik veya tıbbi durumların (radyasyona bağlı stenoz veya CEA sonrası restenoz gibi) mevcut olduğu semptomatik şiddetli darlığı (≥%70) olan hastalarda periprosedürel komplikasyonu azaltmak için KAS'ı seçmek mantıklıdır.
9. Yakın zamanda GİA veya iskemik inme geçirmiş hastalarda ve stenoz derecesi <%50 olduğunda, gelecekteki inme riskini azaltmak için KEA veya KAS ile revaskülarizasyon önerilmez.

Şekil 3'te büyük damar aterosklerozuna örnek olarak kritik karotis darlığı ve stent girişimi sonrası görüntüler sunulmuştur.

Şekil 3. a. Anteroposterior ve, b. lateral görüntülerde ICA başlangıcında kritik darlık, c. Stent sonrası görüntü



İntrakraniyal büyük damar aterosklerozu tedavi önerileri; [5]

İntrakraniyal arter aterosklerozu, yüksek tekrarlayan inme oranıyla dünya çapında yaygın bir inme nedenidir. Darlığın şiddeti, tekrarlayan inme riskinin güçlü bir öngördürücüsüdür ve ≥%70 darlığı olan hastalarda 1 yıllık oranlar %18'e kadar çıkmaktadır. Çalışmalar, bu hastaların çoğunda antitrombotik tedavi ve risk faktörü kontrolünün inmeyi önlemede etkili olduğunu göstermiştir. Spesifik olarak, intrakranial ateroskleroza bağlı iskemik inme hastalarında 90 gün boyunca ASA ve klopidogrel kombinasyonu, mevcut kılavuzlarda yaşam tarzı değişikliği ve risk faktörlerinin sıkı kontrolü ile birlikte önerilmektedir.[5]

1. Bir majör intrakraniyal arterin %50 ila %99 darlığının neden olduğu inme veya GİA hastalarında, tekrarlayan iskemik inme ve vasküler ölüm riskini azaltmak için varfarin yerine aspirin 325 mg/gün önerilir.
2. Bir majör intrakraniyal arterin şiddetli darlığına (%70-%99) bağlı yakın zamanda inme veya GİA (30 gün içinde) geçiren hastalarda, 90 güne kadar aspirine 75 mg/gün klopidogrel eklenmesi, tekrarlayan inme riskini azaltır.
3. Yakın zamanda (24 saat içinde) minör inme veya yüksek riskli GİA ve eşlik eden ipsilateral majör intrakraniyal arterde>%30 stenozu olan hastalarda, tekrarlayan inme riskini daha da azaltmak için 30 güne kadar aspirine günde iki kez 90 mg tikagrelor eklenmesi düşünülebilir.
4. Bir majör intrakraniyal arterin %50 ila %99 darlığına bağlı inme veya GİA hastalarında, aspirin veya klopidogrel'e günde 200 mg silostazol eklenmesinin tekrarlayan inme riskini azalttığı düşünülebilir.
5. Bir majör intrakraniyal arterin %50 ila %99 darlığına bağlı inme veya GİA hastalarında, ikincil inmeyi önlemede tek başına klopidogrel, aspirin ve dipiridamol kombinasyonu, tek başına tikagrelor veya tek başına silostazolün yararlılığı tam olarak belirlenmemiştir.
6. Aspirin ve klopidogrel tedavisi sonrası majör intrakraniyal arterde şiddetli stenozu (%70-99) ve aktif olarak progrese semptomları veya tekrarlayan GİA veya inme olan hastalarda, tek başına anjiyoplastinin veya stent yerleştirmenin faydası bilinmemektedir.
7. Bir majör intrakraniyal arterin şiddetli darlığına (%70-99) bağlı inme veya GİA hastalarında, anjiyoplasti ve stentleme, inme antitrombotik bir ajan kullanımı altında dahi olsa başlangıç tedavisi olarak uygulanmamalıdır.
8. Bir majör intrakraniyal arterin orta derecede darlığına (%50-69) bağlanabilen inme veya GİA hastalarında, anjiyoplasti veya stentleme, tek başına tıbbi tedaviyle karşılaştırıldığında aşırı morbidite ve mortalite ile ilişkilidir.

Küçük Damar Hastalığı ve Tedavi Önerileri

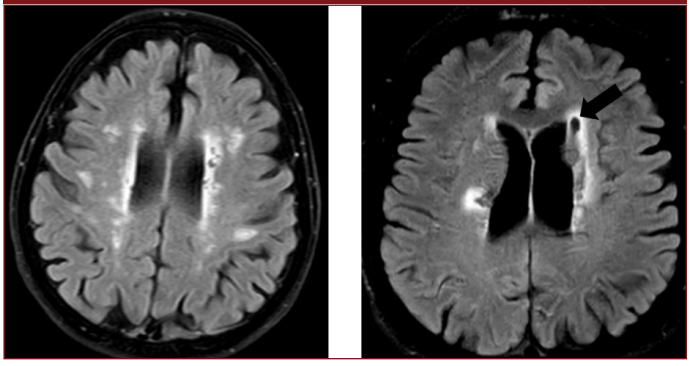
Küçük damar tıkanıklığı; 1,5 cm'den küçük, beyin sapı veya subkortikal hemisferik lezyon olarak adlandırılan laküner enfarktlardır. Hastada klinik laküner sendromlardan birisi olmalıdır ve serebral kortikal disfonksiyon bulunmamalıdır. Ayrıca kardiyoembolik ve büyük damar tıkanıklığı ekarte edilmelidir.

Serebral küçük damar hastalığı (KDH), beyaz cevheri ve gri cevherin derin yapılarını besleyen küçük arterler, kılcal damarlar, arteriyoller ve venüller gibi beyin damar sistemini etkileyen heterojen bir etiyolojiye sahip kronik ve ilerleyici vasküler hastalıktır. KDH tüm vücudu etkileyen dinamik bir hastalıktır. En sık serebrovasküler hastalık ile kendini gösterir. Küçük damar hastalığı iskemik inme ve serebral hemoraji vakalarının %20-30'unu oluşturur. [17] KDH ayrıca inme sonrası kötü sonuçlarla da ilişkilidir. Çünkü

inme sonrası iyileşmede gerekli olan intraserebral bağlantıların çalışmasını bozmaktadır. KDH klinik, radyolojik ve patolojik olarak sınıflandırılabilir. Ayrıca küçük damar hastalığı ve laküner inme, vasküler demansın ve vasküler kognitif bozukluğun önde gelen nedenidir.[5]

Nörogörüntüleme özellikleri beyaz cevher hiperintensiteleri, genişlemiş perivasküler boşluklar, subkortikal enfarktlar, mikro kanamalar ve beyin atrofisidir (şekil 4). Arteriosklerozda, yaşa bağlı KDH'da, tunika medyadaki düz kasların yoğunluğu azalır ve fibro-hiyalin birikintileri arteriyollerin lümenini daraltır. Amiloid ile ilişkili KDH, arteriyol duvarlarında, özellikle parçalanan leptomeningeal ve kortikal duvarlarda amiloidin kademeli olarak birikmesi ve kanın ekstravazasyonu ile ilişkilidir. Amiloid ile ilişkili KDH prevalansı yaşla birlikte artar. Hem serebral mikro kanamalara hem de büyük lober kanamalara neden olabilir. KDH tanısı, nörogörüntüleme bulgularının saptanması ile konur. MRG, KDH tanısında önemli bir rol oynar. Görüntüleme yöntemleri ile serebral atrofi, lökoaraiozis, beyaz cevher hiperintensiteleri ve serebral mikrokanamaları içerir (şekil 4).

Şekil 4. Küçük damar hastalığına bağlı difüz beyaz cevher lezyonları (lökoaraiosis) ve laküner enfarkt (siyah ok)



Laküner inmeler küçük perforan arterlerin tıkanmasından kaynaklanan 1,5 cm ve altındaki inmelerdir. İskemik inmelerin %20 'sini oluştururlar. Laküner inmeler tipik olarak bazal ganglionlar, iç kapsül, talamus, korona radiata, sentrum semiovale ve beyin sapında bulunur. Klinik genelde sessiz olmakla birlikte saf motor inme, saf duyusal inme, karışık sensorimotor inme, ataksik hemiparezi ve dizartri şeklinde klinik verebilir. Büyük damar patolojilerine göre daha az özürlülük ile ilişkilidir. Küçük damar inme sonrası ölüm riski diğer inme tiplerine göre daha düşük olmasına rağmen, 1 yıllık tekrarlama riskinin yılda %4- %11 olduğu tahmin edilmektedir. Diyabet ve hipertansiyon küçük damar hastalığı gelişiminde en önemli risk faktörleridir.

Laküner inmeli hastalarda tedavi çalışmaları henüz belirsizliğini korumaktadır. Altta yatan patolojinin çok farklılıklar göstermesi, kanama riskinin yüksek oluşu tedavi seçimlerini zorlaştırmaktadır. Yapılan kombine tedavi çalışmalarında ise ASA ile birlikte klopidogrel kullanımı tekrarlayıcı inme oranında anlamlı bir azalmaya yol açmamış ve kanama riski ve ölüm oranında anlamlı artış gözlenmiştir. [18] Başka bir çalışmada ise laküner inmeli hastalarda ASA ve klopidogrel kombine tedavisi klinik düzelme daha belirgin olarak gözlenmiştir.[19] Günümüzde küçük damar hastalığında ikili antiagregan tedavi önerilmemektedir. Akut dönemde görülen hastalarda minör inme ve TİA sonrası dual tedavi 21 gün kadar devam edilmesi ve sonrasında tekli antiagregan ile devam önerilirken, majör inmelerde yine kanama riskinde artış nedeniyle ikili antiagregan tedavi önerilmemektedir. Küçük damar hastalığına bağlı iskemik inme hastalarında silostazolün ikincil inmeyi önlemedeki faydası belirsizdir. [5]

Kardiyoembolik İnme ve Tedaviler

Kardiyoembolik inmeler tüm iskemik inmelerin %20-30'unu oluşturur. [20]

Ayrıca kriptojenik inmeler ya da etiyolojisi belirlenemeyen inmeler de iskemik inmelerin %30-40 kadarını oluşturmakta ve bunların da yaklaşık yarısında kardiyoembolik nedenler düşünülmektedir. [21] Kardiyoembolik inmeler intrakranial büyük damar oklüzyonları sonucu geniş iskemi alanları ile diğer iskemi etiyolojilerine göre daha şiddetli ve sakatlayıcı olabilir. Sekonder koruma yöntemleri ile son zamanlarda iskemik inme insidansı azalmakla birlikte kardiyoembolik inmeler artış göstermektedir. Yaşlı nüfusun artış göstermesi ve kardiyoemboli için en önemli risk faktörü olan atriyal fibrilasyonun (AF) yaş ile birlikte artış göstermesi bunun en önemli nedenidir. Oral antikoagülan tedavi, en yaygın kardiyoembolik risk faktörü olan atriyal fibrilasyon (AF) olan hastalarda inmelerin %70 kadarını önleyebilir.

Kardiyoemboliye Yol Açan Hastalıklar

Kardiyoembolizm üç önemli mekanizmadan biriyle oluşabilir: Kanın stazından veya yapısal bir anormallikten dolayı sol atriyal lokal trombüs oluşumu, valvüler debris veya venöz sistemden arteriyel sisteme paradoksal emboli. Kardiyoembolik inme, atriyal fibrilasyon (AF), ventriküler trombüs, yapısal kalp kusurları, aortik ark ateromu, akut miyokard enfarktüsü veya kalp kapak hastalığından kaynaklanabilir. Kardiyoembolizm için yüksek ve orta riskli kaynaklar tablo1'de sunulmuştur.[3]

Tablo 1. Kardiyoembolik inme risk kaynakları[a]

Yüksek riskli kaynaklar	Orta riskli kaynaklar
Mekanik protez kapak	Mitral valv prolapsusu
AF + mitral stenoz	Atriyal septal anevrizma
AF (lone AF hariç)	Atriyal flatter
Atriyal miksoma	Biyoprotez kapak
Enfektif endokardit	Patent foramen ovale
Akinetik sol ventriküler segment	Nonbakteriyal trombotik endokardit
Miyokard enfarktüsü (<4 hafta)	Konjestif kalp yetmezliği
Dilate kardiyomiyopati	Hipokinetik sol ventrikül segmenti
Sol ventrikülde trombüs	Miyokard infarktüsü (> 4 hafta, <6 ay)
Sol atriyum/atriyum apendikside trombüs	Tek başına (lone) AF

[a]Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE 3rd. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. Stroke. 1993 Jan;24(1):35-41 kaynağından uyarlanmıştır.[3]

Atriyal fibrilasyon:

Atriyal fibrilasyon (AF) en sık görülen kardiyak aritmidir ve kardi-

yoembolik inme ile ilişkili en yaygın durumdur. Dünya çapında 33 milyon insan AF tanısına sahiptir. AF prevelansı 55 yaş altında %1 civarında iken, 80 yaş üzerinde %10 gibi yüksek değerlere ulaşmaktadır. AF inme riskini 5 kat arttırmaktadır. [20,22] Atriyal fibrilasyon ayrıca inme şiddeti, tekrarlama ve mortalite için bağımsız bir risk faktörüdür. Bu risk oranı diğer risk faktörlerinin varlığı ile yükselmektedir. AF, atriyumun etkisiz kasılmasına yol açar. Bununla ilişkili olarak sol atriyal genişleme ile sol atriyum ve atriyal apendiks içinde pıhtı oluşumu ve ardından beyne embolizasyona neden olur.

AF gelişimi için önemli risk faktörleri arasında ileri yaş, Avrupa kökenli olmak, hipertansiyon, diyabet, vücut kitle indeksi ve daha uzun boy, hipertiroidizm, aşırı alkol tüketimi ve sol ventrikül hipertrofisinin EKG özellikleri ve sol atriyal genişleme yer alır. [21] Paroksismal ya da kalıcı AF inme riskleri açısından eşdeğerdir.

Framingham Kalp Çalışması, 50 ila 59 yaşları arasındaki kişilerde inmelerinin %1,5'inden AF'nin sorumlu olduğunu, ancak 80 ila 89 yaşları arasındaki hastaların yaklaşık %23,5 'ünden sorumlu olduğunu saptamıştır. [23]

AF hastalarına karotis aterosklerozu da eşlik edebilir. Yapılan çalışmalarda AF olan hastalarda karotis stenozu eşlik etmesi durumunda iki kat fazla artmış inme riski (%21,2 ve %12,7) oluşmaktadır.[24]

CHA2DS2-VASc skoru AF'si olan hastalarda tromboemboli riskini belirlemek için kullanılan bir skordur. CHA2DS2-VASc skorunda alınabilecek toplam skor 0-9 aralığında olup, skorun değerlendirmesi şu şekildedir: Konjestif kalp yetmezliği (KKY): 1 puan, hipertansiyon (HT): 1 puan, 75 yaş ve üstü olmak: 2 puan, diabetes mellitus (DM): 1 puan, inme/geçici iskemik atak: 2 puan, vasküler hastalık (geçirilmiş MI, periferik arter hastalığı veya aort plağı): 1 puan, 65- 74 yaş: 1 puan ve kadın cinsiyet: 1 puan. Bu özelliklere göre hastada antikoagülan tedavi endikasyonu belirlenir (tablo 2).[20]

Tablo 2. CHA2DS2VASc skoruna göre inme riski ve tedavi önerisi[a]

CHA_2DS_2VASc Skoru	Düzeltilmiş İnme Oranı (Yıllık %)	Öneri
0	0	
1	1,3	Antiplatelet/antikoagülasyon
2	2,2	Antikoagülasyon
3	3,2	Antikoagülasyon
4	4	Antikoagülasyon
5	6,7	Antikoagülasyon
6	9,8	Antikoagülasyon
7	9,6	Antikoagülasyon
8	6,7	Antikoagülasyon
9	15,2	Antikoagülasyon

[a]O'Carroll CB, Barrett KM. Cardioembolic Stroke. Continuum (Minneap Minn). 2017 Feb;23(1):111-132 kaynağından uyarlanmıştır.[20]

Bir inmenin kardiyoembolik ve AF ile ilişkili olduğu belirlendiğinde, tedavinin temel dayanağı antikoagülasyon ile ikincil korunmadır. Oral antikoagülanlar arasında vitamin K antagonistleri (VKA; varfarin), direkt trombin inhibitörleri (dabigatran) ve faktör Xa inhibitörleri (rivaroxaban, apiksaban ve edoxaban) bulunur. Tedavi kısmında bu ilaçların özellikleri ayrıntılı anlatılacaktır. Burada güncel tedavi kılavuzunda yer alan öneriler, herhangi bir kontrendikasyon olmaması halinde ve değişik kanıt düzeylerinde olmakla birlikte, başlıklar halinde özetlenmiştir; [5]

1. Nonvalvüler AF ve inme veya GİA hastalarında, tekrarlayan inme riskini azaltmak için oral antikoagülasyon (örn. apiksaban, dabigatran, edoksaban, rivaroksaban veya varfarin) önerilir.
2. AF ve inme veya GİA olan hastalarda, AF paterninin paroksismal veya kalıcı olmasına bakılmaksızın tekrarlayan inme riskini azaltmak için oral antikoagülasyon endikedir.
3. Orta ila şiddetli mitral darlığı veya mekanik kalp kapağı olmayan inme veya GİA ve AF hastalarında, tekrarlayan inme riskini azaltmak için varfarin yerine apiksaban, dabigatran, edoksaban veya rivaroksaban önerilir.
4. Atriyal flatter ve inme veya GİA olan hastalarda, tekrarlayan inme riskini azaltmak için AF'dekine benzer antikoagülan tedavi endikedir.
5. AF ve inme veya GİA, orta ila şiddetli mitral darlığı veya mekanik kalp kapağı olmayan ve varfarin ile terapötik bir INR düzeyini koruyamayan hastalarda, dabigatran, rivaroksaban, apiksaban veya edoksaban kullanımı önerilir.
6. AF ortamında hemorajik transformasyon riski yüksek olan inmeli hastalarda, intraserebral kanama riskini azaltmak için oral antikoagülasyonun başlatılmasını 14 günden fazla ertelemek mantıklıdır.
7. Nonvalvüler AF saptanan GİA'lı hastalarda, tekrarlayan inme riskini azaltmak için olaydan hemen sonra antikoagülasyona başlamak mantıklıdır.
8. Ömür boyu antikoagülasyon için kontrendikasyonları olan nonvalvüler AF hastalarında sol atriyal apendiksin perkütan olarak kapatılması makul olabilir.
9. AF durumunda hemorajik transformasyon açısından düşük risk altında olan inmeli hastalarda, tekrarlayan inme riskini azaltmak için olaydan 2 ila 14 gün sonra antikoagülasyona başlamak uygun olabilir.
10. Son dönem böbrek hastalığı olan veya diyalize giren AF ve inme veya GİA hastalarında, tekrarlayan inme olasılığını azaltmak için antikoagülasyon için varfarin veya apiksaban (gerekirse doz ayarlı) kullanmak mantıklı olabilir.

- Sistolik kalp yetmezliği ve ve sol ventrikül trombüsü

Kalp yetmezliği dünya çapında yaklaşık 26 milyon insanı etkilemektedir. Staz, hiperkoagübilite, eşlik edebilen AF ile kardiyak trombüs oluşumu ile birlikte iskemik inme riskini en az 3 kat arttırmaktadır. Kalp yetmezliği hastalarında antiagregan ve antikoagülan tedavi seçimi net olarak belirlenmemiştir. LV trombüsü yokluğunda, kardiyomiyopatili hastalarda inmenin ikincil önlenmesi için antiagregan ya da antikoagülan mı kullanılacağına dair karar belirsizdir. WARCEF (The Warfarin versus Aspirin in Reduced Cardiac Ejection Fraction) çalışmasında sinüs ritmi ve kalp yetmezliği olan (EF: %35) 2.305 hasta alınmış ve varfarin ve 325 mg aspirin kıyaslanmıştır. Bu hastalar arasında, varfarin tedavisi ile aspirin tedavisi arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Varfarin ile azalan iskemik inme riski, artan majör kanama riski ile dengelenmiştir. [25]

Sol atriyal veya LV trombüsü durumunda ise iskemik inmeli hasta-

larda en az 3 ay süreyle antikoagülasyon önerilmektedir. Son kılavuz önerileri aşağıda özetlenmiştir; [5]

1. İnme veya GİA ve LV trombüsü olan hastalarda, tekrarlayan inme riskini azaltmak için en az 3 ay süreyle terapötik varfarin ile antikoagülasyon önerilir.
2. Akut MI ortamında gelişen inme veya GİA olan hastalarda, LV trombüsü varlığını değerlendirmek için ileri kardiyak görüntüleme (örneğin, kontrastlı ekokardiyogram veya kardiyak MRG) önerilir.
3. İnme veya GİA ve yeni LV trombüsü olan hastalarda (<3 ay), tekrarlayan inme riskini azaltmak için YOAK ile antikoagülasyonun güvenliği belirsizdir.
4. Düşük ejeksiyon fraksiyonu (EF; <%50) olan ancak LV trombüsü kanıtı olmayan akut anterior MI saptanan inme veya GİA hastalarında, tekrarlayan kardiyoemboli riskini azaltmak için en az 3 ay süreyle ampirik antikoagülasyon düşünülebilir.

- Miyokard infarktüsü

MI geçiren hastalarda özellikle ilk 4 hafta içerisinde inme geçirme riski yüksektir. Bu zaman zarfında risk %2,5 olup zaman içerisinde bu risk azalmaktadır. [26]

Neden olarak MI nedenli ventrikül diskinezine bağlı gelişen trombüs olarak düşünülmektedir. Ayrıca MI tedavisindeki perkütan koroner girişimsel işlemler de %0,1 oranında inmeye yol açabilir.[26]

Son zamanlarda MI akut perfüzyon tedavisi ve antirombotik ajanlar ile tedavisi nedeni ile inme riskinde azalma görülmektedir.

Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu <%40 ve anteroapikal duvar hareketi anormallikleri ile ilişkili anterior MI'lı hastalar, ventriküler kavitede kan stazı ve ilişkili inflamasyonla birlikte endokardiyal hasar nedeniyle sol ventrikül mural trombüs geliştirme riski altındadır. Mural trombüs insidansının anterior MI'lı hastalarda yaklaşık %15 ve anterior STEMI'li ve LV ejeksiyon fraksiyonu <%40 olanlarda ise %27 civarındadır.

Ekokardiyografi veya başka bir görüntüleme yöntemi ile tanımlanan sol ventrikül mural trombüs oluşumu ile komplike akut MI durumunda, iskemik inme veya GİA olan hastalarda 3 ay süreyle varfarin tedavisi (hedef INR: 2.0–3.0) ile tedavi önerilir. İskemik inme veya GİA'lı hastalarda, gösterilebilir LV mural trombüs oluşumu olmayan, ancak ekokardiyografi veya diğer yöntemler ile tanımlanan anterior apikal akinezi veya diskinezi olan akut anterior STEMI durumunda 3 ay süreyle VKA tedavisi düşünülebilir.

Sol ventrikül mural trombüs oluşumu veya sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu <%40 olan anterior veya apikal duvar hareketi anormallikleri ile komplike akut MI ortamında iskemik inme veya GİA olan ve VKA tedavisine tolerans göstermeyen hastalarda, tedavi 3 ay süreyle DMAH, dabigatran, rivaroksaban veya apiksaban ile olarak düşünülebilir.[27]

- Protez metal kapak ve biyoprotez kapak hastalığı

Protez mekanik kapağı olan hastalar tromboemboli açısından yüksek risk altındadır ve ömür boyu antikoagülasyon ile tedavi edilmelidir. Varfarin ile antikoagülasyon, kapak trombozuna ve tromboembolik olaylara karşı koruyucudur. Mitral mekanik kapakta, aort metal kapağına göre tromboemboli riski daha yüksektir ve bu nedenle daha yüksek bir hedef INR önerilir. Mekanik aort kapağı olan ve tromboembolizm için başka risk faktörü olmayan hastalarda önerilen hedef INR 2.5'tir. Mekanik mitral kapak replasmanı olan hastalarda ya da tromboembolizm için başka risk faktörleri olan mekanik aort kapak replasmanı olan hastalarda hedef INR 3,0 olarak önerilir.

Mekanik kapak protezi olan tüm hastalara, majör emboli ve inme riskini azalttığı için antikoagülasyona ek olarak günlük 75-100mg aspirin tedavisi önerilmektedir. YOAK'lar güvenlik ve etkinlikleri hakkında veri bulunmadığından mekanik protez kapağı olan hastalarda önerilmemektedir.

Biyoprotez kapak hastalığında ise tromboemboli riski düşük olduğundan sadece antiagregan tedavi önerilmektedir. Biyoprotez mitral kapakta emboli riski daha yüksek olduğundan operasyon sonrası ilk üç ay hedef INR: 2,5 olacak şekilde varfarin tedavisi önerilmektedir. Biyoprotez kapaklar, mekanik kapaklara göre daha düşük inme riskine sahiptir. İnme riski zamanla azalmış olsa da tromboembolik komplikasyonlar önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olmaya devam etmektedir.[20]

Güncel kılavuz önerileri aşağıda özetlenmiştir;[5]

1. İskemik inme veya GİA ve valvuler AF'si (orta ila şiddetli mitral darlığı veya herhangi bir mekanik kalp kapağı) olan hastalarda, tekrarlayan inme veya GİA riskini azaltmak için varfarin önerilir.
2. Orta ile şiddetli mitral darlığı veya herhangi bir mekanik kalp kapağı olmayan AF hastalarında YOAK önerilir.
3. Mekanik mitral ya da aort kapağı olan hastalarda, sinüs ritmi olan hastalarda varfarin önerilir.
4. Biyoprotez aort ya da mitral kapağı olan, sinüs ritmi olan hastalarda aspirin önerilir.
5. Mekanik mitral kapağı olan ve iskemik inme veya GİA öyküsü olan hastalarda, INR hedefi 3.0 (aralık, 2.5–3.5) olan varfarine ek olarak aspirin (75–100 mg/gün) önerilir.
6. İskemik inme veya GİA ve romatizmal olmayan mitral kapak hastalığı (örneğin, mitral anüler kalsifikasyon veya mitral kapak prolapsusu) olan ve AF veya başka bir antikoagülasyon endikasyonu olmayan hastalarda, tekrarlayan inme veya GİA riskini azaltmak için antitrombosit tedavi önerilir.
7. Biyoprotez aort veya mitral kapağı olan, iskemik inme veya GİA öyküsü olan ve kapak yerleştirildikten sonra 3 ila 6 aydan daha uzun süre antikoagülasyon tedavisi için başka endikasyonu olmayan hastalarda, tekrarlayan inme veya GİA riskini azaltmak için tercihen uzun süreli aspirin tedavisi önerilir.
8. İskemik inme veya GİA ve mekanik aort kapağı olan hastalarda, varfarin ile antikoagülasyon veya aspirin (75–100 mg/gün) eklenmesi tromboembolik olay riskini azaltmak için faydalı olabilir.

- Patent foramen ovale

PFO toplumun %25-35'inde görülmektedir ve venöz dolaşımdan arteryal dolaşıma geçişe ve emboliye neden olur. Prevelansı her dekad ile birlikte azalma gösterir.[28]

PFO'ya bağlı olduğu düşünülen inmelerde rekürrens daha nadir görülmektedir. PFO yaygın bir inme risk faktörü olabilse de genç inme hastaları (<50 yaş) dışında güçlü bir faktör olmadığı düşü-

nülmektedir. PFO kaynaklı inmeler genç kişilerde daha sık görülmektedir. Kriptojenik inme tanısı alan hastaların %40-50'sinde PFO saptanır.[21]

Tanıda en kesin tanı yöntemi sağ kalp kateterizasyonudur. Transözofageal ekokardiyografi (TEE), bir PFO teşhisi için iyi bir tanı yöntemidir ve şant boyutunun ölçülmesine ve PFO, atriyal septal defekt ve pulmoner şant arasında ayrım yapılmasına da yardımcı olur. Diğer bir tanı yöntemi olan transkraniyal doppler daha duyarlıdır ancak kardiyak ve pulmoner şantı ayırt edemediğinden özgüllüğü daha düşüktür. Transtorasik ekokardiyografinin (TTE) duyarlılığı %46'dır.

Paradoksal emboli riski skalası RoPE (The Risk of Paradoxical Embolism) PFO'nun inme için nedensel olma olasılığının derecelendirilmesine yardımcı olmak için geliştirilmiştir (tablo 3).[29]

Bu skorlamaya göre en yüksek puan 10'dur. Yüksek bir RoPE skoru, PFO'nun büyük olasılıkla inme mekanizması olduğunu gösterirken, düşük bir puan, PFO'nun nedensel olma olasılığının düşük olduğunu gösterir.

PFO tedavisi belirsizliğini korumaktadır. Antikoagülasyon gerektiren bir durum yok ise PFO'ya bağlı inme geçiren hastalarda antiagregan önerilmektedir. Aspirin veya varfarine randomize edilen hastalarda 2 yıl içinde benzer tekrarlayan inme veya ölüm oranları bulunmuştur.[30]

Uygun hastalarda kapatma tedavileri oldukça başarılı sonuçlar vermektedir, bu konuda çalışmalar devam etmektedir.

Tablo 3. RoPE skoru[a]

Hipertansiyon yok ise	1 puan
Diyabet yok ise	1 puan
İnme ya da GİA öyküsü yok ise	1 puan
Sigara kullanımı yok ise	1 puan
Kortikal enfarkt olmaması	1 puan
Yaş	
18-29 yaş	5 puan
30-39	4 puan
40-49	3 puan
50-59	2 puan
60-69	1 puan
>70	0 puan

[a]Kent DM, Ruthazer R, Weimar C, Mas JL, Serena J, Homma S, Di Angelantonio E, et al. An index to identify stroke-related vs incidental patent foramen ovale in cryptogenic stroke. Neurology. 2013 Aug 13;81(7):619-625 kaynağından uyarlanmıştır.[29]

- Enfektif endokardit

Enfektif endokardit kalbin endokardiyal yüzeyini tutan ve tedaviye rağmen ciddi mortalitesi olan bir enfeksiyondur. Enfektif endorkardit hastalarında iskemik inme riski %40 civarındadır ve yine 1 yıllık mortalitenin %40 civarındadır.[21]

Enfektif endokardit şüphesi olan hastalarda kan kültürü, EKG, TTE ve TEE tetkikleri yapılmalıdır. Kültür sonucuna göre uygun antibiyoterapi ana tedaviyi oluşturmaktadır. TEE, vejetasyonların görülmesinde ve perivalvüler komplikasyonların değerlendirilmesinde TTE'dan daha üstündür. Bu hastalarda antiplatelet veya antikoagülan tedavi emboli riskini azaltmadığı gibi intraserebral kanama riskini de arttırmaktadır. Enfektif endorkarditli hastalarda septik emboli sık görülmekte ve bu hastalardaki iskemik inmelerde hemorajik transformasyonlar sıklıkla gözlenmektedir. Ancak AF ve metal kapak zemininde gelişen enfektif endokarditlerde mevcut antiokoagülan tedavi devamı gerekebilir. Bu durumda net olarak oluşmuş bir kılavuz bilgisi yoktur ve antiagregan ve antikoagülan seçimi konusu tartışmalıdır.

- Aortik ark ateromu

Aortik ark ateromu yaygın aterosklerozun bir belirtecidir.21 Arkus aortada yerleşik özellikle >4mm ve hareketli aterom plaklarında emboli riski fazladır. Diğer risk faktörleri ayarlaması yapıldıktan sonra >4mm aort aterom plaklarında 4 kat artmış inme riski saptanmıştır.31

Yine çalışmalarda kalsifiye olmayan, lipitten zengin plaklarda en yüksek risk saptanırken, çıkan aorta plaklarında inen aortaya göre daha yüksek risk mevcut olduğu saptanmıştır. TEE plakların saptanmasında TTE'dan daha üstündür. Aort arkus ateromunun tedavisinde antiplatelet ve statin tedavisi temel tedaviyi oluşturmaktadır. Yapılan çalışmalarda varfarin üstünlüğü gösterilmemiştir.[32]

Arkus endarterektomisi ve stent prosedürleri gibi cerrahi müdahaleler yüksek risk taşımaları nedeni ile önerilmemektedir.

- Kardiyak tümörler

Başta miksoma olmak üzere fibroelastom gibi kalp tümörleri, embolik inmenin diğer nadir nedenlerini oluşturur. Miksomalar en sık görülen kalp tümörleridir ve genellikle atriyumdan kaynaklanırlar. İnme daha çok genç hastalarda ve vakaların yaklaşık %20 -45'inde görülür.[33] İnme ve sistemik embolizasyon riskini azaltmak için acil cerrahi rezeksiyon gerekir. Papiller fibroelastomlar erişkinlerde en sık görülen ikinci tümördür ve en sık kapaklarda bulunur.[34]

Asemptomatik hastalar için tedavi tartışmalı olsa da inme geçirenler ve büyük (>1 cm) veya mobilitesi artmış fibroelastomaları olanlar için cerrahi önerilir. Lipomlar ve fibromlar gibi çok daha az yaygın olan diğer tümörler mevcuttur ve bunlar da potansiyel olarak emboli kaynağıdır. Aşağıda kardiyoembolizm risk faktörleri, yaklaşık inme risk yüzdeleri ve önerilen tedavileri gösteren tablo sunulmuştur (tablo 4).

Tablo 4. Kardiyoembolik inmede etiyoloji ve tedavi seçenekleri[a]

Etiyoloji	İnme riski (%/sene)	Tedavi
Atriyal fibrilasyon	0,5-7,6	Antikoagülan
Patent foramen ovale	1	Antiagregan
Mekanik aort kapağı	0,7-1	Antikoagülan + antiagregan
Mekanik mitral kapak	1,4	Antikoagülan + antiagregan
Biyoprotez aort kapak	0,2	Antiagregan
Biyoprostez mitral kapak	0,7	Antiagregan
Enfektif endokardit	40	Antibiyotik

Tablo 4. Kardiyoembolik inmede etiyoloji ve tedavi seçenekleri[a] (devamı)

Etiyoloji	İnme riski (%/sene)	Tedavi
Kalp yetmezliği	1-2	Antiagregan
Sol ventrikül trombüsü	10-15	Antikoagülan
Mitral stenozu	1-5	Antikoagülan
Aortik ark ateromu (>4mm)	12	Antiagregan + statin

[a]Sacchetti DC, Furie KL, Yaghi S. Cardioembolic Stroke: Mechanisms and Therapeutics. Semin Neurol. 2017 Jun;37(3):326-338 kaynağından uyarlanmıştır.[21]

Kardiyoembolik İnme Tanı Kriterleri

Akut kardiyoembolik inmede ilk 7-14 gün içerisinde inme rekürrensi yüksektir. Bu yüzden mümkün olan en kısa zamanda tetkikler yapılmalı ve uygun tedavi planlaması yapılmalıdır.[22]

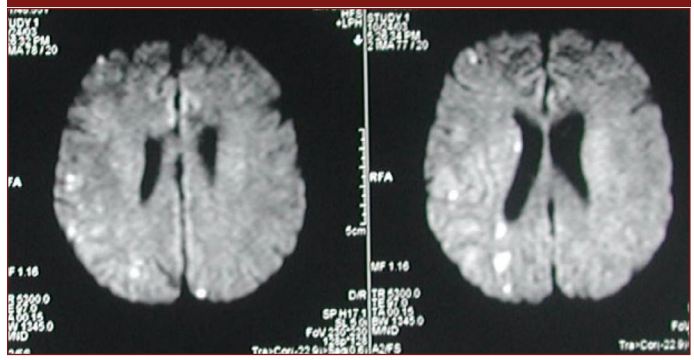
Kardiyoembolik inme; bu tanı için en az bir kardiyak kaynak tespit edilmelidir. Kardiyoembolik inmede kardiyak kaynaklı serebral arteriyal emboli sonucunda olur. Sistemik emboli veya birden fazla vasküler dağılım alanda geçirilmiş GİA veya inme bulgusu, kardiyojenik inme tanısını destekler. Büyük damar hastalığı dışlanmalıdır. Klinik ve radyolojik olarak kardiyoembolik inmenin diğer iskemi inme etiyolojilerinden ayırımı net olmamakla birlikte bazı noktalar bizi kardiyoembolik tanıya yakınlaştırır.

Klinik açından net bir ayırım olmamakla birlikte kardiyoembolik inmelerin daha akut bir seyir gösterdiği ve laküner enfart ya da büyük damar oklüzyonuna bağlı inmelerde ise daha kademeli bir başlangıç olduğu düşünülmektedir. Ayrıca kardiyoembolik inmelerde pıhtı materyalinin kararsızlığı nedeniyle rekanalizasyon sağlanması ile klinik bulgularda hızlı regresyon olabilir. Bu, serebral embolide spontan pıhtı lizisi ve rekanalizasyonunun tipik patofizyolojik doğasından kaynaklanmaktadır.

Küçük damar tıkanıklığı- laküner enfarktlar subkortikal dokuyu etkilerken, kardiyak emboli sıklıkla serebral korteksi besleyen distal arterlere yerleşir ve bu nedenle kardiyoembolik inme, afazi veya görme alanı defisitleri gibi kortikal belirtilerle laküner inmeden ayırt edilebilir. Ayrıca kardiyoembolik inmelerin, meydana gelen distal kortikal iskemi nedeniyle laküner inmelere kıyasla nöbetle sonuçlanma olasılığı daha yüksektir.

Radyolojik açıdan bakacak olursak patognomonik görüntüleme paterni yoktur ancak kardiyoembolik inmeler daha çok kortikal olma eğilimdedir ve farklı vasküler terituar alanlarına dağılım gösterebilir (Şekil 5). Yani eşzamanlı veya ardışık farklı vasküler alanlardaki çoklu kortikal enfarktüsler kardiyoemboliyi düşündürür. Laküner inmeler ise subkortikal yerleşim gösterir. Farklı arter alanlarında olması büyük arter aterosklerozuna bağlı arterden artere emboliden ayrılmasını sağlayabilir. Posterior sirkülasyon inmeleri de sıklıkla kardiyoembolizmin bir sonucu olarak ortaya çıkar. Görüntüleme aynı zamanda klasik dağınık bir iskemi paterni de gösterebilir, embolinin parçalandıktan sonra distal migrasyonunu düşündürür. Hemorajik transformasyon da rekanalizasyondan sonra reperfüzyon hasarına bağlı olarak kardiyoembolik inmelerde sıklıkla karşımıza çıkar. Ancak bu tip klinik ve radyolojik yaklaşımlar kardiyoembolik inmeyi diğer etiyolojilerden ayırmak için yeterli kanıt sağlamaz. Kesin tanı için vasküler ve kardiyak tetkiklerin yapılması gerekir.

Şekil 5. Kardiyoembolik inmede farklı hemisfer ve vasküler alanlara dağılım gösteren dağınık iskemi alanları



Vasküler ve kardiyak araştırmalar:

Kardiyoembolik inme tanısı koyabilmek için intrakraniyal ve ekstrakraniyal vasküler yapılara ait araştırmalar yapılmalı ve büyük damar aterosklerozu ve küçük damar hastalığı ekarte edilmelidir. Bu tetkikler karotis ve vertebral Doppler ultrasonografi, MR/BT anjiografi ve gerekirse katater anjiografidir. Sonrasında kardiyak açıdan 24 kanallı elektrokardiyogram, transtorasik/transözafageal ekokardiyografi, ritm holter tetkikleri yapılarak olası kardiyoemboli nedenleri araştırılabilir.

EKG- Ritm Holter:

İnme ile gelen her hastada rutin EKG (12 kanal) ve paroksismal AF gibi ritm bozukluklarını ortaya çıkarmak için 24 saatllik ve mümkünse 48-72 saat süreli ritm holter planlanmalıdır. Kriptojenik inmelerde özellikle paroksismal AF saptanması için uzun süreli monitotorizasyon önerilmektedir. 55 yaş üstü kriptojenik inme geçiren hastalarda yapılan çalışmada 24 saat ve 30 günlük ritm holter karşılaştırılması yapıldığında ve 30 günlük izlemde 16,1 oranında AF saptanırken 24 saat olan grupta bu oran 3,2 bulunmuştur.[35] Monitorizasyon süresi arttıkça AF saptama oranı artmaktadır.

Transtorasik Ekokardiyografi:

Transtorasik ekokardiyografi (TTE), kalp yapısını ve işlevini değerlendirmenin non-invaziv yoludur. Patent foramen ovale veya atriyal septal defekt gibi sağdan sola şantın olduğu durumlarda ajite salin ile birlikte anlamlı sonuçlar verebilir.

Transözofageal Ekokardiyografi:

Transözofageal ekokardiyografi (TEE), çıkan aortun ve arkusun anatomisinin değerlendirilmesinde, sol atriyumda trombüs varlığının değerlendirilmesi ve bir atriyal septal kusur, atriyal septal anevrizma veya patent foramen ovalenin saptanmasında ve ölçülmesinde transtorasik ekokardiyografiden üstündür. Ancak prosedürel riski TTE'ye göre daha fazladır. Ancak kardiyoemboli riskinin yüksek olduğu ve TTE ile kaynak saptanamadığı durumlarda TEE yapılmalıdır.

Kardiyak MR:

Kardiyak manyetik rezonans (MR) görüntüleme, iskemik inme va-

kalarında noninvaziv bir tanı aracı olarak, kardiyak yapının değerlendirilmesinde uygulanabilir.

Kardiyoembolik İnmede Antikoagülan Tedavi

Kardiyoembolik inme için koruyucu tedavinin temel dayanağı antikoagülasyondur. K vitamini antagonistleri dışında oral antikoagülan ilaçlar mevcuttur. K vitamini antagonisti olmayan oral antikoagülanlar (yeni kuşak oral antikoagülanlar- YOAK) doğrudan trombin inhibitörleri (dabigatran) veya faktör Xa inhibitörleri (rivaroxaban, apiksaban ve edoxaban) olarak etki gösterirler. Oral antikoagülanlar ve özellikleri tablo 5'de sunulmaktadır.[21]

Varfarin ile karşılaştırıldığında, YOAK'lar ile terapötik etkinin izlenmesine gerek kalmaz ve sabit bir dozun avantajı sağlanır. Ancak yapılan bazı çalışmalarda YOAK kullanımı olan hastalarda varfarin ile kıyaslandığında daha yüksek inme riskine sahip oldukları görülmüştür.[36]

Buna karşın YOAK kullanımı, varfarin kullanımına göre daha düşük kanama riskine sahiptir. Bu ajanların başlangıçta majör kanama vakalarında antikoagülan etkilerini tersine çevirecek antidotları yok iken günümüzde dabigatran için antidot olarak idarucizumab ve faktör Xa inhibitörleri için de andexanet kullanılmaktadır.

İskemik inme sonrası hemorajik transformasyon olasılığı nedeni ile antikoagülasyona ne zaman başlanacağı kararı zordur. Akut bir iskemik inme, özellikle de NIHSS yüksek inmelerde antikoagülasyon başlanmasının riskleri yararlarından fazla olabilir. Akut inmeli ve altta AF'si olan çoğu hasta için semptomların başlamasından sonraki 14 gün içinde oral antikoagülasyona başlanması önerilmekle birlikte kesin zamanlama belirsizdir ve hasta bazında değişiklik gösterir. Büyük enfarkt alanı olanlarda ya da hemorajik transformasyonu olanlarda antikoagülasyonun başlatılması 2 haftadan 4 haftaya kadar ertelenebilir.[20]

Akut iskemik inme ve AF tanılı hastada eğer hafif inme ve küçük enfarkt var ise 4. günde, orta enfarktlı orta derece inmede 7. günde ve büyük enfarktüslü şiddetli inmede 14. günde (veya daha sonra) OAK verilmesi önerilmektedir. Bu hastalarda tek başına veya oral antikoagülasyon tedavisine başlamadan önce düşük molekül ağırlıklı heparin ile köprüleme tedavisi de hemorajik transformasyon nedeni ile önerilmemektedir.[37]

Tablo 5. Antikogülan ilaçlar ve özellikleri (Kl: kreatin klirensi)[a]

	Varfarin	Dabigatran	Rivaroksaban	Apiksaban	Edoksaban
Mekanizma	Vitamin K antagonisti	Direkt trombin inhibitörü	Faktör Xa inhibitörü	Faktör Xa inhibitörü	Faktör Xa inhibitörü
Atılım	Karaciğer	Renal	Renal	Renal	Renal
Doz	Değişken	Kl >30 Günde iki kez 150 mg Kl: 15-30 Günde iki defa 75 mg Kl <15 Kontrendike	Kl: >50: Günde 20 mg Kl: 15-50: Günde 15 mg Kl: <15 Kontrendike	Günde iki defa 5 mg Aşağıdakilerden 2'si yok ise -80 yaş üstü -Kreatin >1,5 -Ağırlık < 60 kg Var ise Günde iki defa 2,5 mg	Kl: >50: Günde 60 mg Kl: 15-50: Günde 30 mg Kl: <15 Kontrendike
Yarı ömür	20-60 saat	12-14 saat	5-13 saat	8-13 saat	6-11 saat

[a]Sacchetti DC, Furie KL, Yaghi S. Cardioembolic Stroke: Mechanisms and Therapeutics. Semin Neurol. 2017 Jun;37(3):326-338 kaynağından uyarlanmıştır.[21]

Kriptojenik İnme ve Kaynağı Belirsiz Embolik İnme (ESUS) ve Tedavisi

İskemik inme alt tipi sınıflandırması için en yaygın olarak kullanılan kriterler, 1990'ların başında geliştirilen TOAST (Trial of Org10172 in Acute Stroke Treatment) kriterleri ile oluşturulmuştur. [3]

Bu sınıflandırmada iskemik inmeler 1) büyük damar aterosklerozu 2) kardiyoembolik inmeler 3) küçük damar hastalığı 4) kriptojenik inmeler 5) diğer nedenlere bağlı inmeler, şeklinde sınıflandırılmaktadır. Yıllar içinde tetkik imkanları ve araştırmalar arttıkça kriptojenik inme tanısı yanısıra kaynağı belirsiz embolik inme (Embolic Stroke of Undetermined Source-ESUS) kavramı ortaya çıkmıştır.

Kriptojenik inmeler tüm iskemik inmelerin yaklaşık %25'ini oluşturmaktadır.[38]

Yaş ile birlikte diğer risk faktörlerinin varlığı ile kriptojenik inme oranı azalırken genç iskemik inmelerin yaklaşık yarısını kriptojenik inmeler oluşturur.[39] Kriptojenik inmeler tüm yapılan araştırmalara rağmen inme etiyolojisinin saptanamadığı ya da birden fazla etiyolojinin bir arada olduğu durumlardır. Tetkiklerin yetersiz kaldığı vakalar da bu grupta yer alır.[3]

Yani kriptojenik inme grubu; 1-Yeterli tetkik yapılamamış 2-Tüm tetkiklere rağmen neden bulunamamış 3- Birden fazla nedenin olduğu, grubu oluşturur.

Bu sınıflandırmaya göre, kriptojenik inme, tanımlanmış bir neden olmaksızın tüm inmeleri içermektedir. Bu grup heterojen bir hasta grubu olduğu için daha kullanışlı bir sınıflandırma sağlamak için, 2014 yılında kaynağı belirsiz embolik inme (ESUS) kavramı önerilmiştir. [38] Kriptojenik inmelerin bir kısmı ESUS olarak kabul edilmektedir. ESUS ve kriptojenik inme terimleri eşanlamlı değildir, çünkü kriptojenik inme çoklu inme etiyolojileri veya eksik ta-

nısal çalışmaları olan hastaları da içerir. Etiyolojisi belirsiz grupta yaklaşık %17 oranında hastada ESUS saptanır.[22]

Kaynağı belirsiz embolik inme (ESUS) kriptojenik inmeden farklı olarak nedeni embolik veya tromboembolik kökenli varsayılan laküner olmayan inme olarak tanımlanabilir. ESUS embolik olduğu düşünülen ancak yapılan etiyolojik araştırmalarda majör kardiyak emboli kaynağı saptanamayan, enfarkt alanını besleyen damarlarda %50 veya üstünde intrakraniyal ve/veya servikal vasküler darlığı olmayan laküner olmayan kriptojenik inmelerin bir alt grubu olarak tanımlanmıştır.

Trombüs histolojisinin kardiyoembolideki trombüslere benzer olması ve kriptojenik inmelerin yarısından fazlasının daha çok kortikal yerleşimli olması, kriptojenik inmelerin bir kısmının temelinde gizli embolik nedenlerin olduğu hipotezini düşündürmektedir.[40,41]

Akut dönemde mekanik trombektomi tedavileri arttıkça, ESUS ve diğer nedenlere bağlı inmelerde trombüs yapıları hakkındaki bilgiler artmaktadır. [42]

ESUS hastalarının özelliklerine bakıldığında (8 çalışmanın toplam sonucu) ESUS hastalarıınn %42'si kadın ve yaş olarak diğer iskemik inme nedenlerine göre daha genç bulunmuştur. Bu hastaların vasküler risk faktörleri daha düşük orandadır. ESUS hastalarının ortalama NIHSS: 5 ve diğer inme türlerine göre inme rekürrensi daha fazladır.[43]

ESUS Tanısı ve Tetkikler

ESUS tanısı koymak için yapılan araştırmalar, majör riskli kardiyoembolik kaynakları, proksimal tıkayıcı aterosklerozu ve serebral küçük damar hastalığına bağlı laküner inmeleri dışlayacak şekilde tetkikleri içermelidir. Tanı için ilk adım inme tanısı doğrulamak, inme taklitçilerini ekarte etmek ve laküner enfartları dışlamak için kranial bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans (MR) incelemelerdir. İkinci adım majör kardiyak nedenleri ekarte etmek için EKG, ritm holter ve ekokardiyografi yapılmasıdır. Tıkayıcı proksimal aterosklerozu dışlamak için MR veya BT anjiyografi veya ultrasonografi ile vasküler görüntüleme yapılmalıdır. Ve son olarak inmenin diğer nedenleri olabilecek migren, arterit, arteriyel diseksiyon, reversibl serebral arter vazokonstriksiyon sendromu gibi nedenler dışlanmalıdır.

ESUS kriterleri[38];

1. Laküner olmayan BT veya MR ile saptanan inme (laküner inme: ≤1,5 cm subkortikal inme).
2. İskemi alanını besleyen arterlerde ≥%50 lümen darlığına neden olan ekstrakraniyal veya intrakraniyal aterosklerozun olmaması.
3. Majör riskli kardiyoembolik emboli kaynağı olmaması (kardiyoembolik kaynaklar arasında kalıcı veya paroksismal atriyal fibrilasyon, intrakardiyak trombüs, protez kalp kapağı, atriyal miksoma veya diğer kardiyak tümörler, mitral stenoz, yakın zamanda (<4 hafta) miyokard enfarktüsü, sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonu <%30 veya kapak vejetasyonu, enfektif endokardit gibi nedenler sayılabilir).
4. İnmenin başka bir spesifik nedeni olmaması (örneğin arterit, diseksiyon, migren/vazospazm, ilaç kötüye kullanımı gibi).

Kritojenik inme için yapılması gereken tetkikler belirtilmemiş iken ESUS için yapılması gereken tetkikler belirtilmiştir. Kriptojenik inme ile ilgili çoğu çalışmada, tanısal görüntülemenin kapsamı bildirilmemiştir. ESUS tanısı için yapılması gereken tetkikler belirtilmiştir ancak bu tetkiklerin içinde transözafageal EKO olmaması özellikle aortik ark aterosklerozunun saptanamaması nedeni ile kısıtlayıcıdır.[38]

ESUS için tanısal değerlendirme için gerekli tetkikler:

1. Beyin BT veya MRI
2. 12 derivasyonlu EKG
3. Transtorasik veya transözofageal ekokardiyografi (EKO)
4. ≥24 saat kardiyak ritm holter
5. 5. Hem ekstrakraniyal hem de intrakraniyal arterlerin görüntülenmesi

ESUS etiyolojik olarak heterojen bir grubu temsil eder ve çeşitli potansiyel tromboembolizm kaynaklarından dolayı meydana gelebilir. Atriyal fibrilasyon, stenotik olmayan aterosklerotik plak, patent foramen ovale, sistolik ve diyastolik disfonksiyon başlıca nedenler arasındadır. [44]

Bir çalışmada yaklaşık 3,2 yıllık takip sırasında ya nüks inme sırasında hastane yatışı sırasında ya da tekrarlayan kardiyak monitorizasyon ile ESUS hastalarının %29,1'inde atriyal fibrilasyon tanısı konulduğu bildirilmiştir.[45]

Yine aynı çalışmada NIHSS, ESUS hastalarında 5; kardiyoemboli hastalarında yaklaşık 13 olarak tespit edilmesi ve bunun nedeni olarak paroksismal AF'nin neden olduğu inmelerin (ESUS gibi) kalıcı AF'nin neden olduğu inmelere kıyasla daha az şiddetli olması ile açıklanmaya çalışılmıştır.

ESUS kaynağı olabilecek nedenler[38];

*Minör riskli potansiyel kardiyoembolik kaynaklar

Mitral kapak

- Prolapsus ile birlikte miksomatoz valvülopati
- Mitral anüler kalsifikasyon

Aort kapağı

- Aort kapak stenozu
- Kalsifik aortik kapak

Atriyal fibrilasyon dışı atriyal aritmiler ve staz

- Atriyal asistol ve hasta sinüs sendromu
- Atriyal yüksek hızlı epizodlar
- Düşük akım hızı ile atriyal apendiks stazı

Atriyal yapısal anormallikler

- Atriyal septal anevrizma
- Chiari network

Sol ventrikül

- Orta derecede sistolik veya diyastolik işlev bozukluğu (global veya bölgesel)
- Ventriküler nonkompaksiyon
- • Endomiyokardiyal fibroz
- Gizli paroksismal atriyal fibrilasyon
- Malignite ilişkili
- Gizli bakteriyel olmayan trombotik endokardit
- Okült malignite kaynaklı tümör embolisi
- arteriyojenik emboli
- Aortik ark aterosklerotik plaklar

- Ülserli serebral arter stenotik olmayan plaklar

Paradoksal emboli

- Patent foramen ovle
- Atriyal septal defekt
- Pulmoner arteriyovenöz fistül

Tedavi:

ESUS, yüksek inme tekrarı ile ilişkili olduğundan, prognozu iyileştirmek için net bir risk tahmini ve yönetimi son derece önemlidir. Kaynağı belirsiz embolik inmenin optimal ikincil koruması henüz belirlenmemiştir. Henüz tespit edilmemiş paroksismal atriyal fibrilasyon prevalansının yüksek olmasına rağmen, bu hastalarda mevcut standart tedavi asetil salisilik asittir. Ancak ASA tedavisi ile nüks %4-5 arasındadır.[46]

Bu nedenle alternatif tedavi için antikoagülasyon çalışmaları yapılmıştır.

ESUS hastalarında antikoagülan ilaçlar ile aspirinin karşılaştıran çalışmalar:

Rivoroksaban ile yapılan NAVIGATE ESUS (Rivaroxaban Versus Aspirin in Secondary Prevention of Stroke and Prevention of Systemic Embolism in Patients With Recent Embolic Stroke of Undetermined Source) çalışmasında rivaroksabanın (15 mg/gün) aspirinle (100 mg/gün dozunda) etkinlik ve güvenilirliğini karşılaştırılmıştır. Çalışma sonucunda rivaroksaban, kaynağı belirsiz bir ilk embolik inmeden sonra tekrarlayan inmenin önlenmesi açısından aspirinden üstün çıkmamış ve daha yüksek kanama riski ile ilişkili bulunmuştur.[47]

Dabigatran ile yapılan RESPECT ESUS (Dabigatran Etexilate for Secondary Stroke Prevention in Patients With Embolic Stroke of Undetermined Source) çalışmasında (randomize, çift kör, çok merkezli) dabigatran (110- 150 mg/gün) aspirinle (100 mg/gün dozunda) karşılaştırılmıştır. Çalışma sonuçlarında ESUS öyküsü olan hastalarda dabigatran, tekrarlayan inmeyi önlemede aspirinden üstün çıkmamıştır. Dabigatran grubunda majör kanama insidansı aspirin grubuna göre daha yüksek değildir, ancak dabigatran grubunda klinik olarak daha fazla majör olmayan kanama olayları görülmüştür.[48]

Apiksaban ile yapılan ESUS hastalarında yapılan ATTICUS (Apixaban for treatment of embolic stroke of undetermined source) çalışmasının sonuçları ise henüz yayınlanmamıştır.[15,16]

Akut İskemik İnmede Tedavi

Akut inme, nöroloji acil servislerine gelen hastaların önemli bir bölümünü oluşturur. İnme şüphesi ile gelen hastalarda hızlıca anamnez ve klinik değerlendirme sonrasında acil kan incelemeleri ve kraniyal görüntüleme yapılmalıdır. Akut dönem tedavileri, intravenöz tromboliz (IVT) ve mekanik trombektomi uygun hastalarda ve mümkün olduğunca erken uygulandığında sonuçlar çok başarılı olmaktadır. Kontrastsız kraniyal Beyin tomografisi (BT), IVT öncesi intrakraniyal kanama ekartasyonu için mutlaka önerilen görüntüleme yöntemidir. Yine MR yöntemi de kanıt düzeyi daha düşük olmakla birlikte önerilen bir görüntüleme yöntemidir.1 MR görüntüleme özelikle uyanma inmelerinde (wake-up stroke) ve başlangıç zamanı bilinmeyen inmelerde difüzyon pozitif ve FLAIR sekansı negatif olguları belirlemek adına faydalı olabilir. IVT için uygun hastalarda, tedavinin yararı zamana bağlı olduğundan, tedaviye mümkün olduğunca çabuk başlanmalı ve gerekmedikçe ek multimodal nörogörüntüleme için (BT ve MRG perfüzyon görüntüleme gibi) işlem geciktirilmemelidir. [49]

Akut inme şüphesi ile ile gelen hastaların klinik değerlendirmesi için, nörolojik defisit derecesini objektif olarak değerlendirilmesini sağlayan ve uygulanması kolay olan çeşitli skalalar mevcut olup, NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) en çok uygulanan ve önerilen skalalardan biridir (tablo 6).[49] İnmenin minör (NIHSS≤3) olması veya çok ağır (NIHSS>25) olması tedavi seçimlerini etkileyebilir.

Tablo 6. NIHSS skorlaması[a]

NIHSS	Değerlendirilen fonksiyon	Cevaplar ve skorlar
1A	Bilinç düzeyi	0-Uyanık
		1= uyku hali
		2=stupor
		3= koma/cevapsız
1B	Oryantasyon soruları	0= iki soruya doğru cevap
		1= Bir soruya doğru cevap
		2= iki soruya yanlış cevap
1C	Komutlara yanıt	0= ikisini de yapıyor
		1= Birisini yapıyor
		2= Hiçbirisini yapamıyor
2	Bakış	0= Normal horoizontal hareket
		1= Parsiyel bakış parezisi
		2= Total bakış parezisi
3	Görme alanı	0= Vizüel kayıp yok
		1= Parsiyel hemianopsi
		2= Komplet hemianopsi
		3= Bilateral hemianopsi

Tablo 6. NIHSS skorlaması[a] (devamı)

NIHSS	Değerlendirilen fonksiyon	Cevaplar ve skorlar
4	Fasial paralizi	0= Yok
		1= minör paralizi
		2= Parsiyel paralizi
		3= total unilateral
5	Motor fonksiyon (kol)	0= Normal
	a: sağ	1= düşse de çarpmaz
	b: sol	2= düşer ve çarpar
		3= Yerçekimine karşı çaba yok
		4= Hiç hareket yok
6	Motor fonksiyon (bacak)	0= Normal
	a: sağ	1= düşse de çarpmaz
	b: sol	2= düşer ve çarpar
		3= Yerçekimine karşı çaba yok
		4= Hiç hareket yok
7	Ekstremite Ataksisi	0= yok
		1= tek ekstremitede
		2= iki ekstremitede
8	Duyu	0= yok
		1= hafif- orta
		2= ciddi
9	Dil	0= normal
		1= hafif afazi
		2= ciddi afazi
		3= global afazi
10	Artikülasyon	0= yok
		1= orta dizartri
		2= ciddi dizartri
11	İhmal	0= yok
		1= Tek modalite kaybı
		2= İki modalite kaybı

[a]Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, Biller Jet al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2019 Dec;50(12):e344-e418 kaynağından uyarlanmıştır.[49]

Tüm hastalarda IVT başlangıcından önce iskemiyi taklit edebilecek hipo ve hiperglisemi ekartasyonu için mutlaka kan şekeri değerlendirmesi yapılmalıdır. Akut iskemik inme kliniği ile başvuran hastalarda temel elektrokardiyografik değerlendirme önerilir, ancak IVT başlatılmasını geciktirmemelidir. Yine bu hastalarda temel troponin değerlendirmesi önerilir, ancak IVT veya mekanik trombektominin başlatılmasını geciktirmemelidir. Eğer şüphelenmek için bir neden yoksa hematolojik veya pıhtılaşma testi beklenirken acil IV alteplaz tedavisinin ertelenmemesi mantıklıdır.[49] IV alteplaz için uygun hastalarda, tedavinin yararı zamana bağlıdır ve tedaviye mümkün olduğunca çabuk başlanmalıdır.

Akut İskemik İnme Hastalarında Genel Destekleyici Bakım ve Acil Tedavi

Akut dönemde IVT ve trombektomi uygulanacak hastalarda, tedavi sırasında, öncesinde ve sonrasında, ayrıca akut dönem tedavileri uygulanamayacak hastalarda da, acil servise geldikleri andan itibaren vital bulguların takibi ve destek tedavisi çok önemlidir. Solunum, kan basıncı, ateş ve kan şekeri takibi ile ilgili kılavuz önerileri aşağıda özetlenmiştir.[49]

Havayolu, Solunum ve Oksijenasyon

1. Bilinç kaybı olan veya hava yolunun bozulmasına neden olan bulber disfonksiyonu olan akut inmeli hastaların tedavisi için hava yolu ve solunum desteği önerilir.
2. Oksijen satürasyonunu %94'ün üzerinde tutmak için ek oksijen sağlanmalıdır.
3. Hipoksik olmayan hastalarda ek oksijen önerilmez.
4. Hiperbarik oksijen, hava embolizasyonunun neden olduğu durumlar dışında iskemik inmeli hastalarda önerilmez.

Kan Basıncı

1. Organ fonksiyonunu desteklemek için gerekli sistemik perfüzyon seviyelerini korumak için hipotansiyon ve hipovolemi düzeltilmelidir. Çalışmalar, daha kötü sonuçlar ile daha düşük kan basınçları arasında bir ilişki olduğunu gösterirken, en iyi sonucu sağlamak için akut iskemik inme hastalarda korunması gereken kan basıncı seviyesi tam olarak bilinmemektedir.
2. Kan basıncı yüksek olan ve IVT tedavisi için uygun olan hastaların kan basınçları, tedaviye başlamadan önce sistolik <185 mm Hg ve diyastolik kan basınçları <110 mm Hg olacak şekilde dikkatle düşürülmelidir.
3. Mekanik trombektomi planlanan ve IVT tedavisi almayan hastalarda da işlem öncesi kan basıncını ≤185/110 mm Hg'yi korumak mantıklıdır.
4. Kan basıncı <220/120 mm Hg olan, IVT ve trombektomi uygulanmayan, kan basıncının acilen düşürülmesi gereken herhangi bir komorbiditesi olmayan hastalarda, akut iskemik inmeden sonraki ilk 48-72 saat içinde kan basıncını düşürücü tedavi başlamak mortalite ve morbidite açısından efektif bulunmamıştır. Kan basıncı düşürülmesi gereken hastalarda inme başlangıcından sonraki ilk 24 saat içinde kan basıncının %15 oranında düşürülmesi uygun olur.

Ateş

1. Hiperterminin (>38°C) nedeni belirlenip tedavi edilmeli ve inmeli hipertermik hastalarda ateş düşürücü ilaçlar uygulanmalıdır.
2. İndüklenmiş hipotermi ile akut iskemi tedavisinin faydası belirsizdir.

Kan Şekeri

1. Akut iskemik inmeli hastalarda hipoglisemi (kan şekeri <60 mg/dL) tedavi edilmelidir.
2. Kanıtlar, iskemik inmeden sonraki ilk 24 saat boyunca hastane içi hipergliseminin normoglisemiden daha kötü sonuçlarla ilişkili olduğunu göstermektedir ve bu nedenle, kan şekeri düzeylerini 140 ile 180 mg/dL aralığında tutularak hiperglisemi tedavi edilmelidir.

İntravenöz Tromboliz

İntravenöz tromboliz (IVT) tedavisi akut iskemik inmeli hastalar için sistemik reperfüzyon tedavisi olarak onaylanmış bir tedavidir. 50

Akut iskeminin tedavisinde IVT ve trombektomi uygun hastalarda tek başına ya da kombine şekilde yapılabilir. Büyük damar oklüzyonuna bağlı akut inmede endovasküler tedavinin (trombektomi) üstünlüğü randomize çalışmalarda kanıtlanmıştır. Büyük damar oklüzyonlarında trombektomi öncesi ön tedavi olarak IVT ile tedavinin tek başına trombektomi tedavisine ek etkisini karşılaştıran çalışmalar farklı sonuçlar göstermektedir. Akut iskemik inmede, endovasküler trombektomiden önce intravenöz alteplaz uygulamasının yarar ve riskine ilişkin belirsizlik vardır. Trombektomi yapılabilecek inme merkezine doğrudan gelen hastalarda IVT'nin gerekli olup olmadığı konusunda bir tartışma vardır. Trombektomi öncesi IVT yapılması ile hemorajik komplikasyonlar, trombüsün parçalanmasına bağlı distal embolizasyon, trombektomide gecikme ya da IVT infüzyonunu takiben antiplatelet ve heparin kullanımının engellenmesi gibi olası olumsuz sonuçları olabilmektedir. Pek çok çalışmada kombine tedavinin tek başına trombektomiye üstünlüğü gösterilmiştir. Çalışmalarda IVT ve trombektominin birlikte uygulandığı hastalarda daha iyi fonksiyonel sonuçlar, daha düşük mortalite ve daha başarılı bir rekanalizasyon sonuçları ortaya çıkmaktayken, 2021 yılında yapılan randomize bir çalışma ile kombine tedavinin tek basına trombektomi tedavisine üstünlüğü gösterilememiştir (90 günlük sakatlık açısından). Yine bu çalışmada kanama açısından iki grup arasında da fark saptanmamıştır. 51 Başka bir çalışmada ise tek başına trombektomin kombine tedaviden aşağı olmadığı gösterilmiştir. [52]

IVT hangi durumlarda ne zaman ve nasıl yapılacağı ile ilgili kılavuzlar mevcut olup doktorlara intravenöz tromboliz ile ilgili klinik kararlarında yardımcı olmak için kanıta dayalı öneriler sunar. [49,50],

(Mekanik trombektomi tedavisi ayrıntılı bir şekilde kitabın başka bir bölümünde anlatılacaktır).

En son 2021 yılında yayınlanan Avrupa İnme Organizasyonu (ESO) kılavuzları doğrultusunda IVT endikasyon ve kontrendikasyonları kanıta dayalı şekilde aşağıda özetlenmeye çalışılmıştır.[50]

1. Başlangıçtan itibaren ilk 4,5 saat içerisinde alteplaz ile IVT tedavi; İlk 4,5 saat içerisindeki inmede, uygun hastalarında IV trombolitik tedavi yapılması önerilmektedir (Kanıt düzeyi yüksek, öneri düzeyi güçlü).
2. Gelişmiş görüntüleme yöntemleri kullanılmadan bilinen başlangıçtan sonraki 4,5 ila 9 saat arasında tedavi; 4,5- 9 saat aralığında olup sadece BT görüntülemesi olan hastalarda IV tpa tedavisi önerilmemektedir (Kanıt düzeyi orta, öneri düzeyi güçlü).
3. Gelişmiş görüntüleme yöntemleri kullanımıyla bilinen başlangıçtan sonraki 4,5 ila 9 saat arasında tedavi; 4.5–9 saatlik aralığında (başlangıç zamanı bilinen) ve BT veya MRI core/perfüzyon missmatch olan ve mekanik trombektominin endike olmadığı veya planlanmadığı hastalarda IV tpa önerilmektedir (Kanıt düzeyi orta, öneri düzeyi güçlü).
4. Uykudan uyanma (wake up) ve bilinmeyen başlangıçlı inme; En son 4,5 saatten daha kısa zamanda sağlıklı görülen uyanma sırasında iskemik inmeli hastalarda, eğer difüzyon ve FLAIR uyumsuzluğu (difüzyon MR'da akut iskemik lezyon var ancak FLAIR'de belirgin parankimal hiperintensite yok) varsa ve mekanik trombektominin endike olmadığı veya planlanmadığı hastalara IVT tedavisi verilmesi önerilmektedir (Kanıt düzeyi yüksek, öneri düzeyi güçlü).
5. <4,5 saat süreli akut iskemik inme hastalarında, düşük doz alteplaz ile standart doz alteplaz ile karşılaştırılması; Akut iskemik inme süresi <4,5 saat olan ve intravenöz tromboliz için uygun olan hastalarda, düşük doz alteplaz yerine standart doz alteplaz (0,9 mg/kg) verilmesi önerilmektedir (Kanıt düzeyi yüksek, öneri düzeyi güçlü).
6. Yüksek yaş, çoklu hastalık, önceki sakatlık; Akut iskemik inme süresi <4,5 saat olan, 80 yaşın üzerindeki hastalara IVT önerilmektedir (kanıt düzeyi yüksek, öneri düzeyi güçlü). Akut iskemik inme süresi <4,5 saat olan ve çoklu morbiditesi veya inme öncesi sakatlığı olan hastalarda da IV tromboliz önerilmektedir (Kanıt düzeyi çok düşük, öneri düzeyi zayıf).

Yaş ve komorbidite olarak diğer bir kılavuzda öneriler ise özetle

şöyledir [49]

Tıbbi açıdan uygun ≥18 yaşındaki hastalar için, ≤80 ve >80 yaşındaki hastalar için 3 saat içinde IVT uygulaması eşit olarak önerilir. 3-4,5 saat arasında ise ≤80 yaş olan diabetes mellitus ve önceden inme öyküsü olmayan, NIHSS skoru ≤25 olan, herhangi bir OAK almayan ve MCA bölgesinin üçte birinden fazlasını içeren iskemi alanı görüntüleme kanıtı olmayan hastalara IVT tedavisi önerilir. 3 ila 4,5 saatlik pencerede başvuran 80 yaşından büyük hastalar için IVT güvenli ve genç hastalardaki kadar etkili olabilir.

7. Minör inme ya da nörolojik defisiti hızla iyileşen inme hastalarında; Özürlülüğe neden olan, <4,5 saatlik minör inmelerde intravenöz tromboliz önerilmektedir (Kanıt düzeyi orta, öneri düzeyi güçlü). Özürlülüğe neden olmayan, <4,5 saatlik minör inmelerde intravenöz tromboliz önerilmemektedir (Kanıt düzeyi orta, öneri düzeyi zayıf). Özürlülüğe neden olmayan, <4,5 saatlik minör inmelerde, büyük damar oklüzyonu eşlik ediyor ise IVT için yeterli kanıt yoktur (Kanıt düzeyi çok düşük, öneri düzeyi yok). Akut iskemik inme süresi <4,5 saat olan ve nörolojik belirtileri hızla düzelen hastalar için, öneride bulunmak için yeterli kanıt yoktur (Kanıt düzeyi çok düşük, öneri düzeyi yok).
8. Şiddetli inme; Şiddetli inme klinik olarak (NIHSS >25) veya IVT öncesi BT veya diğer beyin görüntülemeleri (orta serebral arter bölgesinin 1/3'ünden fazlasında görünür enfarktüs veya ASPECTS (Alberta Stroke Program Early CT Score) <7) ile tanımlanabilir. Klinik olarak şiddetli akut iskemik inme süresi <4,5 saat olan hastalar için IVT önerilmektedir (Kanıt düzeyi orta, öneri düzeyi güçlü). Akut iskemik inme süresi <4,5 saat olan ve BT'de erken iskemik değişiklikler ile tanımlanan şiddetli inmeli hastalar için, seçilmiş vakalarda IVT önerilmektedir (Kanıt düzeyi çok düşük, öneri düzeyi zayıf).

Şiddetli inmeler için diğer kılavuzda yer alan öneriler şöyle özetlenebilir [49]

Şiddetli inme için, IVT, iskemik inmenin semptom başlangıcından itibaren 3 saat içinde endikedir. Artmış hemorajik dönüşüm riskine rağmen, şiddetli inme semptomları olan hastalar için hala kanıtlanmış klinik fayda vardır. 3-4,5 saat arasında ise çok şiddetli inme semptomları (NIHSS skoru >25) olan hastalarda semptom başlangıcından itibaren 3 ila 4,5 saat arasında IVT faydası belirsizdir.

9. Yüksek tansiyon ve yüksek kan şekeri seviyesi; Akut iskemik inme süresi <4,5 saat olan ve sürekli artan sistolik kan basıncı >185 mmHg veya diyastolik kan basıncı >110 mm Hg olan hastalarda, antihipertansif tedavi sonrası bile intravenöz tromboliz önerilmemektedir (Kanıt düzeyi çok düşük, öneri düzeyi güçlü).

Akut iskemik inme süresi <4,5 saat olan ve sistolik kan basıncı >185 mm Hg veya diyastolik kan basıncı> 110 mm Hg olan ve daha sonra <185 ve <110 mm Hg'ye düşürülen hastalarda, IVT önerilmektedir (Kanıt düzeyi düşük, öneri düzeyi güçlü). Akut iskemik inme süresi <4,5 saat olan ve bilinen inme öncesi hipertansiyonu olan hastalarda IVT önerilmektedir (Kanıt düzeyi orta, öneri düzeyi güçlü). Akut iskemik inme süresi <4,5 saat olan ve kan glukoz düzeyleri 400 mg/dL üzerinde olan hastalar için, IVT önerilmektedir (Kanıt düzeyi çok düşük, öneri düzeyi zayıf). Akut iskemik inme süresi <4,5 saat olan ve bilinen diabetes mellituslu hastalarda, IVT önerilmektedir (Kanıt düzeyi orta, öneri düzeyi güçlü).

10. İnme öncesi antitrombotik veya antikoagülan ilaç kullanımı; Akut iskemik inme süresi <4,5 saat olan, inme öncesinde tek veya ikili antitrombosit ajan kullanan hastalarda, intravenöz tromboliz önerilmektedir (Kanıt düzeyi düşük, öneri düzeyi güçlü). Akut iskemik inme süresi <4,5 saat olan, K vitamini antagonistleri kullanan ve INR<1.7 olan hastalarda IVT önerilmektedir (Kanıt düzeyi düşük, öneri düzeyi güçlü). Akut iskemik inme süresi <4,5 saat olan, K vitamini antagonistleri kullanan ve INR> 1.7 olan hastalarda IVT önerilmemektedir (Kanıt düzeyi çok düşük, öneri düzeyi güçlü). Akut iskemik inme süresi <4,5 saat olan, K vitamini antagonistleri kullanan ve pıhtılaşma testinin sonuçları bilinmeyen hastalarda IVT önerilmemektedir (Kanıt düzeyi çok düşük, öneri düzeyi güçlü).

Akut iskemik inme süresi <4,5 saat olan, inme başlangıcından önceki son 48 saat içinde ve kendileri için özel pıhtılaşma testleri bulunmayan (örn. faktör Xa inhibitörleri için kalibre edilmiş anti-Xa aktivitesi, dabigatran için trombin zamanı veya YOAK kan konsantrasyonları), bir YOAK kullanmış olan hastalarda IVT önerilmemektedir (Kanıt düzeyi çok düşük, öneri düzeyi güçlü). Akut iskemik inme süresi <4,5 saat olan, inme başlangıcından önceki son 48 saat içinde YOAK kullanmış ve anti-Xa aktivitesi ←0.5U/ml (faktör Xa inhibitörleri için) veya trombin süresi <60s olan hastalar için (direkt trombin inhibitörleri için), kanıta dayalı bir öneride bulunmak için yeterli kanıt yoktur (Kanıt düzeyi çok düşük, öneri düzeyi yok).

İnme başlangıcından önceki son 48 saat içinde dabigatran kullanan <4,5 saat süreli akut iskemik inme hastalarında, idarusizumab ve alteplaz ile intravenöz tromboliz kombinasyonunun IVT verilmemesine karşı öneride bulunmak için yeterli kanıt yoktur (Kanıt düzeyi çok düşük, öneri düzeyi yok).

Son 24 saat içinde tam tedavi dozu düşük moleküler ağırlıklı heparin almış hastalara IVT uygulanmamalıdır. [49]

11. Kanama için potansiyel risk faktörleri; Akut iskemik inme süresi <4,5 saat olan ve trombosit sayısı <100.000/mm3 olduğu bilinen hastalar için intravenöz tromboliz önerilmemektedir (Kanıt düzeyi çok düşük, öneri düzeyi zayıf?).

Trombosit <100.000/mm3, INR>1.7, aPTT >40 s veya PT >15s olan akut inme hastalarında IV alteplazın güvenliliği ve etkililiği bilinmemektedir ve IV alteplaz uygulanmamalıdır.[49]

Akut iskemik inme süresi <4,5 saat olan ve intravenöz tromboliz başlangıcından önce trombosit sayısı bilinmeyen ve anormal değerler beklemek için bir nedeni olmayan hastalarda, laboratuvar test sonuçlarını beklerken intravenöz trombolizin başlatılması önerilmektedir (Kanıt düzeyi çok düşük, öneri düzeyi güçlü).

Akut iskemik inme süresi <4,5 saat olan ve 14 gün içerisinde komprese edilemeyen bir bölgede (abdomen, göğüs, kafatası, iyi damarlanmış dokular veya büyük arterler), önemli kanamaya yol açması muhtemel olan majör cerrahi öyküsü olan hastalar için IVT önerilmemektedir (Kanıt düzeyi çok düşük, öneri düzeyi güçlü).

Yapısal bir gastrointestinal malignitesi olan veya 21 gün içinde GİS

kanama olayı olan hastalar yüksek riskli olarak kabul edilmelidir ve IV alteplaz uygulaması potansiyel olarak zararlıdır. 1 Son 3 ay içinde intrakraniyal ve spinal cerrahi öyküsü olan hastalar için IV alteplaz potansiyel olarak zararlıdır ve IVT verilmemelidir.49 Kafa içi kanama öyküsü olan hastalarda IVT uygulaması potansiyel olarak zararlıdır. [49]

Akut iskemik inme süresi <4,5 saat olan ve intrakraniyal kanama öyküsü olan hastalar için kanıta dayalı bir öneride bulunmak için yeterli kanıt yoktur (Kanıt düzeyi: Çok düşük Öneri düzeyi: yok). Serebral mikro kanama yükünün bilinmediği veya düşük olduğu bilinen (mikrokanama sayısı<10) <4,5 saat süreli akut iskemik inme hastalarında IVT önerilmektedir (Kanıt düzeyi: Düşük, öneri düzeyi: zayıf?). Serebral mikro kanama yükünün daha önce yüksek olduğu bildirilen (mikrokanama sayısı >10) <4,5 saat süreli akut iskemik inme hastalarında IVT önerilmemektedir (Kanıt düzeyi düşük, öneri düzeyi zayıf?).

Akut iskemik inme süresi <4,5 saat olan ve küçük ila orta düzeyde beyaz cevher lezyonu yükü olan hastalar için IVT önerilmektedir (Kanıt düzeyi orta, öneri düzeyi güçlü). Akut iskemik inme süresi <4,5 saat olan ve beyaz cevher lezyonu yükü fazla olan hastalar için IVT önerilmektedir (Kanıt düzeyi düşük, öneri düzeyi zayıf?).

Rüptüre olmamış serebral arter anevrizması olan <4.5 saat süreli akut iskemik inme hastalarına IVT önerilmektedir (Kanıt düzeyi çok düşük, öneri düzeyi zayıf?).

12. Eşlik eden diğer durumlar; Akut iskemik inme süresi <4,5 saat olan ve son üç ay içinde iskemik inme öyküsü olan hastalar için kanıta dayalı öneri önerisinde bulunmak için yeterli kanıt yoktur (Kanıt düzeyi çok düşük, öneri düzeyi yok).

Akut iskemik inme süresi <4,5 saat olan, inme başlangıcında nöbetleri olan ve inme taklidi veya önemli kafa travması şüphesi olmayan hastalarda, IVT önerilmektedir (Kanıt düzeyi çok düşük, öneri düzeyi zayıf?).

Akut iskemik inme süresi <4,5 saat olan ve aort diseksiyonu olan hastalarda intravenöz tromboliz önerilmemektedir (Kanıt düzeyi çok düşük, öneri düzeyi güçlü).

Akut iskemik inme süresi <4,5 saat olan ve izole servikal arter diseksiyonları olan hastalarda, IVT önerilmektedir (Kanıt düzeyi düşük, öneri düzeyi zayıf).

Akut iskemik inme süresi <4,5 saat olan ve intraserebral arter diseksiyonları olan hastalar için öneride bulunmak için yeterli kanıt yoktur (Kanıt düzeyi çok düşük, öneri düzeyi yok).

Akut iskemik inme süresi <4,5 saat olan ve son yedi gün içinde subakut (>6 saat) ST eleve miyokard enfarktüsü öyküsü olan hastalar için IVT önerilmemektedir (Kanıt düzeyi çok düşük, öneri düzeyi zayıf?).

Akut iskemik inme süresi <4,5 saat olan ve bir haftadan üç aya kadar ST eleve miyokard enfarktüsü öyküsü olan hastalar için öneride bulunmak için yeterli kanıt yoktur (Kanıt düzeyi çok düşük, öneri düzeyi yok).

Akut iskemik inme süresi <4,5 saat olan ve son üç ayda ST elevasyonsuz miyokard enfarktüsü öyküsü olan hastalar için alteplaz ile intravenöz tromboliz öneriyoruz (Kanıt düzeyi çok düşük, öneri düzeyi zayıf?).

Akut iskemik inme süresi <4,5 saat olan ve şüpheli ya da net olarak enfektif endokardit tanısı olan hastalarda IVT önerilmemektedir (Kanıt düzeyi düşük, öneri düzeyi güçlü).

IVT tedavisi akut iskemide uygun hastalarda önemli bir tedavi yöntemidir. Büyük damar oklüzyonlarında akut dönemde diğer bir tedavi yöntemi olan trombektomi öncesinde IVT verilmesi ile ilgili sonuçlar değişken olmakla birlikte daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Intravenöz tromboliz tedavisi sırasında uygulama ve izlem önerileri aşağıda özetlenmiştir. Daha ileri ayrıntılı bilgilere akut dönem kılavuzlarından ulaşılabilir. 49 IV alteplaz tedavisinde, 0,9 mg/kg (maksimum doz 90 mg), dozun %10'u bolus olarak verilecek şekilde 60 dakikada infüze edilir.

- Hasta izleme için yoğun bakım veya inme ünitesine yatırılır.
- Hastada şiddetli baş ağrısı, akut hipertansiyon, mide bulantısı veya kusma gelişirse veya nörolojik muayene kötüleşirse infüzyon durdurulur (IV alteplaz uygulanıyorsa) ve acil kraniyal BT taraması yapılır.
- Kan basıncını ölçülür ve IVT infüzyonu sırasında ve sonrasında 2 saat boyunca her 15 dakikada bir, daha sonra 6 saat boyunca her 30 dakikada bir, daha sonra IVT tedavisinden 24 saat sonraya kadar her saat başı nörolojik değerlendirmeler yapılır.
- SBP >180 mm Hg ise veya DBP >105 mm Hg ise kan basıncı ölçümlerinin sıklığı artırılır; BP'yi bu seviyelerde veya altında tutmak için antihipertansif ilaçlar uygulanır.
- Antikoagülanlara veya antiagregan ajanlara başlamadan önce IVT'den 24 saat sonra bir kontrol BT veya MR taraması yapılır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemiştir.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Declaration of Interests: The authors declare that there are no competing interests.

Kaynaklar

1. İnce B. İskemik inmede ikili antiagregan tedavi. *Türk Beyin Damar Hastalıkları Dergisi* 2019; 25(2): 86-93. **[Crossref]**1
2. Johnston SC, Easton JD, Farrant M, Barsan W, Conwit RA, Elm JJ, Kim AS, et al. Clopidogrel and Aspirin in Acute Ischemic Stroke and High-Risk TIA. *N Engl J Med*. 2018 Jul 19;379(3):215-225. **[Crossref]**
3. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE 3rd. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993 Jan;24(1):35-41. **[Crossref]**
4. Sandercock PA, Counsell C, Tseng MC, Cecconi E. Oral antiplatelet therapy for acute ischaemic stroke. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Mar 26;2014(3):CD000029. doi: 10.1002/14651858.CD000029.pub3. Update in: Cochrane *Database Syst Rev.* 2022 Jan 14;1:CD000029.

5. Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, Cockroft KM, Gutierrez J, Lombardi-Hill D, Kamel H, et al. Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2021 Jul;52(7):e364-e467. **[Crossref]**
6. CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischaemic stroke. CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. *Lancet*. 1997 Jun 7;349(9066):1641-9. **[Crossref]**
7. Sandercock PA, Counsell C, Kane EJ. Anticoagulants for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Mar 12;2015(3):CD000024.
8. Ringler J, Steck M, Shah SP, Chester KW. Indications and Evidence for Dual Antiplatelet Therapy After Acute Ischemic Stroke. *Crit Care Nurs Q*. 2020 Apr/Jun;43(2):122-137. **[Crossref]**
9. Johnston SC, Amarenco P, Albers GW, Denison H, Easton JD, Evans SR, Held P et al. SOCRATES Steering Committee and Investigators. Ticagrelor versus Aspirin in Acute Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med*. 2016 Jul 7;375(1):35-43. **[Crossref]**
10. Johnston SC, Amarenco P, Denison H, Evans SR, Himmelmann A, James S, Knutsson M, et al. THALES Investigators. Ticagrelor and Aspirin or Aspirin Alone in Acute Ischemic Stroke or TIA. *N Engl J Med*. 2020 Jul 16;383(3):207-217. **[Crossref]**
11. Bhatia K, Jain V, Aggarwal D, Vaduganathan M, Arora S, Hussain Z, Uberoi G, et al. Dual Antiplatelet Therapy Versus Aspirin in Patients With Stroke or Transient Ischemic Attack: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Stroke*. 2021 Jun;52(6):e217-e223. **[Crossref]**
12. Kennedy J, Hill MD, Ryckborst KJ, Eliasziw M, Demchuk AM, Buchan AM; FASTER Investigators. Fast assessment of stroke and transient ischaemic attack to prevent early recurrence (FASTER): a randomised controlled pilot trial. *Lancet Neurol*. 2007 Nov;6(11):961-969. **[Crossref]**
13. Wang Y, Wang Y, Zhao X, Liu L, Wang D, Wang C, Wang C, et al. CHANCE Investigators. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*. 2013 Jul 4;369(1):11-9. **[Crossref]**
14. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al; American Heart Association Stroke Council. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2018 Mar;49(3):e46-e110. **[Crossref]**
15. Kim D, Park JM, Kang K, Cho YJ, Hong KS, Lee KB, Park TH, et al. Dual Versus Mono Antiplatelet Therapy in Large Atherosclerotic Stroke. *Stroke*. 2019 May;50(5):1184-1192. **[Crossref]**
16. Markus HS, Droste DW, Kaps M, Larrue V, Lees KR, Siebler M, Ringelstein EB. Dual antiplatelet therapy with clopidogrel and aspirin in symptomatic carotid stenosis evaluated using doppler embolic signal detection: the Clopidogrel and Aspirin for Reduction of Emboli in Symptomatic Carotid Stenosis (CARESS) trial. *Circulation*. 2005 May 3;111(17):2233-40. **[Crossref]**
17. Litak J, Mazurek M, Kulesza B, Szmygin P, Litak J, Kamieniak P, Grochowski C. Cerebral Small Vessel Disease. *Int J Mol Sci*. 2020 Dec 20;21(24):9729. **[Crossref]**
18. SPS3 Investigators, Benavente OR, Hart RG, McClure LA, Szychowski JM, Coffey CS, Pearce LA. Effects of clopidogrel added to aspirin in patients with recent lacunar stroke. *N Engl J Med*. 2012 Aug 30;367(9):817-25. **[Crossref]**
19. Berberich A, Schneider C, Reiff T, Gumbinger C, Ringleb PA. Dual Antiplatelet Therapy Improves Functional Outcome in Patients With Progressive Lacunar Strokes. *Stroke*. 2019 Apr;50(4):1007-1009. **[Crossref]**
20. O'Carroll CB, Barrett KM. Cardioembolic Stroke. *Continuum (Minneap Minn)*. 2017 Feb;23(1):111-132. **[Crossref]**
21. Sacchetti DC, Furie KL, Yaghi S. Cardioembolic Stroke: Mechanisms and Therapeutics. *Semin Neurol*. 2017 Jun;37(3):326-338.. **[Crossref]**
22. İnce B. Kardiyoembolik inme. Gökçe M, editör. İnme-I. Ankara: *Türkiye Klinikleri*;2018:34-39
23. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991 Aug;22(8):983-988. **[Crossref]**
24. Lehtola H, Airaksinen KEJ, Hartikainen P, Hartikainen JEK, Palomäki A, Nuotio I, Ylitalo A, et al. Stroke recurrence in patients with atrial fibrillation: concomitant carotid artery stenosis doubles the risk. *Eur J Neurol*. 2017 May;24(5):719-725. **[Crossref]**
25. Homma S, Thompson JL, Pullicino PM, Levin B, Freudenberger RS, Teerlink JR, Ammon SE, et al. WARCEF Investigators. Warfarin and aspirin in patients with heart failure and sinus rhythm. *N Engl J Med*. 2012 May 17;366(20):1859-69. **[Crossref]**
26. Kamel H, Healey JS. Cardioembolic Stroke. *Circ Res*. 2017 Feb 3;120(3):514-526. d **[Crossref]**
27. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, Fang MC, et al. American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Council on Peripheral Vascular Disease. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014 Jul;45(7):2160-236.
28. Abdelghani M, El-Shedoudy SAO, Nassif M, Bouma BJ, de Winter RJ. Management of Patients with Patent Foramen Ovale and Cryptogenic Stroke: An Update. *Cardiology*. 2019;143(1):62-72. **[Crossref]**
29. Kent DM, Ruthazer R, Weimar C, Mas JL, Serena J, Homma S, Di Angelantonio E, et al. An index to identify stroke-related vs incidental patent foramen ovale in cryptogenic stroke. *Neurology*. 2013 Aug 13;81(7):619-625. **[Crossref]**
30. Homma S, Sacco RL, Di Tullio MR, Sciacca RR, Mohr JP; PFO in Cryptogenic Stroke Study (PICSS) Investigators. Effect of medical treatment in stroke patients with patent foramen ovale: patent foramen ovale in Cryptogenic Stroke Study. *Circulation*. 2002 Jun 4;105(22):2625-31. **[Crossref]**
31. Cohen A, Tzourio C, Bertrand B, Chauvel C, Bousser MG, Amarenco P. Aortic plaque morphology and vascular events: a follow-up study in patients with ischemic stroke. FAPS Investigators. French Study of Aortic Plaques in Stroke. *Circulation*. 1997 Dec 2;96(11):3838-3841. **[Crossref]**
32. Di Tullio MR, Russo C, Jin Z, Sacco RL, Mohr JP, Homma S; Patent Foramen Ovale in Cryptogenic Stroke Study Investigators. Aortic arch plaques and risk of recurrent stroke and death. *Circulation*. 2009 May 5;119(17):2376-2382. **[Crossref]**
33. Yuan SM, Humuruola G. Stroke of a cardiac myxoma origin. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2015 Mar-Apr;30(2):225-34. **[Crossref]**
34. Zoltowska DM, Sadic E, Becoats K, Ghetiya S, Ali AA, Sattiraju S, Missov E. Cardiac papillary fibroelastoma. *J Geriatr Cardiol*. 2021 May 28;18(5):346-351.
35. Gladstone DJ, Spring M, Dorian P, Panzov V, Thorpe KE, Hall J, Vaid H, et al. EMBRACE Investigators and Coordinators. Atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke. *N Engl J Med*. 2014 Jun 26;370(26):2467-77. **[Crossref]**
36. Shpak M, Ramakrishnan A, Nadasdy Z, Cowperthwaite M, Fanale C. Higher Incidence of Ischemic Stroke in Patients Taking Novel Oral Anticoagulants. *Stroke*. 2018 Dec;49(12):2851-2856. **[Crossref]**
37. Ahmed N, Steiner T, Caso V, Wahlgren N; ESO-KSU session participants. Recommendations from the ESO-Karolinska Stroke Update Conference, Stockholm 13-15 November 2016. *Eur Stroke J*. 2017 Jun;2(2):95-102. **[Crossref]**
38. Hart RG, Diener HC, Coutts SB, Easton JD, Granger CB, O'Donnell MJ, Sacco RL, et al. Cryptogenic Stroke/ESUS International Working Group. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *Lancet Neurol*. 2014 Apr;13(4):429-38. **[Crossref]**

39. Mac Grory B, Flood SP, Apostolidou E, Yaghi S. Cryptogenic Stroke: Diagnostic Workup and Management. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2019 Dec 3;21(11):77. **[Crossref]**
40. Boeckh-Behrens T, Kleine JF, Zimmer C, Neff F, Scheipl F, Pelisek J, Schirmer L,et al. Thrombus Histology Suggests Cardioembolic Cause in Cryptogenic Stroke. *Stroke.* 2016 Jul;47(7):1864-1871. **[Crossref]**
41. Sporns PB, Hanning U, Schwindt W, Velasco A, Minnerup J, Zoubi T, Heindel W, et al. Ischemic Stroke: What Does the Histological Composition Tell Us About the Origin of the Thrombus? *Stroke.* 2017 Aug;48(8):2206-2210. **[Crossref]**
42. Gratz PP, Gralla J, Mattle HP, Schroth G. Embolic strokes of undetermined source: support for a new clinical construct. *Lancet Neurol.* 2014 Oct;13(10):967. **[Crossref]**
43. Hart RG, Catanese L, Perera KS, Ntaios G, Connolly SJ. Embolic Stroke of Undetermined Source: A Systematic Review and Clinical Update. *Stroke.* 2017 Apr;48(4):867-872. **[Crossref]**
44. Ntaios G. Embolic Stroke of Undetermined Source: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 2020 Jan 28;75(3):333-340. **[Crossref]**
45. Ntaios G, Papavasileiou V, Milionis H, Makaritsis K, Manios E, Spengos K, Michel P, et al. Embolic strokes of undetermined source in the Athens stroke registry: a descriptive analysis. *Stroke.* 2015 Jan;46(1):176-181. **[Crossref]**
46. Chua SK, Hsieh FI, Hu CJ, Wang IK, Lee JT, Yeh HL, Lin KY, et al. Taiwan Stroke Registry Investigators. Prognostic impact of renal dysfunction on embolic stroke of undetermined source-Role beyond CHA2 DS2 -VASc score: Results from Taiwan Stroke Registry. E*ur J Neurol.* 2021 Apr;28(4):1253-1264. **[Crossref]**
47. Hart RG, Sharma M, Mundl H, Kasner SE, Bangdiwala SI, Berkowitz SD, Swaminathan B, Lavados P, et al. NAVIGATE ESUS Investigators. Rivaroxaban for Stroke Prevention after Embolic Stroke of Undetermined Source. *N Engl J Med.* 2018 Jun 7;378(23):2191-2201. **[Crossref]**
48. Diener HC, Sacco RL, Easton JD, Granger CB, Bernstein RA, Uchiyama S, Kreuzer J, et al.RE-SPECT ESUS Steering Committee and Investigators. Dabigatran for Prevention of Stroke after Embolic Stroke of Undetermined Source. *N Engl J Med.* 2019 May 16;380(20):1906-1917. **[Crossref]**
49. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, Biller Jet al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/ American Stroke Association. *Stroke.* 2019 Dec;50(12):e344-e418. **[Crossref]**
50. Berge E, Whiteley W, Audebert H, De Marchis GM, Fonseca AC, Padiglioni C, de la Ossa NP, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Eur Stroke J.* 2021 Mar;6(1):I-LXII. **[Crossref]**
51. LeCouffe NE, Kappelhof M, Treurniet KM, Rinkel LA, Bruggeman AE, Berkhemer OA, Wolff L, et al. MR CLEAN–NO IV Investigators. A Randomized Trial of Intravenous Alteplase before Endovascular Treatment for Stroke. *N Engl J Med.* 2021 Nov 11;385(20):1833-1844. **[Crossref]**
52. Yang P, Zhang Y, Zhang L, Zhang Y, Treurniet KM, Chen W, Peng Y, et al. DIRECT-MT Investigators. Endovascular Thrombectomy with or without Intravenous Alteplase in Acute Stroke. *N Engl J Med.* 2020 May 21;382(21):1981-1993. **[Crossref]**

IUC UNIVERSITY PRESS

BÖLÜM 1.4
HEMORAJİK BEYİN DAMAR HASTALIKLARI: ETİYOPATOGENEZ

Esra KOÇHAN KIZILKILIÇ
Melda BOZLUOLCAY

DOI: 10.5152/5814

Hemorajik Beyin Damar Hastalıkları: Etiyopatogenez ve Tedavi

Hemorrhagic Cerebrovascular Diseases: Etiopathogenesis and Treatment

BÖLÜM HAKKINDA

İnmelerin yaklaşık %15'ini oluşturan serebral hemorajiler beyin parankimi ya da onu çevreleyen meninksler arası boşluklarda olan kanamayı ifade eder ve intraparankimal kanama, subaraknoid kanama, epidural kanama ya da subdural kanama şeklinde karşımıza çıkabilir. Bu bölümde serebral hemorajilerin tanısı, tipleri, risk faktörleri ve tedavisi konusunda detaylı ve güncel bilgiler verilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar kelimeler: Hemoraji, inme, anevrizma, amiloid anjiopati

ABOUT the CHAPTER

Cerebral hemorrhages, which constitute approximately 15% of strokes, refer to bleeding in the brain parenchyma or the spaces between the surrounding meninges and may be presented as intraparenchymal hemorrhage, subarachnoid hemorrhage, epidural hemorrhage or subdural hemorrhage. This section aims to provide detailed and up-to-date information on the diagnosis, types, risk factors and treatment of cerebral hemorrhages.

Keywords: Hemorrhage, stroke, aneurysm, amyloid angiopathy

Serebrovasküler inme dünyada mortalite ve morbiditede üçüncü sırada yer almaktadır. Tüm inmeler içinde iskemik inme yaklaşık %85, intraserebral hemoraji %15 oranında görülmektedir.[1] Serebral hemorajiler beyin parankimi ya da onu çevreleyen meninksler arası boşluklarda olan kanamayı ifade eder: intraparankimal kanama, subaraknoid kanama, epidural kanama ya da subdural kanama şeklinde karşımıza çıkabilir.

İntraparankimal Kanamalar

İntraparankimal kanama tüm inmelerin %10 ila %15'sini oluşturur ve yüksek mortalite ve morbidite ile ilişkilidir.2 Beyin dokusu içine kanamayı ifade eder. Tüm dünyada yılda 100.000'de 24,6 kişi intrakranial kanama yaşamaktadır.[3] Mortalite oranı ilk bir ayda %30-50 arasında olup sağ kalanların sadece %20si 6 ay sonra tam fonksiyonelliğine kavuşur.[4] Ölümlerin yarısı ilk 24 saatte gerçekleşir. Bu yüzden zamanında ve etkin tedavi önemlidir. 55 yaş ve üzeri kişilerde insidans artar. Erkek cinsiyette daha fazla görülmektedir.[5] İleri yaş, erkek cinsiyet ve Asya köken risk faktörüdür. Düşük- orta gelirli ülkelerde gelişmiş ülkelere göre 2 kat daha sık rastlanır.

İntrakranial kanamaların büyük çoğunluğu hipertansif arteriyopati ve serebral amiloid anjiopati (SAA) gibi küçük-orta boy damarları etkileyen hastalıklardan kaynaklanır. Yani hipertansiyon (HT) ve SAA en önemli etiyolojik olarak en sık nedendir. Diğer risk faktörleri alkol alımı (doza bağımlı), düşük kolesterol düzeyleri (iskemik inmelerin aksine), genetik (Apolipoprotein E (APOE) geni ve onun e2 ve e4 alelleri), antikoagülan ilaç kullanımı ve kokain gibi sempatomimetik ilaçlar sayılabilir.[6] Kanamaların bir kısmı da (yaklaşık %20 gibi) arteriyovenöz malformasyonlar, kavernomlar veya fistüller gibi "makrovasküler" kaynaklardan meydana gelir. Özellikle kadın cinsiyet, primer intraventriküler kanama, 65 yaş altı hastalarda lober kanamalarda ve HT- antikogülan ilaç kullanımı gibi risk faktörlerinin olmadığı durumlarda vasküler anomali ortaya çıkma olasılığı daha yüksektir.7 Diğer nedenler arasında iskemik inmelerin hemorajik transformasyonu, serebral venöz

CC BY 4.0: Telif hakkı yazarlardadır. Bu kitabın içeriği Creative Commons Atıf 4.0 Uluslararası lisans altında lisanslanmıştır.

Esra Koçhan Kızılkılıç[1]
Melda Bozluolcay[2]

[1]Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye
[2]İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
E-posta: dr.kochanesra@gmail.com
melda56@gmail.com

Bu bölümü alıntıla / Cite this chapter as: Koçhan Kızılkılıç E, Bozluolcay M. Hemorajik Beyin Damar Hastalıkları: Etiyopatogenez ve Tedavi. Siva A, Kızıltan M, Yeni SN, Karaali Savrun F, ed. *Nöroloji Ders Kitabı II: Sinir Sistemi Hastalıkları ve Tedavi* içinde. İstanbul: İÜC Üniversite Yayınevi; 2024: 32-4.Cilt II.

tromboz, tümörler, trombositopeni, hemofili gibi hematolojik bozukluklar ve vaskülitler yer alır (tablo 1). [8]

Tablo 1. Travmatik olmayan intraparankimal kanama etiyolojisia

Travmatik olmayan intraparankimal kanama	
• Primer/spontan	%80
- Hipertansif	%65
- Amiloid anjıopati	%15
• Sekonder	%20
- Kanama diyatezi	%12
* iyatrojenik (antikogaülan/antiagregan kullanımı)	
* konjenital	
* kazanılmış	%8
- Diğer nedenler	
Vasküler malformasyonlar	
Neoplazma	
Hemorajik transformasyon	
İlaç /madde kullanımı (kokain ve amfetaminler gibi)	

[a]Aguilar MI, Freeman WD. Spontaneous intracerebral hemorrhage. Semin Neurol. 2010 Nov;30(5):555-564 kaynağından uyarlanmıştır.[8]

Hipertansif kanamalar daha çok derin perforan arter yapılarını etkileyerek bazal gangliyon ve beyin sapı kanamalarına neden olurken (şekil 1), SAA ise kortikal ve leptomeningeal dallarda amiloid birikime bağlı olarak daha çok lober kanamalara neden olurlar. Bununla birlikte özellikle ileri yaşlarda lober kanamalarda hem HT hem de SAA aynı anda etken olabilir. Hipertansiyon, lipohiyalinozis olarak bilinen küçük-orta penetran damarların duvarlarında mikroskobik dejeneratif değişikliklere neden olan hipertansif vaskülopatiye yol açar.

Klinik

Klinik hematom lokalizasyonu ve ventriküle açılımın mevcudiyetine bağlı olarak değişkenlik gösterir. Baş ağrısı, meningeal iritasyon bulguları (bulantı-kusma, ense sertliği), nöbet, koma, fokal nörolojik defisitler ile prezente olabilir. İlk damar yırtılmasından sonra hematom büyümeye devam edebilir. Hematom büyümesi hastaların yaklaşık üçte birinde meydana gelir. Hematom genişlemesi beraberinde getirdiği orta hat ve serebral herniasyon nedeni ile nörolojik kötüleşmenin yaygın nedenlerinden biridir. Genelde 24 saat içinde büyüme meydana gelir. Hematom ve etrafında ödem mekanik etki ile parankim hasarına yol açar. Perihematomal ödem kanama sonrası ilk 2 hafta içinde gelişir ve en hızlı ilk 48 ila 72 saat içinde gelişir. İntraserebral kanama kliniğini, iskemi kliniğinden ayırt etmek kolay değildir. Bulantı- kusma, ense sertliği, koma, yüksek diyastolik basınç kanamayı daha çok düşündürse de net olarak ayırım sağlamaz. Bu aşamada görüntüleme yardımcı olacaktır.

Görüntüleme

Kontrastsız kranial bilgisayarlı tomografi (BT) kanamaya en duyarlı görüntüleme yöntemdir. Kısa süreli ve hızlı uygulanımı sayesinde acil servislerde rahatça uygulanan bu tetkik ile hem tanı sağlanır hem de hematomun yerleşimi, ventriküler sisteme uzanımı, çevre ödem varlığı, kitle etkisinin gelişimi ve orta hat şifti gibi diğer bilgiler de edinilir. Beyin sapındaki küçük kanamalarda ise bu bölgedeki kemik yapılardan kaynaklanan artefakt nedeni ile duyarlılığı azalabilir. BT anjio ise kanama saptandıktan sonra altta yatan sekonder nedenleri (vasküler malformasyon, anevrizma gibi) ortaya çıkaran non-invaziv bir tetkiktir. Gerekirse DSA ile de vasküler malformasyon olup olmadığını doğrulanabilir. İntraserebral kanamanın çoğunluğu hipertansif küçük damar arteriyopatisine bağlı olsa da vasküler görüntüleme ile diğer etiyolojilerini dışlamak için gereklidir. Manyetik rezonans (MR) görüntüleme de kanama tespiti için kullanılabilir. Hemoglobinin patolojik süreç sırasında farklı aşamalardan geçmesi nedeniyle MR'da görüntüleme özellikleri zamanla değişir. Akut dönemde gradient echo (GRE) sekansı kanamaya en duyarlı MR sekansıdır. Etiyolojide serebral ven trombozundan şüpheleniliyorsa, venografi yapılmalıdır.

BT anjioda ya da kontrastlı kranial BT'de saptanan ve hematom içinde kontrast ekstravazasyonu gösteren 'spot sign' işareti hematom genişlemesinin belirleyicisidir ve aktif kanamayı gösterir.[9]

Şekil 1. Hipertansif talamik (sağ ok) ve intraventriküler kanama (sol ok)



Prognostik Faktörler

İntrasrebral kanama prognozu belirlemek için çeşitli skorlamalar oluşturulmuştur. Glasgow koma skalası genel olarak hastaların bilinç durumu değerlendirmesini yapmak için geliştirilmiş basit bir skaladır (Tablo 2).10 3-15 puan arası derecelendirilir. Göz açma yanıtı, sözel ve motor yanıt olmak olmak üzere üç parametre değerlendirilir. Bunlardan bir tanesi olan İntraserebral Kanama Skoru 30 günlük mortaliteyi tahmin eden basit bir skorlamadır (Tablo 3).[11] Yüksek puanlar kötü prognoza işaret eder. Bu skorlamadaki parametreler: Yaş, hematom hacmi, intraventriküler açılım varlığı, infratentoryal yerleşim ve Glasgow Koma Skalası (GKS) 'dır. Diğer bir skorlama olan FUNC skorlaması (Functional Outcome in Patients with Primary Intracerebral Hemorrhage) mortaliteden daha çok fonksiyonellik ile ilgili bilgi verir. Yüksek puanlar fonksiyonel bağımsızlıkla ilişkilidir (Tablo 4).[12]

Tablo 2. Glasgow koma skalası (GKS)[a]

Göz yanıtı		Verbal yanıt		Motor yanıt	
Spontan	4	Oryante	5	Komutlara uyuyor	6
Sesli uyaran	3	Konfüze	4	Uyaranı lokalize ediyor	5
Ağrılı uyaran	2	Uygunsuz kelime	3	Uyarandan kaçırma	4
Yanıt yok	1	Anlamsız bağırma- inleme	2	Dekortike postür	3
		Yanıt yok	1	Deserebre postür	2
				Yanıt yok	1

[a]Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. Lancet. 1974 Jul 13;2(7872):81-84 kaynağından uyarlanmıştır.[10]

Tablo 3. İntraserebral kanama skoru[a]

Komponent	Puan
Gks	
3–4	2
5–12	1
13–15	0
Hematom hacmi, cm3	
≥30	1
<30	0
İntraventriküler kanama	
Evet	1
Hayır	0
İnfratentoryal orgin	
Evet	1
Hayır	0
Yaş	
≥80	1
<80	0

[a]Hemphill JC 3rd, Bonovich DC, Besmertis L, Manley GT, Johnston SC. The ICH score: a simple, reliable grading scale for intracerebral hemorrhage. Stroke. 2001 Apr;32(4):891-7 kaynağından uyarlanmıştır.[11]

Tedavi

İntraserebral kanama hayatı tehdit eden ve bu yüzden zamanında teşhis ve tedavi gerektiren acil bir durumdur. Hastaların öncelikle havayolu ve solunum- dolaşım stabilizasyonu sağlanmalı ve GKS 8 ve altı olan hastaların yoğun bakım şartlarında takip edilmelidir. İntraserebral kanama tedavisinde, başlıca kan basıncı kontrolü, intrakraniyal basınç artışı ve beyin ödemi tedavisi amaçlanmalıdır.

Tansiyon Kontrolü

İntrareserebral kanama hastaları genelde yüksek kan basıncı ile hastaneye başvururlar. Patofizyolojik mekanizmalar, nöroendokrin sistemin stres aktivasyonunu ve artan kafa içi basınç ile açıklanabilir. Yüksek kan basıncı hem kanama büyümesi hem de kötü sonuçlar ile ilişkilidir. Bu nedenle kanama hastasında kan basıncı kontrolü temel hedef olmalıdır. Kan basıncının çok düşürülmesi de beyin perfüzyonunu bozacağından denge sağlanmalıdır. Yüksek kan basıncı tedavisinde kısa etkileri nedeni ile labetalol, nikardipin, esmolol, enalapril verilebilir. Hidralazin ve nitroprussidden intrakranial hipertansiyon yan etkisi nedeni ile kaçınılmalıdır. Kan basıncı regülasyonu ile ilgili kılavuz önerileri aşağıda özetlenmiştir.[13]

1. 150 ila 220 mmHg arasında sistolik kan basıncı (SKB) ile başvuran intraserebral kanama hastaları için, SKB'nin 140 mmHg'ye akut olarak düşürülmesi güvenlidir ve fonksiyonel sonucu iyileştirmede etkili olabilir.

2. SBP >220 mmHg ile başvuran intraserebral kanama hastalarında, yakın kan basıncı izlemi sürekli intravenöz infüzyon ile kan basıncının agresif bir şekilde azaltılması makul olabilir.

3. Kan basıncının uzun süreli kontrolünün tekrarlayan İSK riskini azalttığı düşünülmektedir. Bu nedenle tüm hastalarda intraserebral kanama sonrası kan basıncı iyi kontrol edilmelidir. Kılavuzlar, 130/80'den daha düşük bir hedef kan basıncı kontrolü önerisi sunmaktadır.

Tablo 4. FUNC skoru[a]

Komponent	Puan
Hematom hacmi, cm3	
<30	4
30–60	2
>60	0
Yaş	
<70	2
70–79	1
≥80	0
Lokalizasyon	
Lober	2
Derin	1
infratentoryal	0
GKS	
≥9	2
≤8	0
Kanama öncesi bilişsel bozukluk	
Hayır	1
Evet	0

[a]Rost NS, Smith EE, Chang Y, Snider RW, Chanderraj R, Schwab K, FitzMaurice E, et al. Prediction of functional outcome in patients with primary intracerebral hemorrhage: the FUNC score. Stroke. 2008 Aug;39(8):2304-2309 kaynağından uyarlanmıştır.[12]

Koagülasyon Kontrolü

Antikoagülan kullananlarda ortaya çıkan kanamalarda antikoagülasyon etkinin en hızlı şekilde baskılanması en önemli tedavi basamağını oluşturur. Hasta varfarin kullanıyorsa etkisini tersine çevirmek için 5-10 mg dozda K vitamini infüzyonu hemen başlatılmalı ve 30 dakika içinde yavaş yavaş verilmelidir. K vitamini ile INR'yi 4 saat gibi kısa bir sürede düşer. K vitaminin etkisi beklenirken pıhtılaşma faktörlerini içeren taze donmuş plazma verilebilir. Antiagregan kullanan hastalarda ya da trombositopenisi olan hastalarda trombosit infüzyonu uygulanabilir.[14] Heparin kullanımı ile ilişkin intrakranial kanamalar daha nadirdir, heparin antidotu olarak protamin sülfat kullanılabilir.

İntrakranial Basınç Artışı

Bunun nedeni hematomun kitle etkisi, perihematomal ödem ve intraventriküler kanamadan dolayı olan hidrosefali (ventriküler drenajın bozulması nedeni ile) olabilir. GKS 8 ve altında olanlar ile tentoryal herniasyon kliniği olan ya da belirgin intraventriküler kanaması olanlarda intrakranial basınç monitorizasyonu yapılması önerilmekte olup beyin perfüzyon basıncı 50 ila 70 mmHg

arasında tutulması önerilmektedir.[13] İntrakranial basınç artışında öncelikle yatak başının yükseltilmesi, analjezi ve sedasyon gibi basit önlemler alınmalıdır.[6] Transtentoryal herniasyon riski olan hastalarda mannitol veya hipertonik salin ile hiperosmolar tedavi düşünülebilir. Streoidler spoantan intrakraniyal kanama hastalarında intrakranial basınç artışı tedavisinde kullanılmamalıdır.[13]

Ateş, Anemi ve Hiperglisemi Tedavisi

Ateş özellikle intraventriküler kanamalarda görülmektedir ve prognozu kötü etkilemektedir. Ateş kaynağını bulmak için gerekli tetkikler yapılmalı ve ateş kontrolü sağlanmalıdır. Anemi de intrakranial kanama hastalarının %25'inde hastane başvurusu sırasında ya da yatış sırasında görülmektedir. Genellikle geniş hematomlarda görülen anemi de hötü prognozla ilişkili olup gerekirse hastalara kan transfüzyonu yapılmalıdır. Hiperglisemi intrakranial kanama hastalarında kötü prognoz ile ilişkilidir. Bu yüzden özellikle erken dönemde glukoz seviyerinin dengede tutulması gerekmektedir.

Cerrahi Tedavi

Eksternal ventriküler drenaj, hematom boşaltılması- aspirasyonu, ventrikül içi fibrinolitik tedaviler de uygun hastalarda beyin cerrahisi tarafından uygulanabilir. Nörolojik olarak kötüleşen veya ventriküler obstrüksiyon nedeniyle beyin sapı kompresyonu ve/veya hidrosefalisi olan serebellar kanaması olan hastalar, mümkün olan en kısa sürede kanama cerrahi olarak boşaltılmalıdır. Bu hastaların cerrahi boşaltım yerine ventriküler drenaj ile başlangıç tedavisi önerilmemektedir.[13] Serebellar kanamalarda 3 cm üzerindeki kanamalarda cerrahi önerilmektedir.[15]

Serebral Amiloid Anjiopati

Serebral amiloid anjiyopati (SAA), serebral korteks ve leptomeninkslerde küçük-orta büyüklükteki kan damarlarında nadiren de venüllerde, amiloid birikimi ile karakterize bir küçük damar vaskülopatisidir. Amiloid birikimine yol açan altta yatan mekanizma hala net olarak bilinmemekle birlikte, damar duvarında düz kas hücrelerinin kaybı, duvar kalınlaşması, lümen daralması, mikroanevrizma oluşumu ve mikro kanamalar ile karakterize dejeneratif değişiklikler meydana gelir. Amiloid beta protein en sık rastlanan amiloid protein olmakla cystatin C, prion protein, transthyretin diğer amiloid proteinler arasında yer alır. Bu proteinlerin esas olarak beyin dokusundan kaynaklandığı ve perivasküler drenaj ile vasküler duvara taşındığı ve damarların media ve adventisya tabakasında biriktiği düşünülmektedir.

SAA genellikle asemptomatiktir. Ancak bu birikimler damarları kırılgan hale getirerek özellikle yaşlı popülasyonda intraparankimal kanamalara neden olabilir. Spontan intrasrebral kanamaların %20'sini oluştururlar. Bunun dışında SAA bilişsel bozulmalara, insidental mikrokanamalara, hemosiderozise ve eğer bu birikimlere karşı otoimmun yanıt gelişirse ise subakut başlangıçlı ensefalopati, baş ağrıları, fokal nörolojik belirtilere de neden olabilir. Genellikle sporadik olmakla birlikte familyal bir sendroma ya da Alzehimer hastalığına (AH) eşlik edebilir. Sporadik SAA 65 yaş ve üstünde sıklığı artar.[16] Prevalans kadınlarda daha yüksektir. Alzheimer hastaların %80-90 gibi yüksek oranda SAA saptanır. AH için belirlenmiş bir risk olan ApoE geninin (ApoE) e4 alelinin, SAA için bir risk olduğu bildirilmiştir. Aynı zamanda e2 ve e4 allellerinin kanama ile ilişkili olduğu saptanmıştır.[17]

Tanı klinik, radyolojik ve patolojik bulgular ile konur. Hastaları serebral amiloid anjiyopati açısından değerlendirirken Boston kriterleri yaygın olarak kullanılır (Tablo 5). Bu kriterler ilk olarak 1995 yılında yayınlanmış sonrasında modifiye edilmiştir.[18] SAA olasılığını değerlendirmek için kullanılan klinik, patolojik ve radyografik kriterlerin bir kombinasyonudur. Kesin tanı ancak beynin ölüm sonrası histopatolojik veriler ile konulabilir. Bununla birlikte, görüntüleme veya doku örneklemesi kullanılarak "muhtemel SAA" tanısı konulabilir. Yaşlı popülasyonda intraparankimal kanamanın en sık nedenidir. Daha çok lober bölgelerde özellikle de oksipital hemisferde kanamalara neden olurlar. Bunun nedeni, temporal ve oksipital loblarda kortiko-subkortikal damarlardaki vasküler amiloid birikintilerinin dağılımı ile ilişkilidir. SAA'da tipik olarak hipertansif kanamalar için spesifik olan derin yapılar (bazal ganglia, talamus, beyin sapı) korunur. Serebellum tutulumu nadirdir. SAA en sık klinik prezentasyonu intrserebral kanamalar olsa da bu amiloid birikimlerinin meydana getirdiği kortikal mikrokanamalar da bilişsel bozukluk gibi sekellere neden olur. Gradient eko MR ya da SWI sekansları en önemli tanı yöntemidir. Kortikal/subkortikal lokalizasyondaki peteşiyal hemorajiler SAA tanısını destekler. (Şekil 2)

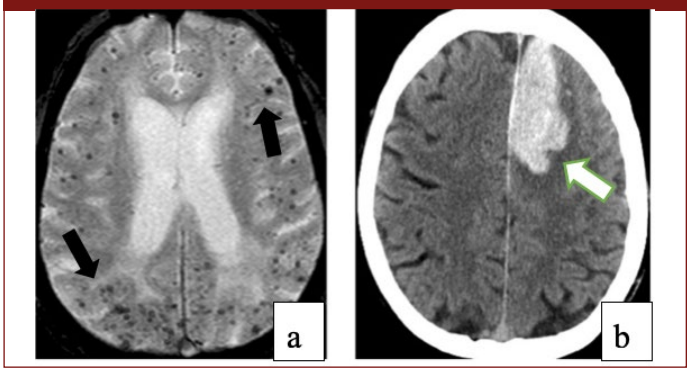
Tedavi

SAA ile ilişkili hemorajik kanamaların yönetimi diğer kanamalar gibidir. Bu hastalarda mümkün olabildikçe antiagregan ve antikoagülan tedaviden kaçınmak gerekir. Amiloid birikimi ya da hemorajiyi önlemek adına kanıtlanmış bir tedavi yöntemi yoktur. Amiloid birikimini önlemek ya da geri döndürmek adına bazı ilaçlar ile ilgili çalışmalar hayvanlarda başarılı sonuçlansa da insanlarda henüz kanıtlanan çalışma yoktur.[19] İmmünsupresanlar SAA ili ilişkili enflamasyon durumlarında kullanılabilir. Tedaviye yönelik anti amiloid yaklaşımları henüz faz 3 denemelerinde araştırılmamıştır. Hipertansiyon bu hastalarda tekrarlayan kanama riskini arttırmaktadır. Kan basıncının düşürülmesi SAA ile ilişkili kanama riskini azaltabilir

Tablo 5. Boston kriterleri[a]

• Kesin SAA– Post mortem inceleme tanı konur. Lobar, kortikal, veya kortikal/subkortikal hemoraji Başka bir tanısal lezyonun olmaması Vaskülopatili ile birlite şiddetli SAA
• Muhtemel "probable" SAA (+ patolojik kanıtlı) Klinik veri ve patolojik doku (hematom veya kortikal biyopsi) Lobar, kortikal-subkortikal kanama veya kortikal kanama CAA'nın patolojik kanıtı Başka bir tanısal lezyonun olmaması
• Muhtemel "probable"SAA - Klinik ve radyolojik bulgu Kortikal, lober veya kortikal-subkortikal bölgelerle sınırlı çoklu kanamalar Başka bir tanısal lezyonun olmaması Yaş ≥55 yıl
• Olası CAA (görüntülemeli)- klinik ve radyolojik bulgu Tek lober, kortikal veya kortikal-subkortikal intrasrebrak kanama, serebral mikrokanama veya yaygın, yüzeysel siderosis Başka bir tanısal lezyonun olmaması • Yaş ≥55

Şekil 2. a- Amiloid anjiopati (siyah oklar) ve b- lober kanama (beyaz ok)



Arteriovenöz Malformasyonlar (AVM) ve Arteriovenöz fistüller (AVF)

AVM konjenital olan ve kapiller ağın gelişim problem nedeni ile arterial ve venöz sistemdeki direk bağlantılara denir. Arterler tarafından beslenen, venler tarafından drene edilen, kapiiler yatak olmaksızın nidus içeren displastik damar yumağıdır. Kongenital olmakla birlikte herhangi yaş grubunda semptomatik hale gelebilirler. En sık görülme yaşı 20- 40 yaş arası genç erişkin grubudur. Cinsiyetler arası farklılık yoktur.[20] Hastaların Klinikte en sık görülen semptom kanama, baş ağrısı ve nöbetlerdir. Kanama AVM'lerin en önemli komplikasyonudur ve hastaların %50'si kanama ile gelir.[21] Kanamalar daha çok intraserebral olmakla birlikte intraventriküler ya da subaraknoid kanamaya da neden olabilirler. Yıllık rüptür riski %2 ile %4 arasındadır.[22] Derin nidus yerleşimi, derin venöz drenaj, venöz drenajda bozukluk, intra/ekstranidal anevrizma olması, geçirilmiş kanama öyküsü, kanama için risk faktörleridir. Vakaların %85'i supratentoryal yerleşimlidir. Posterior fossa AVM'lerinde mortalite daha yüksektir.

Tanıda Dijital subtraction anjiyografi (DSA), AVM'lerin değerlendirilmesinde altın standart olarak kabul edilir. Non- invaziv tetkikler ile AVM saptansa da nidus boyutunu değerlendirmek, arteriyel beslenmeyi ve drene edici venöz yapıları ayrıntılı incelemek için özellikle tedavi öncesi DSA yapılmalıdır.

Spetzler Martin skalası, AVM tedavisinde cerrahi uygunluğu ve cerrahi riskleri değerlendirmek amacıyla yaygın olarak kullanılan basit ve pratik bir skaladır. AVM tedavisi radyoterapi, cerrahi rezeksiyon ve endovasküler embolizasyon şeklinde planlanabilir.

AVF, dural AVF, pial AVF ve galen veni anevrizmal malformasyonu olarak sınıflandırılabilen serebral arterial ve venöz sistem arasında anormal direk bağlantılardır. Dural arteriyovenöz fistüller (DAVF'ler), dura yaprakçıkları içinde, meningeal arterler ile dural venöz sinüsler ve / veya subaraknoid damarlar arasındaki anormal bağlantılardır. AVM'lere kıyasla daha ileri yaşlarda ortaya çıkarlar. DAVF tüm vasküler malformasyonların %10-15'nu oluşturmaktadır.[23] Daha çok kadın cinsiyette ve 30-80 yaş arasında ortaya çıkmaktadır.[24] Etiyolojisi belirsiz olmakla birlikte travma, cerrahi, venöz stenoz ya da sinüs trombozu sonrası kazanıldığı düşünülmektedir. Fistülün hemodinamik özelliklerine ve konumuna bağlı olarak klinik belirtiler değişken olabilir. Kanama şeklinde prezente olabileceği gibi kanama dışı, baş ağrısı, pulsatil tinnitus gibi nörolojik defisitler ile de karşımıza çıkabilir. Oskültasyon ile muayene edildiğinde duyulan objektif tinnitus DAVF için önemli bir klinik belirtidir. Orbital konjesyon, kranial sinir paralizisi, kronik başağrısı diğer semptomlar arasındadır. Kanama DAVF'ların önemli bir komplikasyonudur. Asemptomatik vakalarda yıllık kanama oranı %1,4 iken, semptomatik olanlarda bu oran % 19'a yükselmektedir. Endovasküler embolizasyon DAVF için başlıca tedavi yöntemi olup cerrahi tedavi ve radyocerrahi daha az uygulanan tedavi yöntemleridir.

Kavernom

Kavernomlar santral sinir sisteminin yavaş akımlı vasküler malformasyonlarıdır. Kavernomlar beyin dokusu içermeyen dilate kapiller kümelerinden oluşur. Bu dilate kapiilerden tekrarlayan mikrohemorajiler ve trombozlar meydana gelir. Yavaş akımlı ve düşük basınca sahip olması nedeni ile rüptür riski arteriyovenöz malformasyonlara göre düşüktür. Otopsi çalışmaları ve görüntüleme serilerine göre genel popülasyonda insidansı yaklaşık %0,4-0.8'dir.[25] %25'ini çocuk hastalar oluşturur, yetişkinde ise 4 ve 5. dekatlarda ortaya çıkar.[26] Tüm vasküler malformasyanların %10-25'sini oluştururlar.27 Kadın ve erkek cinsiyette eşit oranda görülür. Kavernomların %40-60'ı multiple olup genetik geçiş gösterir. Ailesel olanlar otozomal dominant geçiş gösteren, 7q, 7p ve 3p kromozomlarında bulunan üç genden biri olan CCM1, CCM2 ve CCM3'teki heterozigot mutasyondan kaynaklanır.[25] Ailesel form genellikle çoklu kavernomlarla ilişkili iken, sporadik formda genelde tek kavernom mevcuttur. %70-80 oranında supratentoryal bölgede bılunurlar.[24] Kavernomlar asemptomatik olup insidental olarak saptanabileceği gibi (%40), baş ağrısı, fokal nörolojik defisit, nöbetler ile prezente olabilirler.

Kavernomlarda kanama oranı yaklaşık %0,7-1,1 civarında olup daha önce intraserebral kanama öyküsü olanlarda risk %4,5 civarına yükselir.[28] İnfratentoryal ve derin yerleşim, genç yaş ve kadın cinsiyet artmış risk ile ilişkilidir .[27] BT ile kavernoma bağlı kanama ya da kalsifikasyonu gösterebilir. Ancak BT'nin kavernom tanısında duyarlılığı ve özgüllüğü düşüktür. Gradient EKO sekanslı MR görüntülemeleri kavernom için daha duyarlıdır.

Subaraknoid Kanama (SAK)

Tüm inmelerin %3-5' ini oluşturan SAK araknoid ile pia mater arasında uzanan subaraknoid boşlukta kanama ile tanımlanan nörolojik bir acildir.[29] Akut gelişen baş/boyun ağrısı, meningeal iritasyon bulguları ve nörolojik defisitin eşlik edebileceği klinik ile prezente olabilen mortal bir tablodur. Subaraknoid kanamanın en sık nedeni travma olup, nontravmatik en sık nedeni ise sakküler anevrizma rüptürüdür (%85 olguda). Anevrizma dışında spontan SAK etiyolojisinde diseksiyonlar, vasküler malformasyonlar, arteriovenöz fistüller, serebral amiloid anjıopati, serebral venöz tromboz yer alır. Peri-mezensefalik SAK, beyin sapı etrafındaki sisternalara sınırlı kanama ile tanımlanan ve yapılan tetkiklerde anevrizma saptanmayan kanamalardır. Prognozu anevrizmatik SAK'a göre daha iyidir.

SAK insidansı 9-20/100000 civarındadır.[6] Daha çok kadın cinsiyette görülür. Genelde 55 yaş civari meydana gelir.[30] Anevrizmalar genelde intrakranial arterlerin dallanma noktalarında ortaya çıkan damar duvarında, çeşitli nedenlere bağlı olarak meydana gelen fokal veya yaygın patolojik genişlemelerdir. Anevrizmaların %90'ı anterior sirkülasyonda, %10'luk kısmıda psoterior sirkülasyonda oluşur.[29] %33'ü anterior komünikan arterden (Acomm), %33'ü pos-

terior komünikan arterinden (Pcomm) ve %20'si MCA bifurkasyonundan kaynaklanır. Anevrizmatik SAK için en önemli risk faktörü anevrizmanın yerleşim yeri ve büyüklüğüdür. Diğer risk faktörleri arasında özgeçmişte ve soygeçmişte SAK öyküsü, hipertansiyon, sigara kullanımı ve birinci derece akrabalarda serebral anevrizma öyküsü, kokain gibi sempatomimetik madde kullanımı yer almaktadır. Arteriyal hipertansiyon varlığı, hastanın yaşı, anevrizmanın büyüklüğü, daha önce SAK geçirmiş olma ve anevrizmanın yeri rüptür riski ile ilişkili faktörlerdir.

SAK'ın sıklıkla ilk ve en önemli belirtisi 'hayattaki en şiddetli baş ağrısı' olarak tanımlanan, ani olarak başlayan ve en şiddetli haline birkaç saniye veya birkaç dakika içinde ulaşan ve gök gürültüsü başağrısı (thunderclap) olarak tanımlanan baş ağrısıdır.[30] Eşlik eden intrakranial basıç artışına sekonder bulantı, kusma, menengeal irritasyon bulguları, bilinç değişiklikleri ve nöbet görülebilir. SAK ile ilişkili kafa içi basıncındaki ani yükselmelere bağlı olduğu düşünülen ve kalıcı körlüğe neden olabilen intraoküler kanama (Terson sendromu) hastaların %40'ında görülür ve yüksek mortalite ile ilişkilidir. [31,32] İntrakraniyal anevrizmalı hastaların %40'ında ve SAK gelişmeden önce (yaklaşık 2-8 hafta) görülen ani ve şiddetli SAK ağrısına benzer baş ağrısı, sentinel baş ağrısı olarak bilinir ve bu ağrı önemli bir uyarıcı bulgudur. Ağrının anevrizmanın sızıntısından kaynaklanan küçük kanamaya bağlı olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte, hafif bir kanama olmasa bile, yırtılmamış anevrizmada SAK'tan önce bir uyarı baş ağrısı gelebilir. Bu, anevrizma duvarının gerilmesi veya diseksiyonundan kaynaklanabilir. [6,33]

SAK şiddetini belirlemek amaçlı çeşitli derecelendirme sistemleri bulunmaktadır. En sık Hunt ve Hess skalası, Fisher skalası World Federation of Neurosurgeons Scale (WFNS) kullanılmaktadır (Tablo 6,7,8).[34]

Tablo 6. Hunt ve Hess Skalası [34]

Grade 1: Semptom yok veya minimal başağrısı ve hafif ense sertliği
Grade 2: Orta veya şiddetli başağrısı, ense sertliği mevcut, kraniyal paralizi dışında nörolojik defisit yok
Grade 3: Uykuya meyil, konfüzyon, hafif nörolojik defisit
Grade 4: Bilinç kapalı, orta veya ciddi hemiparezi, erken deserebrasyon rijiditesi veya prekoma
Grade 5: Derin koma, deserebrasyon rijiditesi, ölüm öncesi hali
[a]Rosen DS, Macdonald RL. Subarachnoid hemorrhage grading scales: a systematic review. Neurocrit Care. 2005;2(2):110-118 kaynağından uyarlanmıştır.[34]

Tablo 7. Fisher Skalası[a]

Grup 1: Saptanabilen subaraknoid kan yok
Grup 2: Diffüz ya da tüm vertikal tabakalarda ince (interhemisferik fissür, insuler sisterna, ambient sistern), <1 mm kalınlık
Grup 3: Lokalize, kalın (>1 mm)
Grup 4: Yaygın SAK ile ya da SAK olmaksızın intraserebral veya intraventriküler pıhtı
[a]Rosen DS, Macdonald RL. Subarachnoid hemorrhage grading scales: a systematic review. Neurocrit Care. 2005;2(2):110-118 kaynağından uyarlanmıştır.[34]

Tablo 8. WFN Skalası[a]

GRADE	GLASGOW KOMA SKORU	MOTOR DEFİSİT
1	15	YOK
2	14-13	YOK
3	14-13	VAR
4	12-7	YOK/VAR
5	6-3	YOK/VAR

[a]Rosen DS, Macdonald RL. Subarachnoid hemorrhage grading scales: a systematic review. Neurocrit Care. 2005;2(2):110-118 kaynağından uyarlanmıştır.[34]

Tanı

SAK klinik şüphe öncelikle yapılması gereken kontrastsız kranial BT çekmektir. Belirtilerin ilk 12 saatinde kranial BT'nin duyarlılığı %98 iken, 24 saatte %93'e, 3. günde %75'e, 5-7. günlerde rezorbisiyon nedeni ile %50'ye düşmektedir. BT'de anevrizma rüptür yeri ile uyumlu lokal ya da fissürlere yayılmış hiperdens kanama alanları saptanabilir (şekil 3). Göz dibi incelemesinde kafa içi basınç artışına bağlı papilödem bulgusu olabilir. BT negatifliği olması SAK ekarte ettirmez. Bu durumda hastaya lomber ponksiyon (LP) yapılmalıdır.[33] LP hem SAK tanısı açısından hem de ayırıcı tanı (menenjit, intrakranial hipo/hipertansiyon gibi) açısından önemlidir. LP işleminin travmatik şekilde yapılmaması ve açılış basıncının ölçülmesi önemlidir. Travmatik LP'de sıvının alındıkça berraklaştığı gözlenir. Yine de karışıklık olmaması adına alınan BOS materyalinin santrifüje edilir. Santrüfüj sonrası travmatik BOS'ta tüpünde üstte kalan sıvı berrak ancak SAK olan hastanınkinde ksantokromiktir. Ksantokromi BOS'un sarı renkte olmasıdır. SAK'ta BOS'ta ksantokromi saptanabilmesi için 12 saatlik bir süre gerekir. Daha erken sürede yapılan LP tanısal olmayabilir. Kanama saptandıktan sonra etiyolojiye yönelik ileri tetkik olarak BT/MR anjio ya da DSA yapılabilir.

Ayırıcı Tanı

Servikal arter diseksiyonları, sinüs ven trombozları, temporal arterit, idiyopatik intrakranial hiper/hipotansiyon, menenjit, hipertansif ensefalopati, reversibl serebral vazokonstriksiyon sendromu karbonmonoksit zehirlenmesi, pitüiter apopleksi ayırıcı tanıda yer alır.

Tedavi

Subaraknoid kanamalı hastalar mümkünse yoğun bakım şartlarında takip edilmelidir. Hastaların öncelikle havayolu- solunum-dolaşım güvenliği sağlanmalı, GKS düşük olan hastalar entübe edilmelidir.

Kanamış anevrizma tedavisinde endovasküler tedavi ya da cerrahi klipsleme seçenekleri mevcuttur.

SAK Komplikasyonları

• Yeninden kanama

SAK sonrası mortaliteyi en çok etkileyen komplikasyondur. Yeniden kanamayı önlemenin en iyi yolu anevrizmanın erken dönemde tedavisidir. Yeniden kanama genelde ilk 72 saat içerisinde meydana gelir. Yeniden kanama için risk faktörleri yüksek sistolik kan

basıncı, posterior sistemin rüptüre anverizması, kötü nörolojik tablo, büyük anevrizma, antiplatelet ilaç kullanımıdır. [35]

Şekil 3. Subrakanoid kanama (siyah oklar)



• Vazospazm

Kanama sonrası ilk iki haftada, genellikle 3-10'nuncu günlerde meydana gelir. İkinci haftadan sonra sıklığı azalır. SAK olgularının yaklaşık %30'unda görülmektedir.[32] Patofizyolojisi net olarak bilinmemekle birlikte subaraknoid boşluktaki parçalanmış eritrositlerden salınan spazmatik maddelerden kaynaklandığı düşünülmektedir. Kanama ne kadar fazla ise vazospazm ortaya çıkma olasılığı artar. Nimodipin vazospazmı ve buna bağlı gelişen iskemi riskini azaltan bir oral kalsiyum kanal blokeridir. Kesin tanı ve diğer komplikasyonlardan ayırt etmek için BT anjio görüntüleme yapılmalıdır.

• Hidrosefali

Hidrosefali de SAK'ın yaygın bir komplikasyonudur. BOS'un ventriküler veya subaraknoid mesafedeki dolaşımının bozulması sonucunda meydana gelir. Hastaların %20-30'unda görülmektedir. Eksternal ventriküler drenaj %40-80 olguda klinik düzelme sağlar. Semptomatik hidrosefali tedavilerinde aralıklı LP yapılması veya kalıcı ventriküler şant takılması da seçenekler arasındadır.

Subdural Hematom

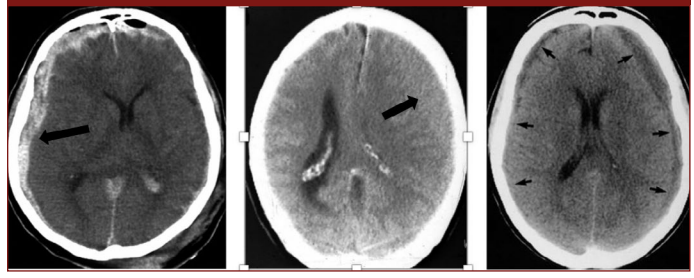
Subdural hematom duranın iç yaprağı ile araknoid membran arasına kanamadır. En sık nedeni travmadır. Köprü venlerinin hasarlanmasına bağlı olarak meydana gelirler. Diğer nedenler arasında antikoagülan/ antiagregan ilaç kullanımı, vasküler malformasyonlar, anevrizma rüptürü, dural metastaz, intrakraniyal hipotansiyon yer alır. Nontravmatik spontan subdural hematom insidansı özelikle yaşlı popülasyonun artması ve antitrombotik/antiagregan kullanımına bağlı olarak artış göstermektedir.

BT incelemesinde subdural kanama hilal şeklinde görülür. Kanama sütürları geçebilir. İlk 1 hafta akut dönemi ifade eder ve kanama hiperdens gözükür. 2-3. Hafta arası subakut dönemdir. Beyin parankimi ile izodens hale gelir ve bu dönemde beyin patankiminden ayırım zor olabilir. 3. Hafta ve sonrasında ise kronik dönemdir ve hipodens görünüm sergiler.[36] (şekil 4)

Kronik subdural hematom venöz kaynaklı olduğundan dolayı subdural boşlukta yavaş progresif şekilde patolojik kan birikmesi ile karakterizedir. Çoğu iyi prognoza sahip iken eşlik eden komorbiditler var ise prognoz kötü seyredebilir. Özellikle yaşlı hastalarda rekürrensler görülebilir ve prognozu etkileyen faktörlerden biridir. Subdural hematom kitle etkisi ya da intrakranial basınç artışı ile semptomlara neden olabilir. Bilinç bozuklukları, nörolojik defisitler, nöbet, baş ağrısı, bulantı kusma ile semptom gösterebilirler. Serebral atrofi, hipertansiyon, antikoagülan/antiagregan kullanımı, intrakranial hipotansiyon en önemli risk faktörleridir. Antikoagülan ve/veya antiplatelet ilaçlar hematomun ilerlemesini ve genişlemesini etkiler. Yaşlılık, erkek cinsiyet, hematom septasyon içermesi rekürrens için risk faktörüdür[37] Nüks %10-20 olguda meydana gelir.[38]

Asemptomatik hastalar takip edilirken, semptomatik olanlar cerrahi ile tedavi edilir. Meningeal arter embolizasyonu da son zamanlarda uygulanmaya başlanan bir tedavi yöntemidir.[39]

Şekil 4. Subdural kanama (siyah oklar) a- akut dönem, b-subakut dönem, c- kronik dönem



Epidural Hematom

Epidural hematom duranın dış tabakası ile kafatası arasındaki boşlukta kan oluşmasıdır. Başlıca etiyoloji travmadır. Tüm beyin travmaların %1'inde ve hastane başvurusu gerektiren ciddi kafa travmalarının %10'unda meydana gelir.[40] Erkek cinsiyette travmaya olan maruziyet nedeni ile daha fazla görülmektedir.

Duranın dış tabakası ile periost yapışık olduğundan epidural kanamalar kolayca ilerleyemezler. Kanama daha çok genç erişkin kişilerde görülmekte, ileri yaşlarda dura üstteki kemik yapıya daha yapışık hale geldiğinden daha az görülmektedir. En sık nedeni temporal kemik kırıklarıdır ve meningeal arter ve dallarının rüptürüne bağlı olarak gelişir.[41] Kanama lokalizasyonu çoğunlukla supratentoral bölgede, temporal, tempora- parietal lokalizasyondadır. Posterior fossa epidural kanamaları ise nadir görülür.[42] Hastaların %10'unda venöz sistemden kaynaklı epidural kanamalar olabilir.[43] Travma dışında epidural kanama etkenleri arasında enfeksiyonlar, koagülopati, hemorajik tümörler, vasküler malformasyonlar sıralanabilir.

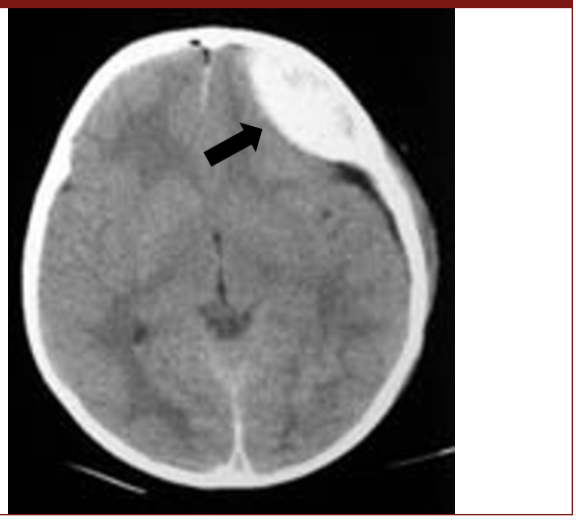
Klinik genelde travma sonrası bilinç kaybı, sonrasında 'lucid interval' denilen geçici iyileşme dönemi ve sonrasında nörolojik tablonun bozulması ile karakterizedir. Lucid interval epidural kanama için patognomonik değildir. Posterior fossa epidural kanamalarında beyin sapı basısı nedeni ile daha mortal seyirli olabilir.

BT görüntülemede kanama konveks şekilde hiperdens görülür ve kanama sütürleri geçmez. Bu yüzden kanama subdural hematomlardaki gibi büyük boyutlara ulaşmaz. Hastaların %2-5 arasında bilateral olabilir. Kontrastsız kranial BT görüntülemesinde hiperdens kanama içinde hipodens alanların olduğu 'Swirl sign' (girdap işareti) görülebilir. Bu pıhtılaşmamış kanamayı gösterip aktif kanama durumlarında gözlenir. Ve kötü prognoz ile ilişkili-

dir.[44] (Şekil 5)

Tedavide diğer kanamalarda olduğu gibi havayolu- solunum- dolaşım stabilizasyonu sağlandıktan sonra hasta cerrahi gerekililik açısından hızlıca değerlendirilmeli ve cerrahi endikasyon konulduğu takdirde hızlıca hareket edilmelidir. GKS'ndan bağımsız olarak 30 ml fazla kanaması olanlar, GKS 9'dan az olup pupilla anomalikleri olanlarda cerrahi ile hematom boşaltılmadır.45 Prognoz subdural hematoma kıyasla daha iyidir.

Şekil 5. Epidural kanama (siyah ok)



Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemiştir.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Declaration of Interests: The authors declare that there are no competing interests.

Kaynaklar

1. Guzik A, Bushnell C. Stroke Epidemiology and Risk Factor Management. *Continuum (Minneap Minn).* 2017 Feb;23(1, Cerebrovascular Disease):15-39. **[Crossref]**
2. Tenny S, Thorell W. Intracranial Hemorrhage. 2021 Aug 4. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-.
3. Ziai WC, Carhuapoma JR. Intracerebral Hemorrhage. *Continuum (Minneap Minn).* 2018 Dec;24(6):1603-1622. **[Crossref]**
4. Broderick J, Connolly S, Feldmann E, Hanley D, Kase C, Krieger D, Mayberg M, et al. American Heart Association; American Stroke Association Stroke Council; High Blood Pressure Research Council; Quality of Care and Outcomes in Research Interdisciplinary Working Group. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage in adults: 2007 update: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, High Blood Pressure Research Council, and the Quality of Care and Outcomes in Research Interdisciplinary Working Group. *Stroke.* 2007 Jun;38(6):2001-23. **[Crossref]**
5. Rajashekar D, Liang JW. *Intracerebral Hemorrhage.* 2021 Jul 26. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-.
6. Caceres JA, Goldstein JN. Intracranial hemorrhage. *Emerg Med Clin North Am.* 2012 Aug;30(3):771-794. **[Crossref]**
7. Delgado Almandoz JE, Jagadeesan BD, Moran CJ, Cross DT 3rd, Zipfel GJ, Lee JM, Romero JM, et al. Independent validation of the secondary intracerebral hemorrhage score with catheter angiography and findings of emergent hematoma evacuation. *Neurosurgery.* 2012 Jan;70(1):131-140; discussion 140. **[Crossref]**
8. Aguilar MI, Freeman WD. Spontaneous intracerebral hemorrhage. *Semin Neurol.* 2010 Nov;30(5):555-564. **[Crossref]**
9. Peng WJ, Reis C, Reis H, Zhang J, Yang J. Predictive Value of CTA Spot Sign on Hematoma Expansion in Intracerebral Hemorrhage Patients. *Biomed Res Int.* 2017;2017:4137210. **[Crossref]**
10. Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet.* 1974 Jul 13;2(7872):81-84. **[Crossref]**
11. Hemphill JC 3rd, Bonovich DC, Besmertis L, Manley GT, Johnston SC. The ICH score: a simple, reliable grading scale for intracerebral hemorrhage. *Stroke.* 2001 Apr;32(4):891-7. **[Crossref]**
12. Rost NS, Smith EE, Chang Y, Snider RW, Chanderraj R, Schwab K, FitzMaurice E, et al. Prediction of functional outcome in patients with primary intracerebral hemorrhage: the FUNC score. *Stroke.* 2008 Aug;39(8):2304-2309. **[Crossref]**
13. Hemphill JC 3rd, Greenberg SM, Anderson CS, Becker K, Bendok BR, Cushman M, Fung GL,et al.; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2015 Jul;46(7):2032-2060. **[Crossref]**
14. Naidech AM, Liebling SM, Rosenberg NF, Lindholm PF, Bernstein RA, Batjer HH, Alberts MJ, et al. Early platelet transfusion improves platelet activity and may improve outcomes after intracerebral hemorrhage. *Neurocrit Care.* 2012 Feb;16(1):82-87. **[Crossref]**
15. Manno EM. Update on intracerebral hemorrhage. *Continuum (Minneap Minn).* 2012 Jun;18(3):598-610. **[Crossref]**
16. Kuhn J, Sharman T. *Cerebral Amyloid Angiopathy.* 2021 Jul 18. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-.
17. McCarron MO, Nicoll JA. Apolipoprotein E genotype and cerebral amyloid angiopathy-related hemorrhage. *Ann N Y Acad Sci.* 2000 Apr;903:176-179. **[Crossref]**
18. Greenberg SM, Charidimou A. Diagnosis of Cerebral Amyloid Angiopathy: Evolution of the Boston Criteria. *Stroke.* 2018 Feb;49(2):491-497. **[Crossref]**
19. Gatti L, Tinelli F, Scelzo E, Arioli F, Di Fede G, Obici L, Pantoni L, et al. Understanding the Pathophysiology of Cerebral Amyloid Angiopathy. *Int J Mol Sci.* 2020 May 13;21(10):3435. **[Crossref]**
20. Asif K, Leschke J, Lazzaro MA. Cerebral arteriovenous malformation diagnosis and management. *Semin Neurol.* 2013 Nov;33(5):468-475. **[Crossref]**
21. Gailloud P. Endovascular treatment of cerebral arteriovenous malformations. *Tech Vasc Interv Radiol.* 2005 Sep;8(3):118-128. **[Crossref]**
22. Can A, Gross BA, Du R. The natural history of cerebral arteriovenous malformations. *Handb Clin Neurol.* 2017;143:15-24. **[Crossref]**
23. Baharvahdat H, Ooi YC, Kim WJ, Mowla A, Coon AL, Colby GP. Updates in the management of cranial dural arteriovenous fistula. *Stroke Vasc Neurol.* 2019 Nov 21;5(1):50-58. **[Crossref]**
24. McConnell KA, Tjoumakaris SI, Allen J, Shapiro M, Bescke T, Jabbour PM, Rosenwasser RH, et al. Neuroendovascular management of dural arteriovenous malformations. *Neurosurg Clin N Am.* 2009 Oct;20(4):431-439. **[Crossref]**
25. Dalyai RT, Ghobrial G, Awad I, Tjoumakaris S, Gonzalez LF, Dumont AS, Chalouhi N, et al. Management of incidental cavernous malformations: a review. *Neurosurg Focus.* 2011 Dec;31(6):E5. **[Crossref]**

26. Washington CW, McCoy KE, Zipfel GJ. Update on the natural history of cavernous malformations and factors predicting aggressive clinical presentation. *Neurosurg Focus*. 2010 Sep;29(3):E7. **[Crossref]**
27. Mouchtouris N, Chalouhi N, Chitale A, Starke RM, Tjoumakaris SI, Rosenwasser RH, Jabbour PM. Management of cerebral cavernous malformations: from diagnosis to treatment. *ScientificWorldJournal*. 2015;2015:808314. **[Crossref]**
28. Zyck S, Gould GC. *Cavernous Venous Malformation*. 2021 Jul 26. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-.
29. March BT, Jayaraman MV. Aneurysms, arteriovenous malformations, and dural arteriovenous fistulas: diagnosis and treatment. *Semin Roentgenol*. 2014 Jan;49(1):10-21. **[Crossref]**
30. Macdonald RL, Schweizer TA. Spontaneous subarachnoid haemorrhage. *Lancet*. 2017 Feb 11;389(10069):655-666. **[Crossref]**
31. Hassan A, Lanzino G, Wijdicks EF, Rabinstein AA, Flemming KD. Terson's syndrome. *Neurocrit Care*. 2011 Dec;15(3):554-548. **[Crossref]**
32. Suarez JI. Diagnosis and Management of Subarachnoid Hemorrhage. *Continuum (Minneap Minn)*. 2015 Oct;21(5 Neurocritical Care):1263-1287. **[Crossref]**
33. Ziu E, Mesfin FB. *Subarachnoid Hemorrhage*. 2021 Aug 9. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-.
34. Rosen DS, Macdonald RL. Subarachnoid hemorrhage grading scales: a systematic review. *Neurocrit Care*. 2005;2(2):110-118. **[Crossref]**
35. Muehlschlegel S. Subarachnoid Hemorrhage. *Continuum (Minneap Minn)*. 2018 Dec;24(6):1623-1657. **[Crossref]**
36. Scotti G, Terbrugge K, Melançon D, Bélanger G. Evaluation of the age of subdural hematomas by computerized tomography. *J Neurosurg*. 1977 Sep;47(3):311-315. **[Crossref]**
37. Seo JG, Yang J, Lee JH, Oh I, Kim TW, Park KH. Comparisons of Radiological and Clinical Characteristics between Traumatic and Non-traumatic Subdural Hematoma Patients. *Korean J Neurotrauma*. 2021 Apr 20;17(1):34-40. **[Crossref]**
38. Feghali J, Yang W, Huang J. Updates in Chronic Subdural Hematoma: Epidemiology, Etiology, Pathogenesis, Treatment, and Outcome. *World Neurosurg*. 2020 Sep;141:339-345. **[Crossref]**
39. Fiorella D, Arthur AS. Middle me ningeal artery embolization for the management of chronic subdural hematoma. *J Neurointerv Surg*. 2019 Sep;11(9):912-915. **[Crossref]**
40. Khairat A, Waseem M. *Epidural Hematoma*. 2021 Aug 2. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan.
41. Maugeri R, Anderson DG, Graziano F, Meccio F, Visocchi M, Iacopino DG. Conservative vs. Surgical Management of Post-Traumatic Epidural Hematoma: A Case and Review of Literature. *Am J Case Rep*. 2015 Nov 14;16:811-817. **[Crossref]**
42. Balik V, Lehto H, Hoza D, Sulla I, Hernesniemi J. Posterior fossa extradural haematomas. *Cent Eur Neurosurg*. 2010 Nov;71(4):167-172. **[Crossref]**
43. Parker SL, Kabani AA, Conner CR, Choi PA, Withrow JS, Cai C, Kitagawa RS. Management of Venous Sinus-Related Epidural Hematomas. *World Neurosurg*. 2020 Jun;138:e241-e250. **[Crossref]**
44. Gupta VK, Seth A. "Swirl Sign" in Extradural Hematoma. *World* Bullock MR, Chesnut R, Ghajar J, Gordon D, Hartl R, Newell DW, Servadei F, et al. Surgical Management of Traumatic Brain Injury Author Group. Surgical management of acute epidural hematomas. *Neurosurgery*. 2006 Mar;58(3 Suppl):S7-15; discussion Si-iv. **[Crossref]**

BÖLÜM 1.5
SEREBRAL VENÖZ SİNUS TROMBOZU

Yasemin AKINCI
Derya ULUDÜZ

DOI: 10.5152/5815

Serebral Venöz Sinus Trombozu

Cerebral Venous Sinus Thrombosis

BÖLÜM HAKKINDA

Serebral venöz sinüs trombozu (SVST), serebral dural venöz sinüslerde, derin beyin venlerinde ve kortikal venlerde pıhtı oluşması sonucu gelişen nadir bir inme türüdür. Sıklıkla gençleri etkilemekle birlikte tüm yaş gruplarında görülebilir. Semptomlar hafif bir başağrısından derin komaya hatta ölüme kadar çeşitlilik gösterir. Semptomların geniş bir yelpaze göstermesi ve non-spesifik olması tanının gecikmesi ya da gözden kaçmasıyla sonuçlanabilir. Altta yatan nedenler çeşitlidir, sıklıkla yaşa bağlıdır ve kapsamlı bir etiyolojik çalışma gerektirir. Son yıllarda nörogörüntüleme tekniklerinde ve etkin tedavi yöntemlerinde elde olunan gelişmelerle birlikte hastalığa dair farkındalık artmış ve hastalığın prognozu iyileşme göstermiştir. Bu bölüm SVST'nin kapsamlı bir incelemesini sunmaktadır.

Anahtar kelimeler: Serebral ven, venöz sinüs, serebral venöz sinüs trombozu.

ABOUT the CHAPTER

Cerebral venous sinus thrombosis (CVST) is a rare type of stroke that develops as a result of clot formation in the cerebral dural venous sinuses, deep brain veins and cortical veins. Although it often affects young people, it can be seen in all age groups. Symptoms can range from a mild headache to a deep coma and even death. The underlying causes are diverse, largely age-dependent and require a comprehensive etiological study. With advances in neuroimaging techniques and effective treatment methods, awareness of the disease has increased and the prognosis has improved. This chapter provides a comprehensive review of CVST.

Keywords: Cerebral vein, venous sinus, cerebral venous sinus thrombosis.

Serebral venöz sinus trombozu (SVST) görece nadir görülen, klinik ve radyolojik prezentasyonu belirsiz olabildiği için gözden kaçabilen, sıklıkla iyi prognoza sahip olmakla birlikte ölüm ve kalıcı sakatlığa yol açabilen bir inme nedenidir. Hastalığın nadir görülmesi, geniş çaplı klinik çalışmaların yapılmasını güçleştirdiği için güncel tedavi kılavuzları fikir birliğine dayalıdır.[1,2] Ancak hastalığın klinik özelliklerini ve etkin tedavi yöntemlerini araştıran yakın zamanda sonuçlanmış ve süregelen çok sayıda çalışma mevcuttur. (3-7) Bu bölümde en son çalışmaların sonuçları da göz önünde bulundurularak hastalığın epidemiyolojisi, etiyolojisi, klinik bulguları, tanısına ve etiyolojisine yönelik tetkikler, tedavi yöntemleri ve prognozu ele alınacaktır.

Serebral Venöz Sistem Anatomisi

Beyin venleri dura materin periostal ve meningeal tabakaları arasında bulunan anatomik dural venöz sinüslere drene olur. Serebral ven ve sinüsler kas dokusu ve valv içermezler. Sadece geniş pial venler sirkumferansiyel düz kas tabakası içerir. Valv içermemeleri farklı yönlerde kan akımına izin verirken, kas dokusu içermemeleri venlerin dilate kalmasına yardımcı olur. Bu durum uzamış oklüzyonların dahi kompanse edilebilmesine katkıda bulunur.

Serebral venöz drenaj yüzeysel ve derin venöz sistem olmak üzere ikiye ayrılır. Bu iki venöz sistem birlikte çalışarak beyin dokusundan karbondioksit ve metabolik atık ihtiva eden kanı uzaklaştırdıkları gibi, içerdikleri araknoid villuslar aracılığıyla beyin-omurilik sıvısının (BOS) subaraknoid boşluktan venöz kan dolaşımına drene olmasını da sağlar. Drene edilen kan majör dural sinüsler aracılığıyla en nihayetinde internal juguler vene ulaşır.

CC BY 4.0: Telif hakkı yazarlardadır. Bu kitabın içeriği Creative Commons Atıf 4.0 Uluslararası lisans altında lisanslanmıştır.

Yasemin Akıncı[1]
Derya Uludüz[2]

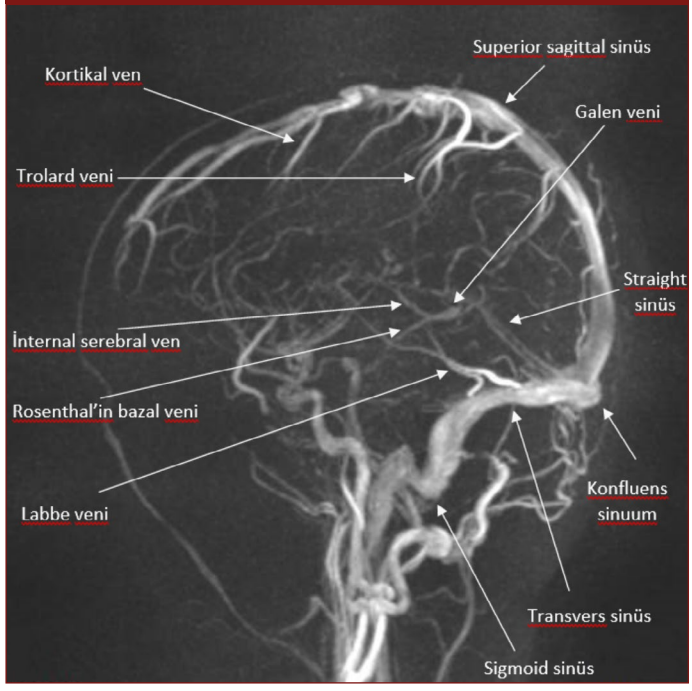
[1]HMH JFK University Medical Center, Neuroscience Institute, Edison, NJ, US.
[2]Emekli Öğretim Üyesi; İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
E-posta: yasemnakncı@gmail.com
derya uluduz@istanbul.edu.tr

Bu bölümü alıntıla / Cite this chapter as:
Akıncı Y, Uludüz D. Serebral venöz sinus trombozu. Siva A, Kızıltan M, Yeni SN, Karaali Savrun F, ed. *Nöroloji Ders Kitabı II: Sinir Sistemi Hastalıkları ve Tedavi* içinde. İstanbul: İÜC Üniversite Yayınevi; 2024: 42-50. Cilt II.

Yüzeyel sistem korteksin dış yüzeyinden başlayarak, korteksin yüzeyinde yer alan pial venlere drene olan subkortikal venlerden başlar. Pial venler ise serebral venlere drene olur. Medio-dorsal serebral venler süperior sagittal sinüs ve straight sinüse; latero-ventral serebral venler transvers sinüse; anterior serebral venler kavernoz sinüse drene olur. Bu ven grupları süperior sagittal sinüsü orta serebral venlere bağlayan Trolard veni ve süperior sagittal sinüs, orta serebral venler ve lateral sinüsü birbirine bağlayan Labbe veni aracılığıyla anastomoz yapar. Anastomozlar nedeniyle yüzeyel sistemdeki oklüzyonların tanısı güçtür.

Posterior fossa venleri Galenik sisteme, petrozal sinüse, transvers sinüsler ve konfluens sinuuma drene olur. Derin sistem lateral sinüs, straight sinüs, sigmoid sinüs ve daha derin kortikal venlerden oluşur ve serebral hemisferlerin daha derin kısmını drene eder. Derin beyaz cevher ve bazal gangliyonlar straight sinüse boşalan Galen venini oluşturan internal serebral ve Rosenthal'in bazal venlerine drene olur. Bazal ven dışındaki derin venöz sistemde yüzeyel sisteme oranla daha az varyasyon görüldüğü için, bu bölgenin trombozlarının teşhisi daha kolaydır.

Şekil 1. Beyin MRV incelemesinde serebral venler ve venöz sinüsler.



SVST'nin en sık etkilediği dural sinüs transvers sinüstür. Bunu sigmoid sinüs ve süperior sagittal sinüs izler. Hastaların yarısından fazlasında birden fazla sinüs birlikte etkilenir ve bu durum özelikle ileri yaşlarda daha sıktır.[3]

Araknoid villuslar artmış volüm ve BOS basıncının etkisiyle hipertrofiye uğrayarak 2 mm'nin üzerine çıktıklarında araknoid granülasyon olarak adlandırılırlar.[8] Araknoid granülasyonlar normal bir anatomik varyant olarak en sık süperior sagital sinüste olmak üzere transvers ve sigmoid sinüslerde izlenir.[9] Radyolojik görüntülerde dolma defektine yol açan bu yapıların yanlışlıkla tromboz olarak değerlendirilmesinden kaçınılmalıdır. Radyolojik görüntülerde sık görülen bir başka anatomik varyant ise sol lateral sinüs hipoplazisidir. Bu durum süperior sagittal sinüsün sağ lateral sinüse drene olmasından kaynaklanır ve anjiografi serilerinde olguların %14'ünde görülür. Bu olgulara yanlışlıkla sol lateral sinüs trombozu tanısı konulmasından kaçınılmalıdır. [10]

Epidemiyoloji

Tüm inme türlerinin yaklaşık %0.5-3'nü oluşturan SVST'nin yıllık insidansı milyonda 1-13 olarak raporlanmıştır.[3, 11, 12] Ancak hastalığın yüksek doğum oranı ve enfeksiyon sıklığı nedeniyle muhtemelen daha sık görüldüğü gelişmekte olan ülkelerdeki epidemiyolojisini araştıran nitelikli çalışma sayısı azdır.

SVST tüm yaş gruplarında görülebilmekle birlikte daha çok gençlerde ve kadınlarda görülür. Hastaların yaklaşık %80'i 50 yaşın altındadır, yaklaşık %75'i kadındır. 50 yaşın üstünde ise erkeklerdeki prevelansı daha yüksektir.[3] Genç kadınlarda daha sık görülmesinden hastalığın gebelik ve oral kontraseptif kullanımıyla ilişkisi sorumludur. SVST'nin gebelerdeki yıllık insidansı yüz binde 9'dur. [13]

Hastalığın görülme sıklığı mevsimsel değişiklik göstermektedir. Portekiz'de yapılan bir çalışmada hastalığın görülme sıklığının sonbahar ve kış aylarında, İran'da yapılan bir çalışmada ise sonbaharda arttığı raporlanmıştır. [14,15] Mevsimsel sıcaklık farkının az olduğu ılıman bir iklime sahip Almanya'da insidansın yaz ve kış aylarında bifazik artış gösterdiği, Güney Hindistan'da ise sıcaklığın artış gösterdiği yaz aylarında arttığı bildirilmiştir. [16, 17] Soğuk aylardaki artış bakteriyel ve viral enfeksiyonların bu mevsimlerde artış göstermesiyle, sıcak aylardaki artış ise dehidratasyon ile açıklanmaya çalışılmıştır.[15]

Patogenez

Semptomlar serebral venlerin tıkanıp lokal beyin ödemi ve venöz enfarkt oluşturması ve majör sinüslerin tıkanarak intrakraniyal hipertansiyona neden olması sonucu gelişir. Patolojik incelemede genişlemiş ve ödemli venler, parankim ödemi, iskemik nöron hasarı ve peteşiyal kanama odakları görülür. Bu kanama odakları birleşerek geniş hematomlar oluşturabilir. Gençlerde intraserebral kanama olgularının %5'inden SVST'nin sorumlu olduğu bulunmuştur.[15] Beyin ödemi enerji bağımlı hücre zarı pompalarının geri dönüşsüz zarar gördüğü sitotoksik ödem ya da kan-beyin bariyeri hasarı sonucu plazmanın interstisyel aralığa geçmesiyle oluşan geri dönüşümlü vazojenik ödem şeklinde olabilir. [18, 19] Difüzyon ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ödem tipini ayırt etmeye yardımcı olur. Ancak SVST'de görülen sitotoksik ödemle uyumlu difüzyon kısıtlılıklarının arteryal iskemik inmede görülenlerden farklı olduğunu belirtmek gerekir. Terapötik antikoagülasyon başlandıktan sonraki ilk haftada rekanalizasyonun sağlandığı olguların birçoğunda difüzyon kısıtlılıklarının tamamen düzeldiği gözlenmiştir.[20] Bu nedenle sitotoksik ödem bulguları gösteren alanların canlı beyin dokusunu temsil edebildiğini ve tedavi penceresinin arteryal iskemiden çok daha geniş olduğunu belirtmek mümkündür.

Risk Faktörleri

Multifaktöryel bir hastalık olan SVST, hiperkoagülabilite ve endotel hasarından oluşan Virchow triadının bir veya birden fazla bileşeninin bir araya gelmesi ile meydana gelir. Bu oluşuma katkıda bulunan en az bir kalıtımsal veya edinsel protrombotik risk faktörü ya da direk neden hastaların %85'inde ortaya konulabilmektedir.

[21] Hastaların uzun dönemli tedavi planının yapılabilmesi için risk faktörlerinin zamansal profil özelliklerinin belirlenmesi önemlidir. Bu amaçla risk faktörleri geçici (cerrahi, travma, enfeksiyonlar, gebelik, puerperyum vb.) ve kalıcı (kalıtımsal trombofililer vb.) olmak üzere ikiye ayrılır.

Üreme çağındaki kadınlarda SVST'nin en önemli nedenleri gebelik, puerperyum ve oral kontraseptif kullanımıdır.[3, 22] Gebeliğin özellikle 3. trimesterinde ve doğumdan sonraki ilk 6 haftada risk doruğa ulaşmaktadır.[21, 23] Doğum kontrol haplarının, özellikle de gestoden ve desogestrel içeren üçüncü nesil olanlarının kadınlarda SVST görülme riskini arttırdığı gösterilmiştir. Obezitenin oral kontraseptif kullanan kadınlarda SVST için önemli bir risk faktörüdür.[24] Obez kadınlarda kontrasepsiyon yöntemine karar verilirken bu riskin göz önünde bulundurulması faydalı olacaktır.

Genetik protrombotik bozukluklar en sık gözlenen kalıcı risk faktörüdür ve özellikle çocuklarda SVST riskini arttırmaktadır.[25] Bir hastada birden fazla genetik protrombotik bozukluk birarada bulunabilir.[3] SVST'nin bir diğer nedeni de antifosfolipid antikor sendromu gibi kazanılmış protrombotik hastalıklardır. Kanser hem neden olduğu hiperkoagülabilite hem de tedavisinde kullanılan kemoteropatik ajanlar vasıtasıyla SVST'ye neden olmaktadır. Lomber ponksiyon beynin aşağı kaymasına yol açıp, kortikal ven ve sinüslerin traksiyonuna neden olarak SVST gelişmesine yol açabilir. Malignite hastalarında intratekal kemoterapi için yapılan lomber ponksiyon SVST gelişmesiyle sonuçlanabilir.

Birçok inflamatuvar hastalık SVST'ye neden olabilir. Ülkemizde Behçet hastalığının hem çocuklarda hem de erişkinlerde önemli bir risk faktörü olarak karşımıza çıktığını akılda bulundurmak önemlidir.[26-28] Olguların yaklaşık %30'unda SVST, Behçet hastalığı tanısı konulmadan gelişir. Sistemik lupus eritematozus (SLE), özellikle kronik seyirli başağrısı ile başvurup SVST'si saptanan genç kadın hastalarda akılda bulundurulmalıdır.[29]

Son yıllarda antibiyotik tedavisinde elde olunan gelişmeler enfeksiyonların SVST'nin etiyolojisinde oynadığı rolün oranını azaltmıştır ancak enfeksiyonlar özellikle erkek hastalarda bir risk faktörü olarak karşımıza çıkmaya devam etmektedir.[3] Lokal baş ve boyun enfeksiyonları (yüz, burun, tonsil, yumuşak damak, dişler, kulak, göz) komşuluk yoluyla yayılımla SVST'nin en yaygın enfeksiyoz nedenini oluşturur ancak sistemik enfeksiyonlar da neden oldukları immobilite ve artmış inflamatuvar yanıtın oluşturduğu protrombotik olaylara yatkınlıkla SVST'ye neden olur.[30,31] Yakın geçmişte deneyimlediğimiz pandemi döneminde raporlanan olgularla COVID-19 (Coronavirus Disease 2019) enfeksiyonunun da SVST'nin etiyolojisinde yer aldığını öğrenmiş bulunmaktayız.[30]

Semptomlar

Semptomlar akut (48 saat ≤), subakut (> 48 saat – 30 gün ≤) ya da kronik (≥ 1 ay) başlangıç gösterebilir. (11) Ülkemizde 1144 hastanın katıldığı, çok merkezli retrospektif çalışmada hastalığın başlangıcının, hastaların %47'sinde akut, %34'ünde subakut, %27'sinde kronik seyirli olduğu gözlenmiştir. Aynı çalışmada akut başlangıcın 50 yaş altındaki hastalarda, kronik başlangıcın ise 50 yaş üstündeki hastalarda daha sık olduğu raporlanmıştır.[3]

Semptomlar trombozun lokalizasyonuna, şiddetine, parankimal hasara neden olup olmadığına göre minörden hayatı tehdit edecek ciddi bir boyuta kadar değişkenlik gösterir. Süperior sagittal sinüs trombozu intrakraniyal basınç artışına bağlı başağrısı, papilödem, görme alanı kayıpları, tinnitus, abdusens palsisi, bulantı, kusma; parankimal hasara bağlı hemisensoryal kayıp, hemiparezi, hemianopi gibi fokal nörolojik defisitler; ve nöbetle prezente olabilir. Görme kaybı ve papilödem genellikle kronik seyirli hastalarda görülür. Çocuklarda, kafa derisinin ön kısmında ve alında ödem, ön veya arka fontanel çevresindeki venlerin genişlemesi gibi fokal belirtiler görülebilir. Transvers sinüs trombozları tipik olarak Labbe veni oklüzyonuna neden olarak temporoparietal hemorajik enfarkta, başağrısına, nöbet ve solda gelişmiş ise afaziye neden olur. Sigmoid sinüs trombozu mastoid kemik üzerinde ağrı ve nadiren alt kraniyal nöropatilere neden olur.[32] İzole kortikal ven trombozu başağrısı, nöbet ve fokal nörolojik defisitlere neden olur. Kavernöz sinüs trombozu göz ağrısı, kemozis, proptozis, periorbital ödem ve okulomotor, troklear, maksiller ve/veya abdusens sinir palsilerine yol açar.[31] Derin venlerin (internal serebral ven, Rosenthal' in bazal veni, Galen veni ve straight sinüs) trombozu genelikle talamusta ödem; mental durum değişikliği, deliryum, apati, mutizm ve koma ile prezente olabilen ensefalopati; ve bakış kısıtlılığına yol açar.[31, 32] Tek taraflı geniş enfarkt ve kanamalar, diensefalon ve beyin sapı basısına neden olarak serebral herniasyona yol açabilir. SVST'te görülen jeneralize nöbetler beyin sapı ve talamus tutulumu olmaksızın komaya yol açabilir.

Trombozun lokalizasyonu ve şiddeti dışında, yaş ve cinsiyet de klinik prezentasyonu etkiler. Ensefalopati özellikle ileri yaştaki hastalarda sık görülürken, başağrısı gençlerde daha sık görülür.[23] Kadın cinsiyet epileptik nöbetler için bir risk faktörüdür.[33]

Tablo 1. Serebral venöz sinüs trombozu ile ilişkili risk faktörleri.[a]

Genetik protrombotik nedenler	Antitrombin III eksikliği
	Protein C ve Protein S eksikliği
	Faktör V Leiden gen mutasyonu
	Protrombin G20210A mutasyonu
	Homosistinemi
	Metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) mutasyonu
	Plazminojen Aktivatör İnhibitör mutasyonu
Kazanılmış protrombotik nedenler	Gebelik
	Puerperyum
	Nefrotik sendrom
	Antifosfolipid ve antikardiyolipin antikorları
	Neoplastik hastalıklar (myeloproliferatif neoplazmlar, lösemi, solid tümörler, menenjiyom)
Enfeksiyonlar	Sistemik enfeksiyonlar
	Lokal enfeksiyonlar (otit, mastoidit, sinüzit, menenjit, serebral malarya, ağız ve boyun enfeksiyonları)
İnflamatuvar hastalıklar	Sistemik lupus eritamatozus
	Behçet hastalığı
	İnflamatuvar bağırsak hastalığı
	Wegener Granülomatozisi
	Sarkoidoz
	Sjögren sendromu
	Temporal arterit
	Tromboanjitis obliterans

Tablo 1. Serebral venöz sinüs trombozu ile ilişkili risk faktörleri.[a] (devamı)

Hematolojik nedenler	Polisitemi (primer ve sekonder)
	Trombositemi
	Trombositopeni (trombotik trombositopenik purpura, heparin ilişkili trombositopeni)
	Anemi (demir eksikliği anemisi, paroksismal noktürnal hemoglobinüri)
Mekanik nedenler	Kafa travması
	Lomber ponksiyon
	Nöroşirurjikal girişimler
	Juguler kateterizasyon
	İnternal juguler ven anomalileri
İlaçlar	Oral kontraseptifler
	Hormon replasman tedavisi
	Kemoterapi (asparajinaz, yüksek doz steroid rejimleri, intratekal metotreksat, sisplatin, all-transretinoik asit)
Diğer Nedenler	Dehidratasyon
	B12 vitamin eksikliği*
	Obezite**

*: Düşük B12 düzeyi hiperhomosistinemi ile yüksek düzeyde ilişkili olduğu için SVST ile ilişkili.
**: Oral kontraseptif kullanan kadın hastalarda.
[a]Stroke. 2011 Apr;42(4):1158-92; J Stroke Cerebrovasc Dis. 2017 Aug;26(8):1848-1857; J Neurosci Rural Pract. 2013 Oct;4(4):427-438; N Engl J Med. 2005 Apr 28;352(17):1791-1798; Curr Neurol Neurosci Rep. 2019 Aug 23;19(10):74; Eur Neurol. 2020;83(4):369-379 kaynaklarından uyarlanmıştır.2, [3, 11, 21, 23, 31]

Tablo 2. Tromboz lokalizasyonuna göre yaygın görülen semptomlar.[a]

Süperior sagittal sinüs	İntrakraniyal basınç artışı, başağrısı, görme alanı kaybı, tinnitus, abdusens felci, bulantı, kusma
	Fokal nörolojik defisit
	Epileptik nöbet
	Kafa derisinde ödem ve venlerde genişleme
Transvers sinüs	Başağrısı
	Epileptik nöbet
	Afazi
Sigmoid sinüs	Mastoid kemik üzerinde ağrı
	Alt kraniyal sinir felci
Kavernöz sinüs	Orbital ağrı
	Kemozis, proptozis, periorbital ödem
	Kraniyal sinir felci (III, IV, VI, V1, V2)
Derin venöz sistem	Mental durum değişikliği, deliryum, apati, mutizm, koma
	Bakış kısıtlılığı
İzole kortikal ven	Başağrısı
	Epileptik nöbet
	Fokal nörolojik defisit

[a]Eur Neurol. 2020;83(4):369-379; Pract Neurol. 2020 Oct;20(5):356-367; Seizure. 2020 May;78:113-117; Med J Armed Forces India. 2008;64(4):355-360; Agri. 2021 Jan;33(1):7-14 kaynaklarından uyarlanmıştır.[31-35]

Tanı

Tanı klinik olarak şüphe uyandıran vakalarda trombozun radyolojik olarak gösterilmesi ile konulur. Radyolojik görüntüleme trombozun lokalizasyonunu gösterdiği gibi enfarkt ve kanama gibi parankimal hasar bulgularının ve dural arterio-venöz fistül ve veno-oklüzyona bağlı intrakraniyal hipertansiyon gibi geç komplikasyonların da ortaya konulmasını sağlar. Radyolojik bulgular direkt ve indirekt olmak üzere ikiye ayrılır. Direkt bulgular arasında trombüsün bir serebral ven ya da venöz sinüs içinde gösterilmesi yer alırken, indirekt bulgular arasında ödem, parankimal kanama, subaraknoid kanama, ve daha nadir olarak subdural kanama yer alır. Tanıda kullanılan görüntüleme yöntemlerine aşağıda yer verilmiştir.

Radyolojik Görüntüleme

a. Bilgisayarlı Tomografi

Kontrastsız bilgisayarlı tomografi (BT) ucuz ve kolay ulaşılabilen bir tetkik olması ve kontrast kullanımının sakıncalı olduğu hastalarda rahatlıkla kullanılabilmesi nedeniyle acil koşullarda tercih edilen görüntüleme yöntemidir ancak tanıda çok fazla yeri yoktur. BT'de klasik bulgu, etkilenen venöz sinüsün hiperatenüasyonudur ancak bu bulgunun gözlenmesi hastaların üçte birinden azında mümkün olmaktadır.[36] Süperior sagittal sinüsün posterior kısmının trombozu, kontrastsız kesitlerde hiperdens alan (dens delta belirtisi) ve kontrastlı BT'de dolma defekti ile uyumlu hipodens alan (boş delta belirtisi) şeklinde görülebilir.[2] Tromboze kortikal venler hastaların %5'inde süperfisyel kesitlerde lineer hiperdens bir alan olarak görülür (cord belirtisi).[37, 38] Olguların büyük kısmında ise sadece diffüz beyin ödemi, intraserebral kanama ve venöz enfarkt gibi indirekt bulgular izlenir. İndirekt bulgular arasında SVST'ye en spesifik olanı zaman zaman intraserebral kanamanın da eşlik ettiği venöz enfarkttır. Birden fazla arter sulama alanının etkilenmesi ve/veya korteksin korunmuş olması venöz enfarkt düşündürmelidir.[39] Venöz enfarktlar, sagittal sinüs trombozunda tipik olarak parasagital bölgede; transvers ve sigmoid sinüs trombozunda temporoparietal bölgede; ve derin venlerin trombozunda derin yapılarda izlenir.[39] Kanama ve ödem alanları da benzer şekilde majör venöz sinüs ya da derin serebral venlerin komşuluğunda izlenir. Santralden başlayıp perife yayılım gösteren ve internal kapsül, talamus ve bazal gangliya lokalizasyonundaki kanamalar SVST tanısını akla getirmelidir.[12, 40] Hastaların küçük bir kısmında hemisferik konveksitenin kortikal sulkusuna lokalize ya da jeneralize non-anevrizmal subaraknoid kanama görülebilir ve bu hastalarda venöz enfarkt tabloya eşlik etmeyebilir.[23]

Kontrastlı BT ve BT venografi (BTV) diğer kolay ulaşılabilen tetkiklerdir. Kontrastlı BT sık kullanılan bir tanı aracı değildir ve sıklıkla başka nedenlerle çekildiğinde insidental SVST'leri ortaya koyar. BTV'nin ise sensitivitesi ve spesifitesi yüksektir ve tanı koymada daha başarılı bir tanı aracıdır. BTV'de tromboze sinüs dolma defekti şeklinde görülür. BTV inferior sagital sinüsü ve non-dominant transvers sinüsü göstermede time-of-flight (TOF) magnetik rezonans venografiye (MRV) üstünlük gösterir ancak derin serebral venleri ve kortikal ven trombozunu göstermede sensitivitesi daha düşüktür.[41, 42]

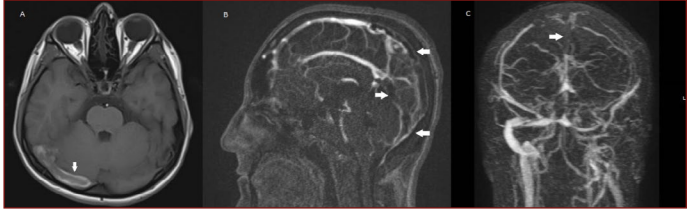
Şekil 2. Superior sagittal sinüs trombozu olan 49 yaşındaki erkek olgunun (a) beyin BT incelemesinde aksiyel kesitte oksipital bölgede ödem ve ödem komşuluğunda konfluens sinuum düzeyinde sinüs trombozu ile uyumlu hipodens alan, (b) MRG'de aksiyel T2 ağırlıklı kesitte trombozun ve koşuluğundaki ödemin görünümü, (c) sagittal kesitte superior sagittal sinüsün posterior segmentinde ekspansiyon ve lümen içini dolduran hipo-izointens trombüs.



b. Magnetik Rezonans Görüntüleme

MRG ve MRV kombinasyonu tanıda BT'den daha hassastır ve günümüzde kullanılan altın standart tanı yöntemidir ve fetusa zararı olmaması nedeniyle gebelerde de kullanılabilir. T1, T2 ve FLAIR ağırlıklı kesitler kullanılarak venöz sinüsler hakkında venografi olmaksızın dahi direkt bilgiler elde edilebilir. Venografi tanıyı doğrulamak için kullanılır. Hipoplazinin tromboz ile karıştırılmasıyla sonuçlanabileceği için, tanıda venografinin tek başına kullanımından kaçınılmalıdır. En sık kullanılan MRV teknikleri TOF ve kontrastlı MRV'dir. Kontrastlı MRV, TOF MRV'den daha sensitiftir.[43] Akut dönemde (ilk 5 gün) deoksihemoglobinden zengin trombüs T1 ağırlıklı kesitlerde izointens, T2 ağırlıklı kesitlerde hipointens görülür. 6-15. günler arasında methemoglobin miktarının artması ile trombüs, T1 ve T2 ağırlıklı görüntülerde hiperintens görülür. 15 günden sonra T2 ağırlıklı görüntülerde hiperintens, T1 ağırlıklı görüntülerde izointens görülür ancak bu dönemde rekanalizasyon başladığı için tanının konulması güçleşir.[23] Difüzyon sekansı iskemik değişiklikleri, gradient eko ve susceptibility weighted imaging (SWI) sekansları ise kanama odaklarını göstermede başarılıdır. Gradient eko ve SWI sekansları özellikle akut trombüs ve izole kortikal ven trombozu tanısının doğrulanmasını kolaylaştırır.[44] Bu sekanslarda trombüs hipointens görünür. T2 ağırlıklı ve SWI kesitlerde subependimal ve derin medüller venlerin belirginleşmesi (brush sign) trombozun şiddetini gösterir ve ipsilateral parankimal lezyon ve fokal nörolojik defisit görülme riskinin arttığına işaret eder.[45] 3D T1 ağırlıklı 'black blood' sekansı, SVST tanısında umut verici sonuçlar veren ancak henüz yaygın kullanım alanı bulamamış yeni bir sekanstır. Bu sekansla SVST'de doğru tanı oranının %94.7'ye yükseldiği raporlanmıştır.[46]

Şekil 3. Sağ transvers sinüs, straight sinüs ve superior sagittal sinüs trombozu olan 15 yaşındaki erkek hastanın kraniyal MRG incelemesinde (a) aksiyel T1 ağırlıklı kesitte sağ transvers sinüs trombozu, (b) sagital kesitte tromboze sinüsler izlenmekte, (c) 28 yaşındaki erkek hastanın TOF MRV görüntüsünde superior sagittal sinüs trombozu izlenmekte, olguda ayrıca sol transvers sinüs ve sol sigmoid sinüs hipoplazisi mevcut.



c. Dijital Substraksiyon Anjiyografi

İnvaziv olan bu tanı yöntemine yukarıda saydığımız tanı yöntemleriyle bir sonuca varılamadıysa, dural arterio-venöz fistül dışlanmak isteniyorsa ya da endovasküler tedavi girişimi planlanıyorsa başvurulur. Anjiyografi, serebral venler hakkında daha detaylı inceleme olanağı sunduğu için özellikle izole kortikal ven trombozlarının tanısının konulmasında başarılıdır. Anjiyografi akımın distalinde görülen ve sinüs trombozuna işaret eden, genişlemiş ve kıvrımlı 'tirbuşon' venleri göstermede de başarılıdır.[21]

d. Ultrason

Ultrason, SVST'den şüphenilen yenidoğanlarda ve fontaneli açık infantlarda başvurulacak ilk tanı yöntemidir. Ultrason, ekojenik trobüsü göstermeye yardımcı olduğu gibi, intrakraniyal kanama, venöz enfarkt, hidrosefali ve sekonder lökomalazik değişiklikleri göstermeye de yardımcı olur. Ancak bulguların altın tanı yöntemi olan MRG ve MRV ile doğrulanması gerekir.[12]

Laboratuvar Testleri

SVST hastalarında tam kan sayımı, geniş metabolik panel, sedimentasyon hızı ve koagülasyon paneli çalışılmalıdır. İntrakraniyal enfeksiyonların dışlanması için lomber ponksiyon yapılması gerekebilir. SVST olasılığı düşük olgularda D-dimer düzeyi tanıyı dışlamak için kullanılabilir ancak düşük tromboz yükü olan hastalarda D-dimer düzeyi normal olabilir. Bu durum, SVST şüphesi yüksek hastalarda ileri incelemeye engel olmamalıdır.[2] Etiyolojisi belirlenemeyen hastalarda genetik trombofili panelinin (protein C, protein S, antitrombin eksikliği, antifosfolipid antikorlar, protrombin G20210A ve faktör V Leiden mutasyonu) çalışılması gerekir. Ancak protein C, protein S ve antitrombin eksikliği testlerinin, antikoagülan tedavinin tamamlanıp kesilmesinden 2-4 hafta sonra yapılmasına özen gösterilmelidir.[2]

Tedavi

Tedavi antikoagülasyon, altta yatan nedenlerin tedavisi (dehidratasyon, sepsis, protrombotik tedavilerin kesilmesi, Behçet hastalığı ve SLE gibi inflamatuvar hastalıklar için steroid tedavisi vb.), nöbetlerin kontrolü ve intrakraniyal hipertansiyonun yönetilmesinden oluşur ve tedaviye tanı konulur konulmaz başlanmalıdır.

a. Antikoagülasyon

Tüm SVST hastalarında akut dönemde intraserebral kanama varlığında dahi unfraksiyone intravenöz heparin ya da subkutan düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) ile terapötik düzey antikoagülasyon sağlanmalıdır. Metodolojik kısıtlılıklar içermekle birlikte, klinik çalışmalarda DMAH'ın mortalite ve fonksiyonel sonuçlar üzerine etkilerinin daha olumlu olduğu bulunmuştur.[24] Bu nedenle DMAH, antikoagülasyonun hızla geriye döndürülmesinin gerekeceği acil nöroşirurjikal girişimlere aday olmayan, ilaca alerji öyküsü bulunmayan hastalarda tercih edilmelidir.

Akut dönemde parenteral antikoagülasyon sağlandıktan sonra, spesifik bir kontrendikasyon yoksa oral vitamin K antagonisti başlanmalı ve 3-12 ay süre ile hedef INR 2-3 olacak şekilde tedaviye devam edilmelidir.[2] Oral vitamin K antagonisti tedavisinin, SVST geçici bir risk faktörüne bağlı geliştiyse 3-6 ay, geçici olmayan bir risk faktörü nedeniyle geliştiyse 6-12 ay devam ettirilmesi öne-

rilmektedir.[2] Rekürrens gelişen ya da SVST sonrası venöz tromboemboli geçiren ya da ciddi trombofilisi (homozigot protrombin G20210A mutasyonu; homozigot faktör V Leiden mutasyonu; protein C, protein S ya da antitrombin III eksikliği; kombine trombofililer; veya antifosfolipid antikor sendromu) olup ilk SVST atağını yaşamış hastalarda tedaviye süresiz devam edilmesi düşünülmelidir.[2]

Gebelerde gelişen SVST'nin tedavisinde, teratojeniteye ve fetusta kanamaya yol açmaması nedeniyle DMAH (tedavi dozunda) kullanılmalıdır. Tedaviye tüm gebelik süresince ve postpartum 6 hafta (totalde en az 6 ay) devam edilmelidir. Gelecek gebeliklerde de gebeliğin öğrenilmesinden hemen sonra DMAH profilaksisine başlanması ve postpartum 6. haftaya kadar devam ettirilmesi önerilmektedir.[2]

Direkt oral antikoagülanlar (DOAK), vitamin K antagonistlerinin güvenli bir alternatifi olmaları, INR monitorizasyonu gerektirmemeleri, diğer ilaçlarla reaksiyona az girmeleri, diyet modifikasyonu gerektirmemeleri ve daha az intrakraniyal kanamaya neden olmaları nedeniyle atriyal fibrilasyon ve venöz tromboemboli tedavisi kılavuzlarındaki yerlerini aldılar. Ancak mevcut kanıtların kısıtlı olması nedeniyle SVST tedavisinde kullanımları henüz kılavuzlarda yer edinmemiştir. Dabigatranın SVST tedavisinde etkin ve güvenli olduğu gösterilmiştir.[47] Rivaroksabanın pediatrik SVST olgularındaki etkinliğini inceleyecek randomize çalışmanın ön çalışmasında, rivaroksabanın standart antikoagülan tedaviye benzer şekilde güvenli olduğu raporlanmıştır.[5] Apiksaban, rivaroksaban ve dabigatran ile tedavi edilmiş 29 SVST hastasının, vitamin K antagonisti almış hastalarla karşılaştırıldığı retrospektif bir çalışmada, etkinlik ve güvenliğin benzer olduğu raporlanmıştır.[7] Yakın zamanda sonuçları yayınlanan, 845 hastanın katıldığı çok merkezli bir çalışmada, DOAK'ların warfarinle aynı etkinliğe sahip olduğu, üstelik majör kanama risklerinin de daha düşük olduğu belirtilmiştir.[4] Günümüzde DOAK'ları SVST tedavisinde rutin olarak kullanmamaktayız. Ancak özellikle intrakraniyal kanama riski yüksek SVST hastalarında warfarin yerine kullanılmaları değerlendirilmelidir. Mevcut çalışmaların sonuçları göz önünde bulundurulduğunda, gelecekte DOAK'ların SVST'nin standart tedavisi haline gelmeleri çok olası görünmektedir.

b. Endovasküler Tedavi

Trombüsün fibrinolitik ajanlarla ya da mekanik olarak ortadan kaldırıldığı endovasküler tedavi ile standart antikoagülan tedavinin sonuçlarını karşılaştıran çalışmalardan elde edilen veriler, benzer mortalite ve fonksiyonel sonuçlara işaret etmiştir. Bu nedenle endovasküler tedavi sadece standart tedaviye rağmen kötüleşme gösteren ya da tedavi öncesi kötü prognoza sahip olacağı öngörülen vakalarda düşünülmelidir.[2, 6, 32] Endovasküler tedavinin etkilerini daha iyi anlamamız için daha geniş hasta popülasyonlarında yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

c. Artmış İntrakraniyal Basınç Tedavisi

SVST'nin akut döneminde artan kafa içi basınç ve beyin herniasyonu kolaylıkla beyin hasarına ve ölüme neden olabilir. Bu nedenle risk altındaki şiddetli olguların, endovasküler ve nöroşirurji ekibine ulaşımın kolay olduğu bir merkezde takibi önemlidir. Artmış kafa içi basıncının medikal tedavisi mannitol gibi osmotik ajanlar, hiperventilasyon (hedef PCO2 30-35 mmHg) ve başın 30° yükseltilmesinden oluşur. Geniş enfarkt ya da kanama yoksa antikoagülasyonun başlanmasından önce boşaltıcı LP yapılması düşünülebilir. Kortikosteroidler tromboza yatkınlık yapmaları nedeniyle altta yatan inflamatuvar bir hastalık (Behçet hastalığı, SLE, gibi) yoksa kullanılmamalıdır. Unkal herniasyon, orta hat şifti (>5mm), posterior serebral arter sulama alanında herniasyonun indüklediği iskemi ve persistan intrakraniyal basınç (>20 cmH2O) varlığında dekompresif hemikraniyektomi düşünülmelidir.[32] Hemikraniyektomi sonrası antikoagülasyona ne zaman başlanması gerektiğinin cevabı net değildir. Mevcut çalışmalarda bu süre 24 saat ile 8 gün arasında değişmektedir.[48, 49] Kemik flebi 3-6 ay sonra yerine konur. Progresif görme kaybı yaşayan ve asetolazamid tedavisine ve tekrarlayan boşaltıcı lomber ponksiyonlara cevap vermeyen olgularda ventriküler şant tedavisi düşünülmelidir. Bu olgularda, optik sinir fenestrasyonu bir başka tedavi seçeneğidir. Ventriküler şant, ölüm ve herniasyonu önlemez.[31]

d. Antiepileptik Tedavi

Semptomatik nöbeti olup, radyolojik görüntülemede parankimal lezyonu gösterilen hastalarda antiepileptik tedavi başlanmalıdır. Ancak semptomatik nöbeti olup parankimal lezyonu olmayan ya da lezyonu olup henüz klinik nöbeti olmamış hastalarda antiepileptik tedavinin yeri konusunda fikir birliği yoktur. Antiepileptik tedavi seçimi yapılarken antikoagülanlarla etkileşime giren ajanlardan kaçınılmalıdır. Ödem, enfarkt ve kanama ile ilişkili nöbetlerde tedaviye en az 1 yıl devam edilmesi önerilmektedir.[50]

e. Gebelik ve Kontrasepsiyon

Gebelik ve puerperyum döneminde SVST gelişen olguların sonraki gebeliklerinde rekürrens sık değildir ancak tromboemboli riskleri genel popülasyona göre artmıştır. Gebelik ve puerperyumla ilişki SVST öyküsü olan hastalarda gebelik kontrendike değildir.[51] Oral kontraseptif ve hormon replasman tedavisi ile ilişkili SVST gelişen hastalarda, saf progesteron içerenlerin haricindeki tüm ajanlar kesilmeli ve alternatif kontrasepsiyon yöntemlerine başvurulmalıdır.[31]

Hastalığın Geç Komplikasyonları

SVST'te rekanalizasyon oranı üçüncü ayda %84, birinci yılın sonunda ise %85'tir.[52] Bu nedenle, 3-6. aylar arasında BTV ya da MRV yapılarak rekanalizasyonun değerlendirilmesi uygun olacaktır. Olguların yaklaşık %50'sinde, özellikle de akut dönemde intrakraniyal hipertansiyon gelişenlerde, takipte başağrısı şikayeti görülür. Başağrısının persistan ve/veya şiddetli olduğu olgularda, rekürrensi dışlamak önemlidir. Takipte yapılacak görüntülemeler, sonradan ortaya çıkacak şikayetlerin altında yeni bir tromboz yatıp yatmadığını anlamaya yardımcı olacaktır.

Hastalığın başağrısı dışındaki uzun dönem komplikasyonları arasında epileptik nöbetler, görme kaybı ve dural arterio-venöz fistüller yer alır. Geç dönemde epileptik nöbet, başvuruda hemorajik lezyonu olan, erken dönemde nöbet geçiren ve parezisi olan olgularda daha sık görülür. Görme kaybı sıklıkla santral görünmenin korunduğu ilerleyici görme alanı kaybı şeklindedir ve papilödem ve artmış intrakraniyal basınç gelişen hastalarda görülür. Kavernöz, lateral ve sagittal sinüs trombozları geç dönemde dural arterio-venöz fistül gelişimine, kortikal ven trombozları ise pial fistül oluşuma neden olabilir. Serebral anjiyografi, fistül tanısının konul-

masına yardımcı olur.[2]

Prognoz

Hastaların %80'ninden fazlasında prognoz iyidir.[21] Hastaların %85-90'ının tanıdan sonraki 3-6 ayda Modifiye Rankin Skalası (mRS) skoru 0 ya da 1'dir. (53-55) Ancak iyi mRS skoruna (≤2) sahip hastalarda dahi rezidüel nöropsikiyatrik şikayetler, başağrısı, halsizlik ve kognitif problemler nedeniyle ciddi işgücü kayıpları görülmektedir.[55, 56] Olguların %20-40'ı işe geri dönememekte ya da hastalıktan sonraki çalışma süreleri, hastalıktan önceki çalışma sürelerine kıyasla belirgin olarak azalmaktadır.[56, 57]

Akut fazda mortalitenin %4-5, total mortalitenin ise yaklaşık %10'dur.[58] Akut fazdaki ölümlerden transtentorial herniasyon, status epileptikus, sepsis ve pulmoner emboli gibi medikal komplikasyonlar sorumludur. İleri yaş, erkek cinsiyet, konfüzyon ya da koma, intrakraniyal kanama, derin ven tutulumu, enfeksiyon, trombosit düzeyinde artış, diskinezi, altta yatan malignite kötü prognoz ile ilişkilidir.[3, 59, 60] Bir yıllık prognoz, transvers sinüs trombozunda daha iyiyken, süperior sagittal sinüs trombozunda daha kötüdür.

SVST sonrası rekürrens riski %2-7, sistemik tromboembolizm gelişme riski %4-7'dir. (32) Özellikle şiddetli trombofilik hastalığı olan ve antikoagülan tedaviyi erken bırakan olgular rekürrens için risk altındadır. Bu nedenle hastaların yakın takip edilmesi ve medikal tedaviye uyumlarının desteklenmesi önem arz etmektedir.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemiştir.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Declaration of Interests: The authors declare that there are no competing interests.

Kaynaklar

1. Ferro JM, Bousser MG, Canhão P, Coutinho JM, Crassard I, Dentali F, et al.; European Stroke Organization. European Stroke Organization guideline for the diagnosis and treatment of cerebral venous thrombosis - endorsed by the European Academy of Neurology. *Eur J Neurol*. 2017 Oct;24(10):1203-1213. **[Crossref]**
2. Saposnik G, Barinagarrementeria F, Brown RD Jr, Bushnell CD, Cucchiara B, Cushman M, et al.; American Heart Association Stroke Council and the Council on Epidemiology and Prevention. Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011 Apr;42(4):1158-92. **[Crossref]**
3. Duman T, Uluduz D, Midi I, Bektas H, Kablan Y, Goksel BK, et al.; VENOST Study Group. A Multicenter Study of 1144 Patients with Cerebral Venous Thrombosis: The VENOST Study. J *Stroke* Cerebrovasc Dis. 2017 Aug;26(8):1848-1857.
4. Yaghi S, Shu L, Bakradze E, Salehi Omran S, Giles JA, Amar JY, et al. Direct Oral Anticoagulants Versus Warfarin in the Treatment of Cerebral Venous Thrombosis (ACTION-CVT): A Multicenter International Study. *Stroke*. 2022 Mar;53(3):728-738.
5. Connor P, Sánchez van Kammen M, Lensing AWA, Chalmers E, Kállay K, Hege K, et al. Safety and efficacy of rivaroxaban in pediatric cerebral venous thrombosis (EINSTEIN-Jr CVT). Blood Adv. 2020 Dec 22;4(24):6250-6258. **[Crossref]**
6. Coutinho JM, Zuurbier SM, Bousser MG, Ji X, Canhão P, Roos YB, et al. Effect of Endovascular Treatment With Medical Management vs Standard Care on Severe Cerebral Venous Thrombosis: The TO-ACT Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2020 Aug 1;77(8):966-973. **[Crossref]**
7. Giles JA, Balasetti VKS, Zazulia AR. Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants for the Treatment of Cerebral Venous Sinus Thrombosis: a Retrospective, Matched Cohort Analysis. *Neurocrit Care*. 2021 Dec;35(3):783-788. **[Crossref]**
8. Trimble CR, Harnsberger HR, Castillo M, Brant-Zawadzki M, Osborn AG. "Giant" arachnoid granulations just like CSF?: NOT!! AJNR *Am J Neuroradiol*. 2010 Oct;31(9):1724-8. **[Crossref]**
9. Roche J, Warner D. Arachnoid granulations in the transverse and sigmoid sinuses: CT, MR, and MR angiographic appearance of a normal anatomic variation. AJNR *Am J Neuroradiol*. 1996 Apr;17(4):677-83.
10. Bousser MG, Barnett HJM. Cerebral venous thrombosis. In: Mohr JP, Choi DW, Weir B, Wolf PA (eds): *Stroke Pathophysiology, Diagnosis, and Management*. Churchill Livingstone, Philadelphia, 2004;301-317. **[Crossref]**
11. Alvis-Miranda HR, Milena Castellar-Leones S, Alcala-Cerra G, Rafael Moscote-Salazar L. Cerebral sinus venous thrombosis. *J Neurosci Rural Pract*. 2013 Oct;4(4):427-38. **[Crossref]**
12. Dmytriw AA, Song JSA, Yu E, Poon CS. Cerebral venous thrombosis: state of the art diagnosis and management. *Neuroradiology*. 2018 Jul;60(7):669-685. **[Crossref]**
13. Swartz RH, Cayley ML, Foley N, Ladhani NNN, Leffert L, Bushnell C, et al. The incidence of pregnancy-related stroke: a systematic review and meta-analysis. *Int J Stroke*. 2017;12:687-97. **[Crossref]**
14. Ferro JM, Lopes GC, Rosas MJ, Araújo C, Henriques I; Venoport Investigators. Chronobiology of cerebral vein and dural sinus thrombosis. *Cerebrovasc Dis*. 2002;14(3-4):265. **[Crossref]**
15. Janghorbani M, Zare M, Saadatnia M, Mousavi SA, Mojarrad M, Asgari E. Cerebral vein and dural sinus thrombosis in adults in Isfahan, Iran: frequency and seasonal variation. *Acta Neurol Scand*. 2008 Feb;117(2):117-21.
16. Stolz E, Klötzsch C, Rahimi A, Schlachetzki F, Kaps M. Seasonal variations in the incidence of cerebral venous thrombosis. *Cerebrovasc Dis*. 2003;16(4):455-6; author reply 456. **[Crossref]**
17. Aaron S, Lakshmanan J, Sudarsanam TD, Benjamin K, Durairaj J, Mathew V, et al. Cerebral Venous Thrombosis, Seasonal Trends, and Climatic Influence: A Region-SpecificStudy. *Ann Indian Acad Neurol*. 2020 Jul-Aug;23(4):522-527. **[Crossref]**
18. Corvol JC, Oppenheim C, Manaï R, Logak M, Dormont D, Samson Y, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in a case of cerebral venous thrombosis. *Stroke*. 1998 Dec;29(12):2649-52. **[Crossref]**
19. Yoshikawa T, Abe O, Tsuchiya K, Okubo T, Tobe K, Masumoto T, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging of dural sinus thrombosis. *Neuroradiology*. 2002 Jun;44(6):481-8. **[Crossref]**
20. Aguiar de Sousa D, Lucas Neto L, Arauz A, Sousa AL, Gabriel D, Correia M, et al. Early Recanalization in Patients With Cerebral Venous Thrombosis Treated With Anticoagulation. *Stroke*. 2020 Apr;51(4):1174-1181. **[Crossref]**
21. Stam J. Thrombosis of the cerebral veins and sinuses. *N Engl J Med*. 2005 Apr 28;352(17):1791-8. **[Crossref]**
22. Uluduz D, Sahin S, Duman T, Ozturk S, Yayla V, Afsar N, et al. Cerebral Venous Sinus Thrombosis in Women: Subgroup Analysis of the VENOST Study. *Stroke Res Treat*. 2020 Sep 1;2020:8610903. **[Crossref]**
23. Ferro JM, Aguiar de Sousa D. Cerebral Venous Thrombosis: an Update. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2019 Aug 23;19(10):74. **[Crossref]**
24. Zuurbier SM, Arnold M, Middeldorp S, Broeg-Morvay A, Silvis SM, Heldner MR, et al. Risk of Cerebral Venous Thrombosis in Obese Women. *JAMA Neurol*. 2016 May 1;73(5):579-84. **[Crossref]**

25. Aguiar de Sousa D. Cerebral Venous Thrombosis: What's New? *Hamostaseologie*. 2021 Feb;41(1):25-30. **[Crossref]**
26. Guzelkucuk Z, Gurlek Gokcebay D, Arman Bilir O, Basaran O, Celikel Acar B, Ozbek NY, Yarali N. Children With Behçet Disease-associated Thrombosis: A Single-Center Experience. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2021 Jan;43(1):e15-e18. **[Crossref]**
27. Uluduz D, Midi I, Duman T, Colakoglu S, Tüfekci A, Bakar M, et al. Behçet's disease as a causative factor of cerebral venous sinus thrombosis: subgroup analysis of data from the VENOST study. *Rheumatology (Oxford)*. 2019 Apr 1;58(4):600-608. **[Crossref]**
28. Uluduz D, Kürtüncü M, Yapıcı Z, Seyahi E, Kasapçopur Ö, Özdoğan H, Saip S, Akman-Demir G, Siva A. Clinical characteristics of pediatric-onset neuro-Behçet disease. *Neurology*. 2011 Nov 22;77(21):1900-5. **[Crossref]**
29. Duman T, Demirci S, Uluduz D, Kozak HH, Demir S, Mısırlı CH, et al. Cerebral Venous Sinus Thrombosis as a Rare Complication of Systemic Lupus Erythematosus: Subgroup Analysis of the VENOST Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2019 Dec;28(12):104372. **[Crossref]**
30. Baldini T, Asioli GM, Romoli M, Carvalho Dias M, Schulte EC, Hauer L, et al. Cerebral venous thrombosis and severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 infection: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Neurol*. 2021 Oct;28(10):3478-3490. **[Crossref]**
31. Idiculla PS, Gurala D, Palanisamy M, Vijayakumar R, Dhandapani S, Nagarajan E. Cerebral Venous Thrombosis: A Comprehensive Review. *Eur Neurol*. 2020;83(4):369-379. **[Crossref]**
32. Ulivi L, Squitieri M, Cohen H, Cowley P, Werring DJ. Cerebral venous thrombosis: a practical guide. *Pract Neurol*. 2020 Oct;20(5):356-367. **[Crossref]**
33. Uluduz D, Midi I, Duman T, Yayla V, Karahan AY, Afsar N, et al. Epileptic seizures in cerebral venous sinus thrombosis: Subgroup analysis of VENOST study. *Seizure*. 2020 May;78:113-117. **[Crossref]**
34. Kumaravelu S, Gupta A, Singh KK. Cerebral Venous Thrombosis. *Med J Armed Forces India*. 2008;64(4):355-360. **[Crossref]**
35. Duman T, Çınar N, Uludüz D, Domaç FM, Öztürk S, Yayla V, et al. Headache as the sole presenting symptom of cerebral venous sinuses thrombosis: Subgroup analysis of data from the VENOST study. *Agri*. 2021 Jan;33(1):7-14.
36. Buyck PJ, De Keyzer F, Vanneste D, Wilms G, Thijs V, Demaerel P. CT density measurement and H:H ratio are useful in diagnosing acute cerebral venous sinus thrombosis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2013 Aug;34(8):1568-72. **[Crossref]**
37. Leach JL, Fortuna RB, Jones BV, Gaskill-Shipley MF. Imaging of cerebral venous thrombosis: current techniques, spectrum of findings, and diagnostic pitfalls. *Radiographics*. 2006 Oct;26 Suppl 1:S19-41; discussion S42-3. **[Crossref]**
38. Provenzale JM, Kranz PG. Dural sinus thrombosis: sources of error in image interpretation. *AJR Am J Roentgenol*. 2011 Jan;196(1):23-31. **[Crossref]**
39. Poon CS, Chang JK, Swarnkar A, Johnson MH, Wasenko J. Radiologic diagnosis of cerebral venous thrombosis: pictorial review. *AJR Am J Roentgenol*. 2007 Dec;189(6 Suppl):S64-75. **[Crossref]**
40. van den Bergh WM, van der Schaaf I, van Gijn J. The spectrum of presentations of venous infarction caused by deep cerebral vein thrombosis. *Neurology*. 2005 Jul 26;65(2):192-6. **[Crossref]**
41. van Dam LF, van Walderveen MAA, Kroft LJM, Kruyt ND, Wermer MJH, van Osch MJP, et al. Current imaging modalities for diagnosing cerebral vein thrombosis - A critical review. *Thromb Res*. 2020 May;189:132-139. **[Crossref]**
42. Linn J, Ertl-Wagner B, Seelos KC, Strupp M, Reiser M, Brückmann H, Brüning R. Diagnostic value of multidetector-row CT angiography in the evaluation of thrombosis of the cerebral venous sinuses. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2007 May;28(5):946-52.
43. Rollins N, Ison C, Reyes T, Chia J. Cerebral MR venography in children: comparison of 2D time-of-flight and gadolinium-enhanced 3D gradient-echo techniques. *Radiology*. 2005 Jun;235(3):1011-7. **[Crossref]**
44. Idbaih A, Boukobza M, Crassard I, Porcher R, Bousser MG, Chabriat H. MRI of clot in cerebral venous thrombosis: high diagnostic value of susceptibility-weighted images. *Stroke*. 2006 Apr;37(4):991-5.**[Crossref]**
45. Aguiar de Sousa D, Lucas Neto L, Jung S, Penas S, Panos L, Heldner MR, et al. Brush Sign Is Associated With Increased Severity in Cerebral Venous Thrombosis. *Stroke*. 2019 Jun;50(6):1574-1577. **[Crossref]**
46. Fandler-Höfler S, Gattringer T. Magnetic resonance black-blood imaging to facilitate diagnosis of cerebral venous thrombosis? *Eur Radiol*. 2022 Mar;32(3):2010-2011. **[Crossref]**
47. Ferro JM, Bendszus M, Jansen O, Coutinho JM, Dentali F, Kobayashi A, et al.; RE-SPECT CVT Study Group. Recanalization after cerebral venous thrombosis. A randomized controlled trial of the safety and efficacy of dabigatran etexilate versus dose-adjusted warfarin in patients with cerebral venous and dural sinus thrombosis. *Int J Stroke*. 2022 Feb;17(2):189-197. **[Crossref]**
48. Avanali R, Gopalakrishnan MS, Devi BI, Bhat DI, Shukla DP, Shanbhag NC. Role of Decompressive Craniectomy in the Management of Cerebral Venous Sinus Thrombosis. *Front Neurol*. 2019 May 15;10:511. **[Crossref]**
49. Pizzi MA, Alejos DA, Siegel JL, Kim BY, Miller DA, Freeman WD. Cerebral Venous Thrombosis Associated with Intracranial Hemorrhage and Timing of Anticoagulation after Hemicraniectomy. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2016 Sep;25(9):2312-6. **[Crossref]**
50. Cutinho JM, Stam J. How to treat cerebral venous and sinus thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2010 May;8(5):877-83. **[Crossref]**
51. Aguiar de Sousa D, Canhão P, Crassard I, Coutinho J, Arauz A, Conforto A,; ISCVT-2-PREGNANCY Investigators. Safety of Pregnancy After Cerebral Venous Thrombosis: Results of the ISCVT (International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis)-2 PREGNANCY *Study. Stroke*. 2017 Nov;48(11):3130-3133. **[Crossref]**
52. Dentali F, Crowther M, Ageno W. Thrombophilic abnormalities, oral contraceptives, and risk of cerebral vein thrombosis: a meta-analysis. *Blood*. 2006 Apr 1;107(7):2766-73. **[Crossref]**
53. Ferro JM, Canhão P, Stam J, Bousser MG, Barinagarrementeria F; ISCVT Investigators. Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT). *Stroke*. 2004 Mar;35(3):664-70. **[Crossref]**
54. Canhão P, Ferro JM, Lindgren AG, Bousser MG, Stam J, Barinagarrementeria F; ISCVT Investigators. Causes and predictors of death in cerebral venous thrombosis. *Stroke*. 2005 Aug;36(8):1720-5. **[Crossref]**
55. Koopman K, Uyttenboogaart M, Vroomen PC, van der Meer J, De Keyser J, Luijckx GJ. Long-term sequelae after cerebral venous thrombosis in functionally independent patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2009 May-Jun;18(3):198-202. **[Crossref]**
56. Hiltunen S, Putaala J, Haapaniemi E, Tatlisumak T. Long-term outcome after cerebral venous thrombosis: analysis of functional and vocational outcome, residual symptoms, and adverse events in 161 patients. *J Neurol*. 2016 Mar;263(3):477-84. **[Crossref]**
57. Bugnicourt JM, Guegan-Massardier E, Roussel M, Martinaud O, Canaple S, Triquenot-Bagan A, et al. Cognitive impairment after cerebral venous thrombosis: a two-center study. *J Neurol*. 2013 May;260(5):1324-31. **[Crossref]**
58. Kristoffersen ES, Harper CE, Vetvik KG, Faiz KW. Cerebral venous thrombosis - epidemiology, diagnosis and treatment. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2018 Aug 20;138(12).
59. Field TS, Hill MD. Cerebral Venous Thrombosis. Stroke. 2019 Jun;50(6):1598-1604.) (Duman T, Yayla V, Uludüz D, Özaydın Göksu E, Yürekli VA, Genç H, et al. Assessment of Patients with Intracerebral Hemorrhage or Hemorrhagic Transformation in the VENOST Study. *Eur Neurol*. 2020;83(6):615-621. **[Crossref]**

60. Wang S, Xu B, Zhao Q, Li J, Hong J, Wei L, Zhao L. Poor Prognostic Outcome in Cerebral Venous Sinus Thrombosis Associated with Dyskinesia and Elevated Platelet Volume. *Curr Neurovasc Res.* 2016;13(1):50-7. **[Crossref]**

IUC UNIVERSITY PRESS

BÖLÜM 1.6
BEYİN DAMAR HASTALIKLARINDA GİRİŞİMSEL YÖNTEMLER

Ömer BAĞCILAR
Bora KORKMAZER
Osman KIZILKILIÇ

DOI: 10.5152/5816

Beyin Damar Hastalıklarında Girişimsel Yöntemler

Interventional procedures for cerebrovascular disease

BÖLÜM HAKKINDA

Endovasküler tedavi (EVT) akut iskemik inmenin yönetimini kökten değiştirmiştir. Son yıllarda, endovasküler tedavi endikasyonları, çeşitli randomize klinik çalışmalarda vurgulandığı gibi, baziler arter oklüzyonu (BAO), büyük iskemik çekirdek enfarktüsü olan hastaları da kapsayacak şekilde zaman penceresi ile birlikte genişletilmiştir.

Mekanik trombektomiye bir köprü olarak intravenöz tromboliz (IVT) birçok randomize çalışmada araştırılmıştır ve kümülatif kanıtlar hem IVT hem de EVT için uygun olan hastalarda IVT'nin ihmal edilmemesi gerektiğini göstermektedir. Nöroradyoloji, inmelerin çoğunu oluşturan iskemik inmenin hem zamanında tanısında hem de tedavisinde önemli bir rol oynamaktadır. Endovasküler tedavinin teknik detaylarını tartışmadan önce, mekanik trombektomi için hasta seçiminde radyolojik modalite seçiminin ve radyolojik bulguların önemi kısaca gözden geçirilecektir.

Anahtar kelimeler: endovasküler tedavi, iskemik inme, mekanik trombektomi

ABOUT the CHAPTER

Endovascular therapy (EVT) has radically changed the management of acute ischaemic stroke. In recent years, the indications for endovascular therapy have also been extended to patients with large ischaemic core infarction treated with basilar artery occlusion (BAO) thrombectomy in an enlarged window, as highlighted by various randomised clinical studies.

Intravenous thrombolysis (IVT) as a bridge to mechanical thrombectomy was investigated in many randomised studies, and the cumulative evidence suggests that IVT should not be omitted in patients who are suitable for both IVT and EVT. Neuroradiology plays an important role in both the timely diagnosis and treatment of ischaemic stroke, which accounts for the majority of strokes. Before discussing the technical details of endovascular treatment, the importance of radiological modality selection and radiological findings in patient selection for mechanical thrombectomy will be briefly reviewed.

Keywords: endovascular therapy, ischaemic stroke, mechanical thrombectomy

Nöroradyoloji inmelerin büyük çoğunluğunu oluşturan iskemik inmenin hem erken tanısında hem de tedavisinde oldukça önemli bir rol oynamaktadır.[1] Endovasküler tedavi teknik ayrıntılarından bahsetmeden önce mekanik trombektomi (MT) hasta seçiminde radyolojik modalite seçimi ve radyolojik bulguların önemi üzerinde kısaca durulacaktır.

1. İnme olgularında endovasküler tedavi için hasta seçimi

İnme olgularının yaklaşık %80'ini iskemik, kalan %20'nin de büyük bölümünü hemorajik, küçük bir bölümünü ise inme taklitçisi olgular oluşturmaktadır. İnme taklitçileri ise başlıca epilepsi, metabolik bozukluklar, migren, neoplastik ve demyelinizan süreçlerdir. Vital bulguları stabil olan ve laboratuar örnekleri gönderilen olguda vakit kaybetmeden görüntüleme gerçekleştirilmelidir. İnme olgularında en kolay ulaşılabilen, en yaygın ve ucuz modalite bilgisayarlı tomografi (BT) olup, tetkik olarak seçilmesi gereken ilk görüntüleme yöntemi BT'dir. BT'de kanama saptanmayan olgular potansiyel bir geniş damar oklüzyonu ve endovasküler tedavi adayı olarak ele alınmalıdır.

1.a. İlk 6 saatlik periyotta hasta seçimi

Başvuru saati ile en son normal görülme saati arasındaki vakit 6 saatten az olan ve ka-

CC BY 4.0: Telif hakkı yazarlardadır. Bu kitabın içeriği Creative Commons Atıf 4.0 Uluslararası lisans altında lisanslanmıştır.

Ömer Bağcılar[1]
Bora Korkmazer[2]
Osman Kızılkılıç[2]

[1]Freiburg Üniversitesi, Nörobilimler merkezi Nöroradyoloji Anabilim Dali, Freiburg im Breisgau, Almanya
[2]İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Radyoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
E-posta: osmank@istanbul.edu.tr
oemer.bagcilar@uniklinik-freiburg.de
borakorkmazer@gmail.com

Bu bölümü alıntıla / Cite this chapter as:
Bağcılar Ö, Korkmazer B, Kızılkılıç O. Beyin Damar Hastalıklarında Girişimsel Yöntemler Siva A, Kızıltan M, Yeni SN, Karaali Savrun F, ed. *Nöroloji Ders Kitabı II: Sinir Sistemi Hastalıkları ve Tedavi* içinde. İstanbul: İÜC Üniversite Yayınevi; 2024: 52-59 . Cilt II.

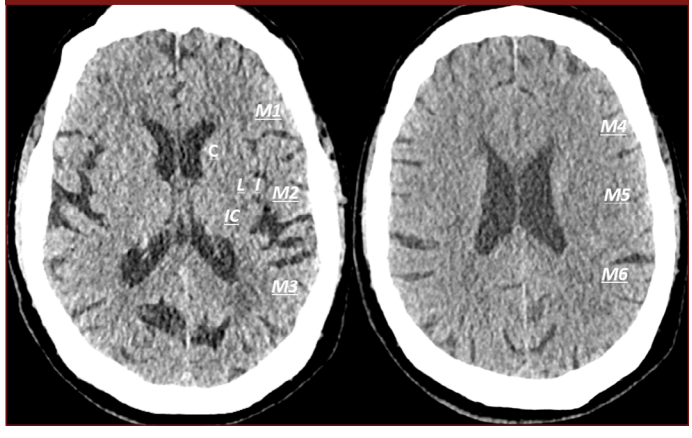
sık ponksiyonunun da bu ilk 6 saat içerisinde gerçekleştirilebileceği öngörülen olgularda AHA (American Heart Association) / ASA (American Stroke Association) akut iskemik inme tedavisi için 2015'te yayınladığı kılavuzda endovasküler girişim için önerilerini aşağıdaki gibi sıralamıştır.[2]

1. Endovasküler girişim düşünülen hastalar da dahil olmak üzere uygun hastalara IV rtPA tedavisi verilmelidir (kanıt düzeyi A).
2. Aşağıdaki bütün kriterleri karşılayan hastalara geri toplanabilir stent ile endovasküler tedavi yapılmalıdır (kanıt düzeyi A).
a. İnme öncesi modifiye Rankin skalası skoru (mRS) 0- 1
b. Akut iskemik inme başlangıcından itibaren 4,5 saat içinde kılavuzlara uygun şekilde IV- rtPA verilmiş olması
c. İnmeye neden olan oklüzyonun internal karotis arter veya proksimal orta serebral arterde (M1 segment) olması
d. Yaş ≥18
e. NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale) skoru ≥6
f. ASPECTS (Alberta Stroke Program Early CT Score)≥6

Bu kılavuzda kanıt düzeyi yüksek olmamakla birlikte ilk 6 saatte başvuran 18 yaş altı olgularda, NIHSS skoru 6'nın altında, ASPECTS skoru 6'nın altında olan, oklüzyonun anterior serebral arter veya posterior sirkülasyonda olduğu olgularda da mekanik trombektomi önerilmekte ancak ek randomize çalışmalara ihtiyaç duyulduğu belirtilmektedir.

Anterior sirkülasyondaki geniş damar oklüzyonlarında iskeminin ağırlığını öngörmede klinik olarak NIHSS skorlaması, radyolojik olarak ise kontrastsız BT görüntülemede ASPECTS skorlaması yapılmaktadır.[3] Bu skorlamada MCA sulama alanında 10 puanlık topografik bir skorlama yöntemi kullanılmaktadır. Kaudat nükleus, internal kapsül ve lentiform nükleus her biri birer puan olmak üzere subkortikal alanları temsil eder. Frontal operkulum (M1), anterior temporal korteks (M2), posterior tempotal lob (M3), anterior superior, lateral superior ve posterior superior MCA sulama alanları ise sırasıyla M4, M5 ve M6 olarak sınıflanmaktadır (Resim 1). İnsular ribbon ile toplamda 10 topografik bölge içerisinden hipodansitenin geliştiği her alan için 10 puandan birer puan düşülür. 6 ve altı kötü prognoz düşündürür.

Resim 1. MCA sulama alanı 3 subkortikal ve 7 kortikal toplamda 10 topografik bölge üzerinden 10 puan ile değerlendirilir. Hipodansite görülen her bölge için 1 puan düşülür.[3]



İlk 6 saatlik periyottaki inme olgusu eğer yukarıda sıralanan kriterlere uyuyorsa, nöroloji ekibi tarafından intravenöz (İV) doku plazminojen aktivatörü (TPA) tedavisi açısından değerlendirilmelidir. Kontrendikasyon yoksa, İV TPA tedavisi başlanır başlanmaz, inceleme alanına arkus aortayı da dahil edecek şekilde genişleterek kontrastlı BT-Anjiografi tetkiki gerçekleştirilmelidir. Amaç hem oklüzyonu ortaya koymak, hem de vasküler anatomiyi ortaya koyarak intrakranial ulaşım öncesi teknik hazırlıklar açısından ön fikir elde etmektir. Ayrıca okluziv segmentin önceden bilinmesi anjiografide diğer damarların gereksiz tanısal kateterizasyonuyla kaybedilecek zamanın da önüne geçer.

2015 yılında yayınlanan ve MT'yi oyunda başrole koyan 6 randomize çalışma içerisinden MRCLEAN ve THRACE sadece BT ve BT-Anjiografi ile, REVASCAT ise sadece kontrastsız BT ile ASPECTS skoru üzerinden hasta seçimi yapmıştır. Kalan üç çalışma ise SWIFT PRIME, EXTEND-IA ve ESCAPE çalışmaları olup bu çalışmalarda BT-Perfüzyon ile kor volümü ve BT-Anjiografi ile kollateral skorlamaları da göz önüne bulundurulmuştur.[4,5,6,7,8] AHA/ASA önerileri de göz önüne alındığında, bizim klinik tecrübemize göre BT ve BT-Anjiografi ilk 6 saatlik periyotta gerekli tüm bilgiyi sağladığından ek bir görüntülemenin vakit kaybına yol açacağını düşünmekteyiz. Retrospektif çalışmalarda inme hastalarında üre-kreatinin değerleri beklenmeden yapılan BT-Anjiografi ve MT sonrası nefropati riskinin %3'ün altında olduğu gösterildiğinden, ilk 6 saatlik süreçte yukarıda özetlenen kriterlerin sağlandığı olgular laboratuar sonuçları beklenmeden önce BT-BTA, akabinde MT için ivedilikle anjiografi ünitesine yönlendirilmelidir.[9]

1.b. 6-24. Saat döneminde hasta seçimi

6-24. Saat aralığındaki iskemi olgularında İV-TPA endikasyon zaman aralığı dışında kalındığı için tek şans endovasküler tedavi olmakla birlikte tedavi başarısındaki en önemli husus doğru hasta seçimidir. MR CLEAN, ESCAPE, REVASCAT, SWIFT PRIME ve EXTEND-IA çalışmalarını havuz datası olarak kullanan HERMES isimli metaanaliz çalışmasında, ilk 6 saatten sonraki başvurularda hasta seçiminde kontrastız BT kullanıldığında, ASPECTS skoru 6 ve üzerinde olan olgularda MT gerçekleştirildiğinde tedavi etkinliğinde belirgin azalma saptanmıştır.[10] Bu çalışma geç dönemde ASPECTS skorunun yüksek oluşu girişimsel radyolojiyi cesaretlendirse de, ek görüntüleme gerekliliğini ortaya koymuştur. Bu ek görüntüleme yöntemi ise BT veya MR Perfüzyon görüntülemedir. Semptom başlangıcının bilinmediği ve geç dönem iskemi olgularına yönelik değerlendirmede, perfüzyon görüntüleme verilerini de kriterlerinde tanımlayan, 2018 yılında yayınlanan DEFUSE-3 ve DAWN çalışmalarının kriterlerine göre hasta seçimi yapılmaktadır.[11-13] Bu çalışmalarda 6 saatten daha uzun süreli inme semptomları bulunan dikkatle seçilmiş hastaların endovasküler tedaviden faydalanabileceği gösterilmiştir. İyi tanımlanmış hasta seçim kriterleri bulunan bu çalışmalarda, araştırmacılar proksimal orta serebral arteri (MCA) veya intrakranial internal karotid arteri etkileyen iskemik inmeli hastaları klinik ve perfüzyon uyumsuzluğuna dayanan tabakalı bir yöntemle değerlendirmiştir. DEFUSE-3 çalışmasında 16 saate ve DAWN çalışmasında ise 24 saate kadar uygun hastalarda gerçekleştirilen mekanik trombektominin standart tedaviye kıyasla özellikle 90-günlük nörolojik kontrollerde olumlu fonksiyonel sonuçları gösterilebilmiştir.(Tablo 1)

Bu bölümde şimdiye dek AHA/ASA kılavuzuna göre kanıt düzeyi A olan ve bizim pratik uygulamalarımızda baz aldığımız erken ve geç

dönem hasta seçim kriterlerden bahsedilmiştir. Güncel dönemde MT'nin başarısı net ortaya konamayan, aşağıda kısaca bahsedilecek olan bazı hasta alt tiplerinde, çok merkezli randomize çalışmalarla birlikte yakın gelecekte yüksek kanıt düzeyli kılavuz önerilerinin hayatımıza gireceğini düşünmekteyiz.

Tablo 1. DAWN ve DEFUSE-3 çalışmalarının hasta seçim kriterlerinin özeti.

DAWN (6-24 saat)	DEFUSE-3 (6-16 saat)
Yaş>18	Yaş 18-90 aralığı
NIHSS ≥10	NIHSS ≥6
Prestrok mRs ≤ 1	Prestrok mRs ≤ 2
İntrakranial İCA ve-veya MCA M1 segment oklüzyonunun MRA veya BTA ile gösterildiği olgular	Servikal-İntrakranial ICA oklüzyonuna tandem oklüzyonun eşlik ettiği veya etmediği durumlar ile sadece MCA M1 oklüzyonu olan, BTA veya MRA ile oklüzyonun gösterildiği olgular
Klinik-görüntüleme uyumsuzluğu baz alınmakta olup bu tanım aşağıdaki 3 maddeden birinin varlığını temsil eder: 1- Kor hacmi<21 cc, NIHSS ≥10, yaş≥80 2-Kor hacmi<31cc, NIHSS ≥10, yaş<80 3- Kor hacmi 31-51 cc aralığında ise, NIHSS ≥20, yaş<80	Kor-penumbra uyumsuzluğu baz alınmaktadır. 1- İskemik kor <70 cc 2- Penumbra >15 cc 3- Penumbra/kor oranı >1,8 Kor için CBF<%30, penumbra için Tmax>6 sn kriterleri uygulanmaktadır.

2. Endovasküler tedavi için "Borderzone" hasta alt tipleri

2.a. Düşük NIHSS skorlu hastalar

Çoğu çalışmada MT adaylarının klinik değerlendirmesinde kriter olarak NIHSS skoru 6 ve üzeri baz alınmaktadır. Ancak özellikle aterosklerotik hastalarda büyük damarlardaki kalibrasyon azaldıkça zamanla kollaterallerin geliştiği, buna bağlı olarak da büyük damar oklüzyonu oluştuğunda kollateraller sayesinde klinik bulguların silik görülebileceği akla gelmektedir. BT-Anjiografinin sadece NIHSS skoru 6 ve üzerinde olan hastalarda gerçekleştirilmesi, düşük NIHSS skorlu hastalardaki büyük damar oklüzyonlarının tanısında gecikmeye sebep olmaktadır. Bu düşük NIHSS skorlu hastaların kliniği kollaterallerin yetersiz kaldığı durumda ağırlaşınca BT-Anjiografi çekildiğinde büyük damar oklüzyonu saptanmış olsa da hastada kaybedilen zaman nedeniyle MT'nin faydasının azalacağı düşünülmektedir. Bu hasta grubuna yönelik yayınlanmış bazı çalışmalar MT'nin klinik iyileşmeye katkı sağlamadığı, hemorajik komplikasyonlara yol açtığını bildirse de tam tersi sonuçların bildirdiği çalışmaların sayısı daha fazla gözükmektedir.[14-18]

2.b. Posterior sirkülasyon inmeleri

Posterior sirkülasyon inmeleri tüm inmelerin yaklaşık 1/5'ini, büyük damar oklüzyonlarının ise yaklaşık %5-10'unu oluşturmakta olup anterior sirkülasyon inmelerine oranla çok daha nadir görülmektedir.[19] Baziler arter oklüzyonlarında anterior sirkülasyon inmelerine oranla hem MT başarısı daha az hem de komplikasyon oranı daha fazladır.20 AHA/ASA kılavuzunda baziler arter oklüzyonlarına yönelik MT Sınıf 2A kanıt düzeyiyle önerilmektedir.[2] 2021'de yayınlanan ve Çin'de gerçekleştirilen çok merkezli BAOCHE isimli prospektif randomize çalışmada da MT'nin medikal tedaviye üstün olduğuna dair sonuçlar ortaya konmuştur.[21] Baziler arter oklüzyonlarının ağır klinik seyri sebebiyle rutin pratikte AHA/ASA önerilerine ve BAOCHE çalışmasına paralel olarak merkezimizde ilk 24 saat içindeki baziler arter oklüzyonlarında MT medikal tedaviye göre ön planda bulunmaktadır.

2.c. 24 saatten uzun süreli inmeler

Bu hasta grubuna yönelik kılavuzlarda MT önerisi bulunmamaktadır. Zengin kollateralizasyonu olan olgularda 24 saatten sonra da kurtarılabilir penumbra alanları varlığı perfüzyon incelemelerle gösterilse dahi güncel çalışma bulguları henüz endovasküler tedavi önerisi sunabilir düzeyde değildir.[22]

2.d. Geniş iskemik koru bulunan hastalar

ASPECTS skorunun 6'nın altında olduğu veya iskemik kor hacminin 50-70 cc'nin üzerinde olduğu olgularda kılavuzlarda sınıf 1 kanıt düzeyinde bir öneri bulunmamaktadır. Ancak ASPECTS skoru 3-5 arasında olan ve kor hacminin 50-70 cc'nin üzerinde olduğu olgularda MT'nin faydalı olabileceğine dair yayınlar mevcuttur.[23,24] Bu ve bir önceki alt başlıktaki sınıflandırılan inme olgularına yönelik en kapsamlı çalışma hala devam eden IN-EXTREMIS çalışması olup bu çalışmanın LASTE (Large Stroke Therapy Evaluation) ve MOSTE (Minor Stroke Therapy Evaluation) olarak iki kolu bulunmaktadır. MOSTE'de düşük NIHSS skorlu olgular, LASTE'de düşük ASPECTS skorlu olgularda MT etkinliği araştırılmaktadır. Bu çalışma muhtemelen yakın gelecekte bu olguların tedavisine yön verebilecek sonuçları ortaya koyabilecektir.

2.e. Distal oklüzyonlar

Bu bölümde şimdiye kadar bahsedildiği üzere, MT güncel olarak ekstra-intrakranial İCA ve MCA M1 segmentindeki oklüzyonlarda yüksek kanıt düzeyiyle önerilmektedir. MCA M2-M3-M4 segmentleri, ACA ve PCA P2-P3 segmentleri orta büyüklükte, distal damar oklüzyonları olarak ele alınmaktadır. Her ne kadar İV tromboliz tedavisinin küçük çaplı embolilerde daha etkili olduğu bilinse de distal oklüzyonların yaklaşık 2/3'ünde rekanalizasyon sağlayamamaktadır.[25] Primer veya iyatrojenik ACA embolileriyle kontrlateral bacakta güç ve duyu kaybı, mesane disfonksiyonu, PCA embolileriyle vizüel kayıplar, distal MCA embolileriyle afazi, kompletten ziyade fraksiyone hemiparezi ve hemianestezi oluştuğu bilindiğinden distal-orta büyüklükte damar oklüzyonlarının da MT'nin gündem dışı kalması pek de mümkün gözükmemektedir. Özellikle genel anestezi altındaki hastalarda distale emboli migrasyonlarında hastanın uyandırılıp muayene edilmesi makul olmadığından, distal embolilere yönelik daha küçük çaplı ve esnek stentler ve aspirasyon kateterleri geliştirilmeye başlanmıştır. Bu teknik gelişmeler, primer distal emboliler ve distale emboli migrasyonlarına yaklaşımda MT ile %70'in üzerinde rekanalizasyon (TICI 2C-3), %10'un altında semptomatik hemorajik komplikasyon bildiren çalışmaları beraberinde getirmiştir.[25,26]

3. Endovasküler revaskülarizasyon teknikleri

3.a. Mekanik trombektomi öncesi strateji

İnmede endovasküler tedavi stratejisi ilk zamanlarda pıhtıya yö-

nelik rekombinant pro-ürokinaz ile lokal fibrinolizis elde etmeyi amaçlamıştır. Akabindeki dönemde fibrinolitik maddenin pıhtı ile temasını arttırmak için trombüs mikrotel ve snare ile fragmante edilmeye çalışılsa da distale emboliler geliştiği için tedavi etkinliği azalmıştır. Aynı dönemde pıhtı segmentine kalıcı bir stent yerleştirme stratejisi düşünülmüş olsa da bu durum dual antiplatelet tedavisi gerekliliğini de beraberinde getirdiği için hemorajik komplikasyonlar ortaya çıkmıştır.

3.b. Mekanik trombektomi

Yukarıda bahsedilen en eski yöntemlerle istenilen rekanalizasyon oranları elde edilemediği için trombüsün dışarı alınması için yeni cihazlar geliştirilmeye başlanmıştır. Günümüzde kullanılmayan ancak tarihi öneme sahip ilk MT cihazı MERCI (Mechanical Embolus Removal for Cerebral Ischemia) pıhtı çıkarıcı sistemi 1995'te geliştirilmiş olup FDA onayı 2004'te alınmıştır. MERCI pıhtı çıkarıcı sistemi tirbüşon şeklinde mikro-tel tutturulmuş, büyük damarlardan trombektomi için geliştirilmiş cihazlardır. Rekanalizasyon oranları yaklaşık %45-55 arasında olduğundan yerini yeni jenerasyon stent retriever cihazlarına bırakmıştır.

3.b.1 Geri Toplanabilir Stentler (Stent retriever)

MERCI sonrasındaki yeni stent retriever'ların birinci jenerasyonunda 2 ana geri toplanabilir stent sistemi Solitaire (Medtronic) ve Trevo (Stryker Neurovascular) mevcut olup, her ikisi de 2012 yılında FDA onayı almıştır.

Stent retriever (SR) cihazları silindirik şekilli olup kateter içine yerleştirilmiş ve tel üzerine monte edilmiş kendiliğinden genişleyen bir stentten oluşur. Oklüzyon bölgesinde, stent kateter içinden serbest bırakılarak pıhtı içerisinde açılarak pıhtı damar duvarına itilip vakaların %80-90'ında stent açılmasını takiben hızlı bir şekilde kan akımı sağlanır.[27] Sonrasında stent 2-5 dakikalığına oklüzyon bölgesinde açık olarak tutularak, pıhtının stentin ağsı yapısına takılması sağlanır. Akabinde stent ve stentin içine monte tel olduğu gibi geri çekilerek veya stentin proksimal küçük bir bölümü mikrokateter içine alınarak stent-mikrokateter sistemi aspirasyon eşliğinde kılavuz kateter içerisine alınır (Resim 2). MT özellikle enzimatik degradasyona daha dirençli olan oturmuş fibrin ve kalsiyum ya da kolesterol kristalleri içeren trombüslerin ortadan kaldırılmasında trombolize oranla çok daha etkindir. Eritrositten zengin pıhtılarda da başarılı rekanalizasyon oranları bildirilse de BT'de hiperdens görünüme sahip olan bu tarz pıhtılarda distale emboli riski nispeten daha fazladır.

MERCI sonrası yeni SR'lerin ikinci jenerasyonunda ise Embotrap Reperfüzyon Cihazı (Neuravi/Cerenovus) ARISE 2 çalışmasında %90'ın üzerinde mTICI 2b ve üzeri reperfüzyon sağlandığı, 3. Ay kontrollerde mRs skorunda %67 oranında 2'nin altında değerler izlendiği bildirilmesi üzerine FDA onayı almıştır.28-30 Embotrap çift tabakalı taç yaprağına benzer yapısı, distal bölümündeki migrasyonları yakalayan daralan kısmı ile rutinde giderek daha fazla tercih edilmektedir. Penumbra 3 boyutlu reperfüzyon cihazı (Penumbra Alameda, CA, USA), Versi Retriever (NeuroVasc Technologies), NeVa trombektomi cihazı (Vesalio LLC, Nashville, USA), Revive (Codman Neuro/DePuy Synthes, Johnson and Johnson Raynham, Massachusetts, USA), veya Catch (Balt, Montmorency, France) gibi birçok yeni stent retriever da yakın gelecekte çok merkezli randomize çalışmalar ışığında kılavuz önerileriyle rutinde yer alabilecektir. Yeni SR'ler arasında son dönemde Tigertriever (Rapid Medical, Yokneam, Israel) kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır. Operatörün stent açılımını, ekspansiyon ve kollaps kontrolünü kendi sağlaması, stentin yüksek radyoopasitesi, ayrıca Tigertriever 17 ve 13 isimli küçük boy versiyonlarıyla büyük damar oklüzyonlarının yanı sıra distal-orta boy damar oklüzyon tedavisinde de rol oynaması oldukça önemli avantajlardır.[28] Tigertriever stent mikrokateterden serbest kaldığı anda kendiliğinden açılmayacağı için ve yüksek radyoopasitenin de etkisiyle pozisyonun manipülasyonuna imkânı tanır. Ayrıca intrakranial aterom plak rüptürlerine bağlı inmelerde de hem komplike plağın üzerindeki pıhtıyı almada, hem de aterom plağına operatörün kontrol edebileceği şekilde bir nevi balon anjioplasti benzeri radial kuvvet etkisiyle Tigertriever intrakranial ateroskleroz zeminli olgularda ön plana çıkmaktadır.[28,29] Bunların dışında, distal embolilerde stenti pıhtı seviyesinde açtıktan sonra geri çekerek dışarı almadan, olduğu yerde mikrokateterin içerisine tekrar alarak pıhtıyı fragmante ederken aynı zamanda mikrokateterden glikoprotein 2b/3a inhibitörü infüzyonu uygulama stratejisi de bir diğer tartışma konusudur.

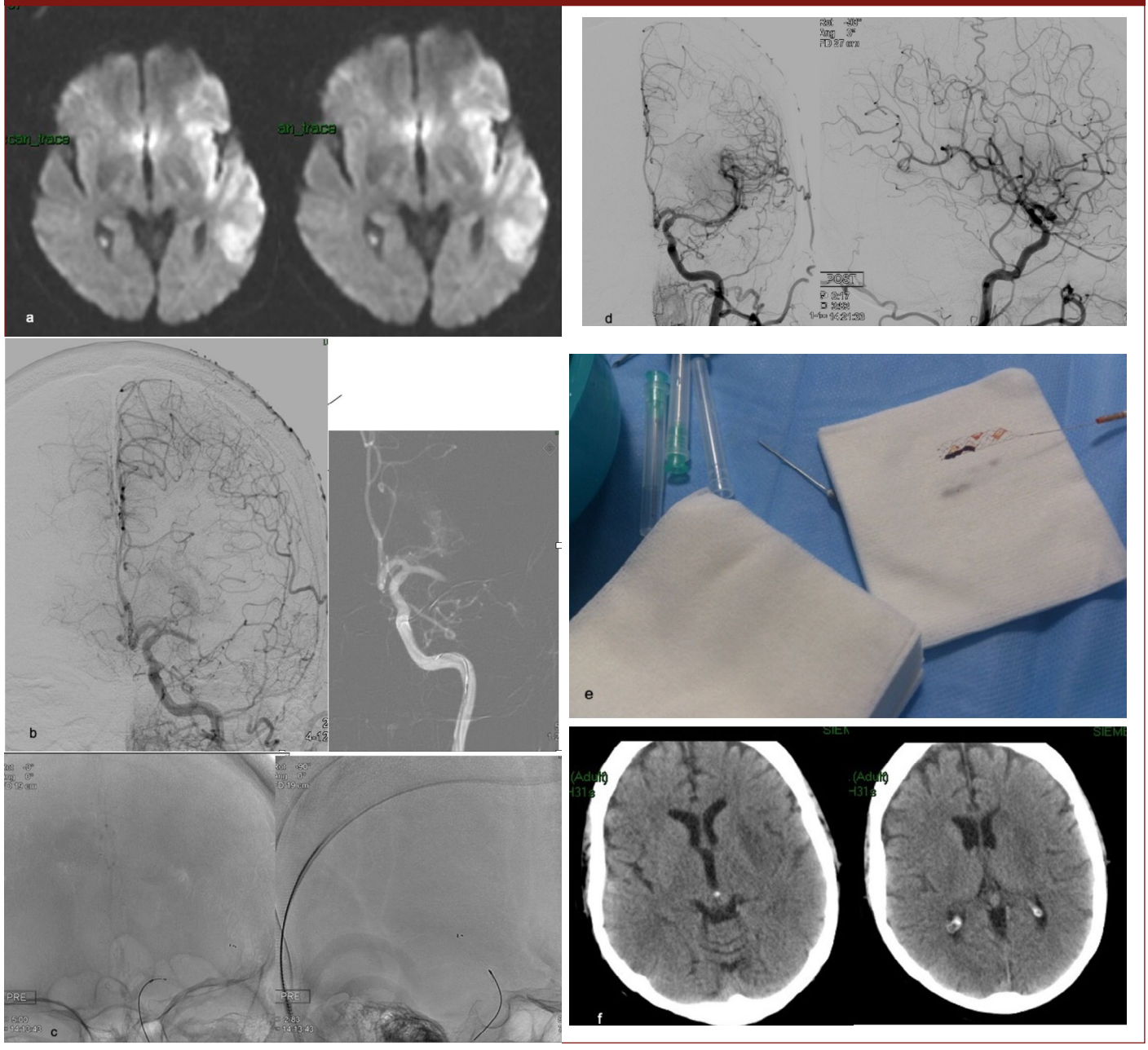
Trombektominin nihai amacı rekanalizasyonu sağlamak olsa da ilk denemede rekanalizasyonun sağlandığı olgularda mükerrer denemelerle rekanalizasyon sağlanan olgulara oranla mortalite ve morbidite düşük, rekanalizasyon ve mRs skorlarında yüksek değerler elde edildiği bilinmektedir.[31] Güncel çalışmalarda tekniklerin ve cihazların birbiriyle mukayesesinde artık düşük komplikasyon ve yüksek rekanalizasyonun oranlarının yanı sıra en az deneme ile rekanalizasyonun sağlanabilmesi de mevcuttur. AHA/ASA kılavuzundaki sınıf 1 yüksek kanıt düzeyli trombektomi önerileri SR cihazları üzerinden tanımlansa da literatürde giderek ön plana çıkmaya başlayan A Direct Aspiration, First Pass Technique for the Endovascular Treatment of Stroke (ADAPT) tekniğinden de kısaca bahsedilecektir. Çünkü pıhtıyı çıkarmaya yönelik ilk denemenin hangi teknikle yapılacağı endovasküler tedavi başarısı ve hasta prognozu açısından oldukça önem taşımaktadır.

3.b.2 Aspirasyon tekniği

İlk aspirasyon sistemi olan Penumbra akut iskemik inme tedavisinde aspirasyon trombektomi amacıyla 2008 yılında FDA onayı almıştır. Amaç negatif basınç ile pıhtıyı kateterin içerisine ve pompaya dek aspire etmektir. İlk dönemlerde seperatör telin ileri geri hareketi ile pıhtı fragmante edilirken güncel stratejiyi pıhtıyı enblok çıkartmak olduğundan seperasyon terkedilmiştir. Günümüzde yaygın olarak 5 MAX ACE, ACE 64 ve ACE 68 gibi farklı iç çapa sahip Penumbra aspirasyon sistemi kateterleri kullanılmaktadır. Yaklaşık 1,5-2 dakikalık bir aspirasyon sürecinde eğer pompaya kan aspirasyonu sağlandığı görülürse pıhtının kateter içine veya pompa içine aspire edildiği düşünülür. Bu süre sonunda eğer hala kan aspire edilmediyse pıhtının kateterin ucunda sıkıştığı farzedilerek aspirasyon sistemi guiding kateterin dışına alındığında guiding kateterin içerisindeki olası bir emboli materyali de aspirasyonla temizlenir. Distal embolilerde apirasyona ve içerisinden eğer aspirasyon başarısız olursa kurtarıcı stent retriever uygulamasına olanak sağlayan AXS Catalyst 6 ("Cat 6," Stryker Neurovascular), Sofia Plus (MicroVention), Arc (Medtronic Neurovascular), Mi-Axus (MIVI Neuroscience), ve Envoy DA (DePuy Synthes) gibi intermediate aspirasyon kateterleri ilgi görmektedir.

ADAPT tekniğinde pıhtı katedilmediğinden teorik olara distale

Resim 2. a) Trace diffüzyon ağırlıklı görüntülerde sol MCA sulama alanında akut iskemi ile uyumlu kısıtlanmış diffüzyon alanı görülmektedir. b) Sol CCA anjiografi AP plan görüntüde sol MCA'nın M1 segmentten itibaren oklüde olduğu ve kısmen pial-pial kollateraller üzerinden retrograd doluş gösterdiği izlenmektedir. c) AP ve lateral görüntülerde stent retriever ve oklüde segmente yerleşimi görülmektedir. d) Stent retriever ile mekanik trombektomi sonrası sol CCA anjiografilerinde AP ve lateral görüntülerde TICI 3 (tam) rekanalizasyon sağlandığı görülmektedir. e) Masa üzerindeki resimde alınan trombüsün stent retriever içindeki görünümü izlenmektedir. f) İşlem sonrası 24.saatte çekilen BT'de kanama olmadığı, MCA sulama alanının tamam yakın bölümünün normal dansitede olduğu ancak bazal ganglionlarda küçük bir bölgede hipodens iskemi alanı gelişmiş olduğu izlenmektedir.



emboli riski, vasküler perforasyon riski daha azdır. ADAPT kullanılmaya başlandığı ilk yıllarda tek merkezli çalışmalarda ve kısa zamanlı birikimlere ait meta-analizlerde ekonomik avantajı, SR'ye göre daha kısa rekanalizasyon elde etme süresi ve daha yüksek rekanalizasyon oranlarıyla SR'ye oranla öne çıkmıştır.[32-34] 2017 yılındaki ASTER çalışmasında ise iki teknik arasında anjiografik olarak ve klinik takiplerde anlamlı fark saptanmamıştır.[32] 2018 yılında ADAPT'ı SR ile kıyaslayan bir meta-analizde aspirasyonun yarattığı daha kısa reperfüzyon zamanını hastaların uzun dönem takiplerinde klinik olarak fark yaratmadığı, komplikasyon ve mortalite oranlarının SR ile aynı olduğu, SR'nin rekanalizasyon oranlarının ise ADAPT'A oranla daha fazla olduğu ortaya konmuştur.[33] 2019 yılındaki COMPASS çalışmasında ise ADAPT'ın rekanalizasyon ve klinik takiplerde SR'den daha başarısız olmadığı ve daha ekonomik olduğu bildirilmiştir.[35] Bu konu her ne kadar tartışmalı olsa da çoğu önde gelen merkezde artık balonlu guiding kateter ile proksimal akımı durdururken hem aspirasyonun hem de SR'nin aynı anda kullanıldığı ve aralarında ufak varyasyonlar bulunan "distal access catheter with dual aspiration with Stent Retriever as Standard (BADDASS)" tekniği, "aspiration–retriever technique for stro-

ke (ARTS)" tekniği, "a stent retrieving into an aspiration catheter with proximal balloon technique (ASAP)", veya "proximal balloon occlusion together with direct thrombus aspiration during stent retriever thrombectomy (PROTECT-PLUS)" gibi kombine teknikler kullanılmaktadır. Her ne kadar ekonomik açıdan dezavantajlı olsa da kombine tekniklerde ilk geçiş revaskülarizasyonu ve klinik takip sonuçlarının kombine olmayan tekniklere göre daha yüksek olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir.[36-41]

4. Tartışmalı ikilemler

4.1. Tandem oklüzyonlarda hangi oklüzyon düzeyi ilk aşamada tedavi edilmelidir?

İskemik inmelerin yaklaşık 1/6'sında karşımıza çıkan, ekstrakranial karotid ve intrakranial karotid-MCA oklüzyonlarının birlikte görüldüğü Tandem oklüzyonlar İV-TPA tedavisine dirençli olduğundan endovasküler tedavi elzemdir. İlk önce intrakranial oklüzyonun mu ekstrakranial oklüzyonun mu tedavi edilmesi gerektiği tartışma konusudur. Ekstrakranial oklüzyon önce tedavi edildiğinde proksimal akım rekonstrükte edilip inmenin muhtemel kaynağı olan aterosklerotik segment stentlendiğinde hem tekrar embolinin önleneceği hem de distale ulaşım yolunun açılarak proksimal re-oklüzyon endişesinin giderildiği düşünülmektedir. Ancak bu durum intrakranial rekanalizasyonun gecikmesine sebep olmaktadır. Ayrıca eğer kılavuz kateteri karotisteki stentin distaline ilerletmek de mümkün olmazsa, bu durumda intrakranial oklüzyonu tedavi etmek için kullanılan SR'nin karotisteki stent içerisinden geçmek zorunda olma tehlikesi oluşmaktadır. Önce intrakranial oklüzyonun tedavisi gerçekleştirildiğinde ise proksimalden re-embolizasyon, buna bağlı intrakranial re-oklüzyon ve proksimal re-oklüzyonlarla karşılaşma tehlikesi gündeme gelmektedir. Tandem lezyonlarda merkezler ve operatörler arası tercihler şimdilik genellikle yerel tecrübeye dayanmaktadır.

4.2. Anestezi yönetimi

İnme tedavisinde nörolojik ve radyolojik hasta yönetimi kadar anestezi yönetimi de büyük önem taşımaktadır. Genel anestezide hasta tamamen hareketsiz ve solunumu da aspirasyona karşı güvene alınmış olsa da sedasyona oranla daha fazla zaman aldığından ponksiyon zamanı uzar. Sedasyon ve lokal anestezide ise hemodinami daha stabil olup ponksiyon hızlıca gerçekleştirilebilir. GOLIATH, ANSTROKE ve SIESTA çalışmalarında ve güncel meta-analizlerde genel anestezi ve sedasyon arasında anlamlı fark bulunmamıştır.[42-45] Biz de klinik gözlemlerimize dayanarak, inme için dedike anestezi nöbet ekibi varlığı halinde anestezi tipi seçiminde inmeden bağımsız olarak hastanın genel durumuna göre karar verilmesini önermekteyiz.

4.3 Köprüleme tedavi-direkt mekanik trombektomi

Bir diğer önemli tartışma ise, İV-TPA ve akabinde MT, diğer adıyla köprüleme tedavisi yerine hastanın direkt anjiografi ünitesine mekanik trombektomiye alınması arasında klinik takiplerde anlamlı bir fark olup olmadığı üzerine yapılmaktadır. SKIP, DIRECT-MT ve benzer metodlu çalışmalarda direkt MT tedavisi ile köprüleme tedavi arasında rekanalizasyon, mortalite oranları ve klinik takip açısından anlamlı fark olmadığına dair sonuçlar belirtilmiştir.[46-48] Bazı merkezler İV-TPA ile MT arasında geçen sürede İV-TPA'nın pıhtıyı yumuşatıp, MT'nin en-blok trombektomi olasılığını azalttığını ve distal embolilere yol açabileceğini düşünerek direkt MT'yi rutinlerinde uygulamaktadır. Bu husus yakın gelecekte muhtemelen kılavuz önerileri arasında tartışılacak olsa da henüz lokal tercih ve tecrübelere göre uygulanmaktadır.

4.4 Kurtarıcı stentleme

Trombektomi sonrasında intrakranial sirkülasyonda rekanalizasyon elde edilen ancak kısa sürede tekrar oklüzyon görülen olgularda bu hadisenin muhtemelen intrakranial aterosklerotik plağın komplike durumda olmasına bağlı olabileceği düşünülmektedir. Bu durumda ise bu oklüde intrakranial segmente kalıcı bir stent yerleştirme düşüncesi gündeme gelmektedir. Halihazırda iskemik bir zemini olan parankimde, kalıcı bir stentin antitrombotik tedavi gerekliliği de doğurması, kanama riskini beraberinde getirmektedir. Antitrombotik tedavinin stentte açıklığı sağlayıp kanama riskini arttırmadığını ve tariflenen kurtarıcı stentleme yöntemiyle iyi klinik takip sonuçlar alındığını bildiren çalışmalar mevcut olsa da bu hususta henüz net bir öneri ve yol haritası ortaya koyabilecek bir veri birikimi mevcut değildir.[49-51]

En son ve en ilgi çekici strateji ise, hastanın BT ünitesine gitmeden direkt anjio ünitesine transferinin sağlanmasıdır. Çünkü günümüzde Flat panel dedektör teknolojisi ile anjiografi masasında BT, BT-Anjiografi ve perfüzyon görüntüleme gerçekleştirilebilmektedir. Bu konudaki en güncel çalışma ise, bu stratejinin konvansiyonel hasta yönlendirmesine oranla daha iyi klinik takip sonuçlar elde etmeye imkân tanıdığını göstermiştir.[52]

İnmenin hem görüntüleme hem de tedavi aşamalarında teknolojik gelişmelerin hızı neredeyse bilimsel çalışmaların hızının önüne geçmektedir. Ancak bunların ötesinde, inme hastasının erken fark edilmesi, en etkin ve uygun merkeze hızlıca sevki sağlanmadığı sürece diğer tüm gelişmeler anlamını yitirmektedir.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemiştir.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Declaration of Interests: The authors declare that there are no competing interests.

Kaynaklar

1. Global Health Estimates 2016: Deaths by cause,age,sex,by country and region. Geneva, World Health Organization; 2018
2. Powers WJ, Derdeyn CP, Biller J, Coffey CS, Hoh BL, Jauch EC et al. American Heart Association Stroke Council.2015 American Heart Association/American Stroke Association Focused Update of the 2013 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke Regarding Endovascular Treatment: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2015; 46:3020-3035 **[Crossref]**
3. Barber, P. A., Demchuk, A. M., Zhang, J., & Buchan, A. M. Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. ASPECTS Study Group. Alberta Stroke Programme Early CT Score. *Lancet* (London, England), 2000; 355(9216), 1670-1674. **[Crossref]**

4. Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med* 2015;372(11):1009-18. **[Crossref]**
5. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015;372(11):1019-30. **[Crossref]**
6. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener HC, Levy EI, Pereira VM et al. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med* 2015;372(24) :2285-95. **[Crossref]**
7. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, de Miquel MA, Molina CA, Rovira A et al. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015;372(24):2296-306. **[Crossref]**
8. Bracard S, Ducrocq X, Mas JL, Soudant M, Oppenheim C, Moulin T et al. Mechanical thrombectomy after intravenous alteplase versus alteplase alone after stroke (THRACE): a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2016;15(11):1138-47. **[Crossref]**
9. J.J. Hopyan, D.J. Gladstone, G. Mallia, J. Schiff, A.J. Fox, S.P. Symons, B.H et al. Renal Safety of CT Angiography and Perfusion Imaging in the Emergency Evaluation of Acute Stroke. *American Journal of Neuroradiology Nov* 2008, 29 (10) 1826-1830. **[Crossref]**
10. Goyal, M., Menon, B. K., van Zwam, W. H., Dippel, D. W., Mitchell, P. J., Demchuk, A. Et al. HERMES collaborators (2016). Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet* (London, England), 387(10029), 1723-1731 **[Crossref]**
11. Albers GW, Marks MP, Kemp S, Christensen S, Tsai JP, Ortega-Gutierrez S et al. DEFUSE 3 Investigators. Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. *N Engl J Med.* 2018 Feb;378(8):708-18. **[Crossref]**
12. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, Bonafe A, Budzik RF, Bhuva P et al. DAWN Trial Investigators. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *N Engl J Med.* 2018 Jan;378(1):11-21.
13. Berkhemer OA, Fransen PSS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015;372(1):11-20. **[Crossref]**
14. Sarraj A, Hassan A, Savitz SI et al (2018) Endovascular thrombectomy for mild strokes: how low should we go? *Stroke*. 49(10):2398-2405. **[Crossref]**
15. Kaschner, M. G., Caspers, J., Rubbert, C., Lande, R., Kraus, B., Lee, J. I. et al. (2018). Mechanical thrombectomy in MCA-mainstem occlusion in patients with low NIHSS scores. Interventional neuroradiology : journal of peritherapeutic neuroradiology, surgical procedures and related neurosciences, 24(4), 398-404. **[Crossref]**
16. Bhogal P, Bücke P, Ganslandt O. Mechanical thrombectomy in patients with M1 occlusion and NIHSS score ≤5: a single-centre experience. *Stroke and Vascular Neurology* 2016;1:e000052 **[Crossref]**
17. Goyal, N., Tsivgoulis, G., Malhotra, K., Ishfaq, M. F., Pandhi, A., Frohler, M. T. et al. (2020). Medical Management vs Mechanical Thrombectomy for Mild Strokes: An International Multicenter Study and Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA neurology,* 77(1), 16-24. **[Crossref]**
18. Toth, G., Ortega-Gutierrez, S., Tsai, J. P., Cerejo, R., Al Kasab, S., Uchino, K. et al. (2020). The Safety and Feasibility of Mechanical Thrombectomy for Mild Acute Ischemic Stroke With Large Vessel Occlusion. *Neurosurgery,* 86(6), 802-807. **[Crossref]**
19. Mattle HP, Arnold M, Lindsberg PJ, Schonewille WJ, Schroth G. Basilar artery occlusion. Lancet Neurol 2011;10(11):1002-1014. **[Crossref]**
20. Alonso de Leciñana M, Kawiorski MM, Ximénez-Carrillo Á, et al. Mechanical thrombectomy for basilar artery thrombosis: a comparison of outcomes with anterior circulation occlusions. J Neurointerv Surg 2017;9(12):1173-1178. **[Crossref]**
21. Li, C., Wu, C., Wu, L., Zhao, W., Chen, J., Ren, M. et al BAOCHE Investigators (2021). Basilar Artery Occlusion Chinese Endovascular Trial: Protocol for a prospective randomized controlled study. International journal of stroke : *official journal of the International Stroke Society,* 17474930211040923. **[Crossref]**
22. Kim BJ, Menon BK, Kim JY, Shin DW, Baik SH, Jung C, et al. Endovascular treatment after stroke due to large vessel occlusion for patients presenting very late from time last known well. *JAMA Neural.* (2021) **[Crossref]**
23. Román LS, Menon BK, Blasco J. Imaging features and safety and efficacy of endovascular stroke treatment: a meta-analysis of individual patient-level data. *Lancet Neurol* 2018;17(10):895-904. **[Crossref]**
24. Campbell BCV, Majoie CBLM, Albers GW, et al. Penumbral imaging and functional outcome in patients with anterior circulation ischaemic stroke treated with endovascular thrombectomy versus medical therapy: a meta-analysis of individual patient-level data. *Lancet Neurol* 2019;18(1):46-55. **[Crossref]**
25. Saver, J. L., Chapot, R., Agid, R., Hassan, A., Jadhav, A. P., Liebeskind, D. et al. Distal Thrombectomy Summit Group* (2020). Thrombectomy for Distal, Medium Vessel Occlusions: A Consensus Statement on Present Knowledge and Promising Directions. *Stroke*, 51(9), 2872-2884. **[Crossref]**
26. Rikhtegar, R., Mosimann, P. J., Weber, R., Wallocha, M., Yamac, E., Mirza-Aghazadeh-Attari, M., & Chapot, R. (2021). Effectiveness of very low profile thrombectomy device in primary distal medium vessel occlusion, as rescue therapy after incomplete proximal recanalization or following iatrogenic thromboembolic events. *Journal of neurointerventional surgery, neurintsurg*-2020-017035. **[Crossref]**
27. T. Kass-Hout, S. Jahshan, A.H. Siddiqui, et al., Stents and stentrievers for acute stroke intervention, in: F. Gonzalez, F. Albuquerque, C. McDougall (Eds.), Neurointerventional Techniques: *Tricks of the Trade,* 1st ed., Thieme, New York, 2015 260-267.
28. Kara, B., Selcuk, H. H., Erbahceci Salik, A., Zalov, H., Yildiz, O., Gul, G., & Balkan, B. Single-center experience with the Tigertriever device for the recanalization of large vessel occlusions in acute ischemic stroke. *Journal of neurointerventional surgery*, 2019; 11(5), 455-459. **[Crossref]**
29. Piasecki, P., Wierzbicki, M., & Narloch, J. Safety and Efficacy of Mechanical Thrombectomy Using Tigertriever as a Rescue Device After Failed Aspiration-Single Center Experience. *Frontiers in neurology,* 2021; 11, 603679. **[Crossref]**
30. Zaidat OO, Bozorgchami H, Ribó M, Saver JL, Mattle HP, Chapot R, et al. Primary results of the multicenter ARISE II study (analysis of revascularization in ischemic stroke with EmboTrap). *Stroke.* (2018) 49:1107-15.
31. Yeo, L., Jing, M., Bhogal, P., Tu, T., Gopinathan, A., Yang, C et al. (2021). Evidence-Based Updates to Thrombectomy: Targets, New Techniques, and Devices. *Frontiers in neurology,* 12, 712527. **[Crossref]**
32. Lapergue B, Blanc R, Gory B. Effect of Endovascular Contact Aspiration vs Stent Retriever on Revascularization in Patients With Acute Ischemic Stroke and Large Vessel Occlusion: The ASTER Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2017;318(5):443-452. **[Crossref]**
33. C.O.A. Tsang, I.H.W. Cheung, K.K. Lau, W. Brinjikji, D.F. Kallmes et al. Open Access Outcomes of Stent Retriever versus Aspiration-First Thrombectomy in Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *American Journal of Neuroradiology Nov* 2018, 39 (11) 2070-2076. **[Crossref]**
34. Turk, A. S., Spiotta, A., Frei, D., Mocco, J., Baxter, B., Fiorella, D. et al. (2014). Initial clinical experience with the ADAPT technique: a direct aspiration first pass technique for stroke thrombectomy. *Journal of neurointerventional surgery,* 6(3), 231-237 **[Crossref]**
35. Turk, A. S., Siddiqui, A., Fifi, J. T., De Leacy, R. A., Fiorella, D. J. et al. Aspiration thrombectomy versus stent retriever thrombectomy as first-line approach for large vessel occlusion (COMPASS): a multicentre, randomised, open label, blinded outcome, non-inferiority trial. *Lancet* (London, England), 393(10175), 998-1008. **[Crossref]**
36. Ospel JM, Volny O, Jayaraman M, McTaggart R, Goyal M. Optimizing fast first pass complete reperfusion in acute ischemic stroke-the BADDASS approach (BAlloon guiDe with large bore distal access cat-

heter with dual aspiration with Stent-retriever as Standard approach). *Expert Rev Med Dev*. (2019) 16:955-63. **[Crossref]**
37. Goto S, Ohshima T, Ishikawa K, Yamamoto T, Shimato S, Nishizawa T, et al. A stent-retrieving into an aspiration catheter with proximal balloon (ASAP) technique: a technique of mechanical thrombectomy. *World Neurosurg*. (2018) 109:e468-75. **[Crossref]**
38. Humphries W, Hoit D, Doss VT, Elijovich L, Frei D, Loy D, et al. Distal aspiration with retrievable stent assisted thrombectomy for the treatment of acute ischemic stroke. *J Neurointerv Surg*. (2015) 7:90- 4. **[Crossref]**
39. Maegerlein C, Mönch S, Boeckh-Behrens T, Lehm M, Hedderich DM, Berndt MT, et al. PROTECT: PRoximal balloon Occlusion TogEther with direCt Thrombus aspiration during stent retriever thrombectomy-evaluation of a double embolic protection approach in endovascular stroke treatment. *J Neurointerv Surg*. (2018) 10:751-5. **[Crossref]**
40. Massari F, Henninger N, Lozano JD, Patel A, Kuhn AL, Howk M, et al. ARTS (Aspiration-Retriever Technique for Stroke): initial clinical experience. *Interv Neuroradiol*. (2016) 22:325-32. **[Crossref]**
41. McTaggart RA, Tung EL, Yaghi S, Cutting SM, Hemendinger M, Gale HI, et al. Continuous aspiration prior to intracranial vascular embolectomy (CAPTIVE): a technique which improves outcomes. *J Neurointerv Surg*. (2017) 9:1154-9. **[Crossref]**
42. Simonsen CZ, Yoo A, Sorensen L, Juul N, Johnsen S, Andersen G, et al. Effect of general anesthesia and conscious sedation during endovascular therapy on infarct growth and clinical outcomes in acute ischemic stroke: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol*. 75:470-7. **[Crossref]**
43. Löwhagen Hendén P, Rentzos A, Karlsson J, Rosengren L, Leiram B, Sundeman H, et al. General anesthesia versus conscious sedation for endovascular treatment of acute ischemic stroke: the an stroke trial (anesthesia during stroke). *Stroke*. (2017) 48:1601-7. **[Crossref]**
44. Schönenberger S, Möhlenbruch M, Pfaff J, Mundiyanapurath S, Kieser M, Bendszus M, et al. Sedation vs. Intubation for endovascular stroke treatment (SIESTA)-a randomized monocentric trial. *Int J Stroke*. (2015) 10:969- 78. **[Crossref]**
45. Shen H, Ma X, Wu Z, Shao X, Cui J, Zhang B, et al. Conscious sedation compared to general anesthesia for intracranial mechanical thrombectomy: a meta-analysis. Brain Behav. (2021) 11:e02161. **[Crossref]**
46. Suzuki K, Kimura K, Takeuchi M, Morimoto M, Kanazawa R, Kamiya Y, et al. The randomized study of endovascular therapy with versus without intravenous tissue plasminogen activator in acute stroke with ICA and M1 occlusion (SKIP study). *Int J Stroke*. (2019) 14:752-5.**[Crossref]**
47. Yang P, Zhang Y, Zhang L, Zhang Y, Treurniet KM, Chen W, et al. Endovascular thrombectomy with or without intravenous Alteplase in acute stroke. N Engl J Med. (2020) 382:1981-93.
48. ZiW,QiuZ,LiF,SangH,WuD,LuoW,etal.Effectof endovascular treatment alone vs intravenous Alteplase plus endovascular treatment on functional independence in patients with acute ischemic stroke: The DEVT Randomized Clinical Trial. *JAMA*. (2021) 325:234- 43.
49. Baek JH, Kim BM, Kim DJ, Heo JH, Nam HS, Yoo J. Stenting as a rescue treatment after failure of mechanical thrombectomy for anterior circulation large artery occlusion. Stroke. (2016) 47:2360- 3.50-Chang Y, Kim BM, Bang OY, Baek J, Heo JH, Nam HS, et al. Rescue stenting for failed mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke: a multicenter experience. *Stroke*. (2018) 49:958-64. **[Crossref]**
50. Premat K, Dechartres A, Lenck S, Shotar E, Le Bouc R, Degos V, et al. Rescue stenting versus medical care alone in refractory large vessel occlusions: a systematic review and meta-analysis. *Neuroradiology*. (2020) 62:629- 37. **[Crossref]**
51. Requena, M., Olivé-Gadea, M., Muchada, M., Hernández, D., Rubiera, M., Boned, S. et al. (2021). Direct to Angiography Suite Without Stopping for Computed Tomography Imaging for Patients With Acute Stroke: A Randomized Clinical Trial. *JAMA neurology*, 78(9), 1099-1107. **[Crossref]**

BÖLÜM 2
EPİLEPSİLER

IUC UNIVERSITY PRESS

BÖLÜM 2.1
EPİLEPSİLERE GİRİŞ; EPİLEPSİ NÖBETİ TANIMI, EPİLEPSİ HASTALIĞI VE SENDROMU TANIMI, PROGNOZ, EPİDEMİYOLOJİ

Seher Naz YENİ

DOI: 10.5152/5821

Epilepsilere Giriş; Epilepsi Nöbeti Tanımı, Epilepsi Hastalığı ve Sendromu Tanımı, Prognoz, Epidemiyoloji

Introduction to Epilepsies; definition of an epileptic seizure, epilepsy disease and syndrome, prognosis and epidemiology

BÖLÜM HAKKINDA

Epilepsi hastalığı sık görülür. Önemli derecede stigmatize ve sosyal sorunlar barındıran kronik bir hastalıktır. Bu bölümde epilepsi nöbeti tanımı, epilepsi hastalığı tanımı, epilepsi sendromları hakkında genel bilgiler verilecektir. Epilepsinin epidemiyolojisi üzerine de bilgilere yer verilerek toplumsal etkisinin önemi vurgulanacaktır.

Akut semptomatik nöbetler akut, sistemik, toksik , metabolik ya da yapısal olaylara sekonder gelişen tetiklenmiş epilepsi nöbetleridir. Bu nöbetler ile epilepsi hastalığının farkı vurgulanacaktır.

Kronik epilepsi hastalığının tanı kriterleri de gözden geçirilecektir.

Anahtar kelimeler: Epileptik nöbet, epileptik sendromlar, akut semptomatik nöbetler

ABOUT the CHAPTER

Epilepsy is a common disease. It is a chronic disease with significant stigmatization and social problems. In this chapter, general information about the definition of epileptic seizure, definition of epilepsy disease and epilepsy syndromes will be given. The importance of its social impact will be emphasized by including information on the epidemiology of epilepsy.

Acute symptomatic seizures are triggered epileptic seizures secondary to acute, systemic, toxic, metabolic or structural events. The difference between these seizures and epilepsy will be emphasized.

Keywords: Epileptic seizure, epilepsy syndromes, acute symptomatic seizures

Epilepsi en sık görülen nörolojik hastalıklardan biridir. Metaanalizler aktif epilepsi prevalansını 6.38/1000 kişi olarak bildirirken, gelişmiş ülkelerde aktif epilepsi prevalansını 5.8, /1000 kişi, gelişmekte olan ülkelerde ise yaşanan yer şehir ise 10.3 kırsal alan ise 15.4/1000 kişi olarak göstermektedir. [1, 2] Ülkemizde yapılan iki çalışma farklı sonuçlar verse de, birbirine yakındır (8.5 ve 10.2/1000 kişi). [3,4]

Epilepsi insidans çalışmalarının meta analizi yıllık insidansın ortalama 61.44 /100000 kişi-yıl olduğunu düşündürmektedir. Yaşa göre insidans değişkenlik göstermekte, hayatın ilk yılları en yüksek iken 20-65 yaş arası daha düşük ve stabil seyretmekte ve ikinci bir zirveyi 65 yaş üstünde yapmaktadır.[3]

Epilepsi prognoz olarak kötü değildir. Çeşitli toplum tabanlı çalışmalar yeni başlayan epilepsilerin %55-68'inde uzun yıllar süren remisyonların olduğunu göstermiştir. Remisyona giren hastalarda ilaç kesilme sonrası da %50'ye varan oranlarda nüks olmadığı gösterilmiştir. Farklı metodolojik yöntemlerle bakıldığında, tedavi edilmekte olan ve hiç tedavi edilmemiş epilepsi hastalarında kalıcı remisyonun mümkün olduğu ve yaklaşık %50 oranında görülebileceğini düşündürtmektedir. [5] Ancak diğer yandan epilepside prematür ölüm de mümkündür. Bu konu son yıllarda üstünde çok çalışılan bir konudur. Fakir ve orta gelir grubundaki ülkelerde yapılan yedi çalışmanın meta analizinde median yıllık ölüm oranının 1000 epilepsili kişide 19.8 olduğu belirtilmektedir. Benzer bir popülasyonda beklenen ölüm oranı ile bu rakam kıyaslandığında elde edilen oran (ağırlıklı standart mortalite oranı-ağırlıklı SMR) 2.6 olarak saptanmış olup, beklenenden fazladır.[6] Bir başka meta

CC BY 4.0: Telif hakkı yazarlardadır. Bu kitabın içeriği Creative Commons Atıf 4.0 Uluslararası lisans altında lisanslanmıştır.

Seher Naz Yeni

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
E-posta: snaz@iuc.edu.tr

Bu bölümü alıntıla / Cite this chapter as:
Yeni SN. Epilepsilere giriş; Epilepsi nöbeti tanımı, epilepsi hastalığı ve sendromu tanımı, prognoz, epidemiyoloji. Siva A, Kızıltan M, Yeni SN, Karaali Savrun F, ed. *Nöroloji Ders Kitabı II: Sinir Sistemi Hastalıkları ve Tedavi* içinde. İstanbul: İÜC Üniversite Yayınevi; 2024: 62-69.Cilt II.

analiz gelişmiş ülkelerde yapılmış altı çalışmanın analizini yapmış ve ağırlıklı ortalama SMR 2.3 olarak bulunmuştur.[7] Ölümün sebepleri ilerleyici beyin tümörü gibi altta yatan sebeplerle ilişkili olabilir, ama çalışmalar altta yatan sebepten başka ölüm sebeplerini irdelemişlerdir. Dikkati çeken sebepler, kazalar (boğulma en sık), intihar, status epileptikustur. Ancak bir de sebebi bilinmeyen, epilepsi ile ilişkili ani ölüm kavramı son yıllarda giderek daha fazla gündeme gelmektedir (SUDEP; sudden unexplained death in epilepsy). SUDEP prevalansı toplum tabanlı sekiz çalışmada 0.33 ile 1.35/1000 kişi arasında bulunmuştur. Klinik bazlı olarak yapılan dokuz çalışmada hastaların daha ziyade tedaviye dirençli olmaları nedeniyle SUDEP oranları toplum tabanlı çalışmalara göre daha yüksek bulunmaktadır;1.2-6.3/1000 kişi. 6 Özellikle tedaviye yanıt vermeyen, konvulzif nöbetlerle seyreden ve 50 yaş altında yetişkin kişilerde SUDEP riski daha yüksek bildirilmektedir. [6]

Epilepsi ile ilişkili terminoloji, sınıflama, tedavi uygulamaları vb. önerileri yapan uluslararası örgütün adı ILAE'dir (International League against Epilepsy, www.ilae.org). Bundan sonra bahsedilecek nöbet tanımı, epilepsi nöbetlerinin sınıflaması hep ILAE kaynaklı olacaktır. Göreceğiniz gibi zaman içerisinde hastalıkları anlama becerilerimizin gelişmesi ve değişmesine bağlı olarak tanımlamalar değişmekte ve güncellenmektedir. 2017 yılına kadar ILAE'nin 1981 epilepsi nöbet sınıflaması yaygın olarak kullanıldı. Ancak güncellemeyle birlikte bazı değişiklikler hayatımıza girdi. Temel paradigmalar aynı kalsa da bazı kavramlar ve bazı terminolojiler değişti .[8,9] Üstelik 2010 ile 2017 arasında pek çok başka sınıflama ve terminoloji önerisi de geçerlilik kazanamadan literatürün sayfalarına gömüldü.

Epilepsi nöbeti, beyindeki nöronal aktivitenin anormal aşırı veya senkron artışı sonucu ortaya çıkan geçici belirti ve/veya bulgulardan oluşan bir durumdur.[10] Epilepsi hastalığı ise, epilepsi nöbetlerine neden olan süregiden bir yatkınlık ile karakterize bir beyin hastalığıdır ve bu durumun yarattığı nörobiyolojik, bilişsel, psikolojik, sosyal sonuçlarından oluşmaktadır. [10] Epilepsi hastalığını pratik olarak tanımlamak ya da tanı koymak için belirli kriterler geliştirildi.[11] Buna göre epilepsi hastalığı diyebilmek için;

1. Yirmi dört saat ara ile tekrarlayan en az iki adet spontan (tetiklenmemiş) epilepsi nöbeti gereklidir.
2. Tek spontan epilepsi nöbeti varlığında takip eden 10 yılda tekrarlama riskinin %60 ve üzerinde olduğu durumlarda da epilepsi hastalığı tanısı konabilir.
3. Bilinen bir epilepsi sendromu tanısı konmuş ise (örn. çocukluğun absans epilepsisi).
4. Refleks epilepsi nöbeti geçirenler de refleks uyarana karşı bu yatkınlığı sürdürdükleri için ilk nöbetle epilepsi hastalığı tanısı alırlar(örn. fotosensitif epilepsi).

Spontan(tetiklenmemiş) ya da spontan olmayan (tetiklenmiş)epilepsi nöbeti kavramları pratikte de çok önemli bir ayrıma işaret eder. Akut semptomatik (spontan olmayan, tetiklenmiş) nöbetler, sistemik, yapısal, toksik, metabolik, enflamatuar vb. sebepler ile zamansal ilişkili olarak gelişen epilepsi nöbetleridir. Sıklıkla akut olayın ilk haftası içerisinde geliştikleri kabul edilir. Metabolik, entoksikasyon ve ilaç ve maddelerle ilişkili tetiklenmiş epilepsi nöbetlerinde ise süre ilk 24 saat olarak kabul edilmektedir .[12] Bu olaylar sonrası epilepsi nöbetlerinin spontan olarak tekrarlama olasılığı yüksek değildir(TABLO1,2). Epilepsi hastalığı tanımı için de nöbetlerin spontan ortaya çıkması gereklidir. Bir hasta örneği üzerinden konuşacak olursak, 32 yaşında trafik kazası geçiren ve bu sırada sağ frontal kemikte çökme fraktürü gelişen ve 2 saat bilinci kapalı kalan hasta, bu süre içerisinde iki kez sol kolda motor belirtilerle başlayıp bilateral tonik klonik hale gelen epilepsi nöbeti geçirmiştir. Hasta izleyen günlerde şifa ile tedavisiz olarak taburcu edilmiştir. Geçirilen nöbetler travmaya sekonder akut semptomatik nöbet olarak değerlendirilmiştir.

Yukarıdaki kriterlerden ikincisinde ilk spontan epilepsi nöbetinin takip eden 10 yılda %60 ve üzerinde tekrarlama olasılığı nasıl hesap edilir ve hangi bilgiden kaynaklanmaktadır diye bir soru aklınıza gelecektir. Yapılan çeşitli toplum tabanlı epidemiyolojik çalışmalarda ilk spontan epilepsi nöbetinin takip eden iki yıl içerisinde tekrarlama olasılığı %40-50 civarında bildirilmiştir. [13, 14] Takip süresi uzadıkça da bu risk daha fazla artmamaktadır. Ancak ikinci kez ortaya çıkan spontan epilepsi nöbetinden sonra tekrarlama riski belirgin olarak yükselmektedir. İşte bu sebeple ilk epilepsi nöbetinde tedavi başlamaktan kaçınılmaktadır. Ancak, kimi durumlarda ilk epilepsi nöbeti sonrasında da tekrarlama riskinin yüksek olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir [15] Bunlar, yapısal bir etyolojinin (kranyal MR incelemesinde lezyon varlığı) bulunması, nörolojik muayene bulgularının olması (örneğin "spastik engelli") ya da EEG incelemesinde epileptiform aktivitelerin varlığında risk yüksektir ve ikinci şıkta tanımlandığı gibi ilk spontan epilepsi nöbeti ile de tedavi başlanabilir. Biraz evvel anlatılmış hastaya geri dönecek olursak; aynı hasta olaydan yaklaşık üç yıl sonra tekrardan bir epilepsi nöbeti ile acile getirilmiştir. Yapılan klinik, nörogörüntüleme ve elektrofizyolojik değerlendirmeler sonucunda bu nöbetin çökme fraktürünün komşuluğunda sağ frontal lobdan kaynaklandığı düşünülmüştür. Bu durumda geçirilen bu epilepsi nöbeti spontan bir nöbettir, geçmişteki kranyal travmaya bağlı gelişmiştir. Tekrarlama riski yüksek olduğu için de tedaviyi hak edecektir.

Epilepsi sendromları varlığında da epilepsi teşhisi ilk spontan nöbet ile konabilir. Epilepsi sendromu, epilepsi nöbet tipleri, nöbetlerin başlangıç yaşı, anatomik substrat, EEG bulguları vb. bazı özelliklerin kümelendiği epilepsi hastalıklarıdır. Örneğin, 6-9 yaş arasında başlayan günde sayısız defa tekrar eden absans nöbetleri geçiren, gelişim parametreleri ve zekası normal, EEG incelemesinde 3 Hz jeneralize diken yavaş dalga bulguları olan, çoğunlukla 20 yaş öncesinde sonlanan bir klinik antite varlığında epilepsi sendromu olarak çocukluk çağının absans epilepsisi akla gelmektedir.[9]

Tablo 1. Akut semptomatik nöbetlere neden olan sık durumlar

Akut semptomatik epilepsi nöbetlerinde sebepler
İnme
Kafa travması
Anoksik ensefalopati
İntrakranyal cerrahi
Merkezi sinir sistemi enfeksiyonları
Metabolik olaylar
İlaçlar
Entoksikasyonlar
Alkol ve Barbiturat vb. maddelerin ani kesilmesi

[a]Beghi E, Carpio A, Forsgren L, Hesdorffer CD, Malmgren K, Sander JW. Recommendation for a definition of acute symptomatic seizures. Epilepsia, 2010;51(4):671-675 kaynağından uyarlanmıştır.[12]

Tablo 2. Akut semptomatik nöbetleri tetikleme riski olan madde ve ilaçlar[a]

Antibiyotikler : Karbapenemler, Penisilinler , Sefalosporinler
İsoniazid
Teofilin
Antidepresanlar; trisiklik antidepresanlar , bupropion
Antihistaminikler; difenhidramin
Antipsikotikler; klorpromazin , klozapin
Kemoterapötikler; busulfan
Anestezikler; Lidokain
Narkotik ilaçlar; meperidin
Sempatomimetikler; pseudoefedrin
Psikostimulan: metilfenidat

[a]Beghi E, Carpio A, Forsgren L, Hesdorffer CD, Malmgren K, Sander JW. Recommendation for a definition of acute symptomatic seizures. Epilepsia, 2010;51(4):671-675 kaynağından uyarlanmıştır.[12]

Epilepsi Tanısı

Epilepsili bir hastayı değerlendirirken basamaklı bir yaklaşımda bulunuruz.

1. Önce ayırıcı tanıyı tartışmalı ve doğru tanıyı koymalıyız. Eğer tanı epilepsi nöbeti ise aşağıdaki sorulara sırasıyla yanıt vermeye çalışılır.
2. Epilepsi nöbetlerinin sınıflandırılması
3. Epilepsi hastalığının sınıflandırılması
4. Etyolojinin belirlenmesi
5. Epilepsi sendromunun belirlenmesi (eğer olası ise)

Epilepsi şüphesi olan bir hastada, nöbetlerle ilgili detaylı anamnez tanıda en önemli basamaktır. Semptomlar öncesi, sırası ve sonrasını içeren detaylı hikayenin hastadan ve de özellikle olayı gözlemleyen bir kişiden alınması önemlidir. Bazı vakalarda mesela, küçük çocuklarda ya da olayın şahidinin olmadığı durumlarda tanı güçlüğü yaşanabilir. Burada 42 yaşında erkek bir hastadan bahsetmek isterim. Hasta, güvenlik görevlisi olarak tek başına nöbet tutarken uykusunun geldiğini ve uyuduğunu belirtiyor. Ancak uyandığında, midesinin bulandığını, başının döndüğünü ve de idrar kaçırmış olduğunu fark ediyor. Yarım saat kadar sonra tamamen normale dönüyor. Epilepsi nöbeti için herhangi bir risk faktörü tanımlamayan bu hastada yapılan incelemelerde de bir özellik saptanmamıştır. Bu gibi durumlarda epilepsi nöbetinden şüphe edilse de, kesin tanı koymak mümkün olamamaktadır. Acile bu yakınma ile gelen hastada, kreatin kinaz, prolaktin değerleri bir ipucu olsa da, kesin tanı koyduracak duyarlılık ve özgünlükte değildir.

Epilepsi tanısı kesinleştikten sonra bir sonraki aşamada nöbetlerin sınıflandırılması tartışılır. 2017 epilepsi nöbetleri ve epilepsi sınıflama önerisine göre sınıflama yapılır ve epilepsi nöbeti (leri) belirlendikten sonra epilepsi hastalığı sınıflaması yapılmaya çalışılır. Sınıflama bir sonraki bölümde anlatılacaktır. Daha sonra etyolojinin anlaşılmasına yönelik ileri testler istenebilir.

Epilepsili bir hastada anamnez alırken sorulması gereken sorular vardır. Bunlar;

1. Hasta atağın farkında mıdır? Ne ölçüde farkındadır?(tamamını ya da bir kısmını hatırlıyor olabilir)
2. Eğer hasta farkındalığını kaybediyorsa, başlangıçta atağın geleceğini hissetmiş midir? (aura)
3. Atak sırasında ne tür olaylar gözlenmektedir? Motor belirtiler var mıdır?
4. Nöbet sırasında hastanın gözleri nasıldı? Açık, kapalı? Bir tarafa doğru kaydı mı?
5. Nöbet sırasında kasılma, sıçrama, atmalar vb. istemsiz hareketler gözlendi mi?
6. Motor belirtiler tek taraflı ya da iki taraflı olabilir. Kol ya da bacakların postürü nasıldı diye sorulmalıdır.
7. Otomatizmalar da motor belirtidir. Tarif ve taklit edilerek sorgulanmalıdır.
8. Atağın toplam süresi ne kadardır?
9. Yüzde, dudaklarda renk değişikliği var mıdır?
10. Nöbet sırasında yaralanma olmuş mudur?
11. Nöbet sırasında sfinkter kusuru gelişmiş midir?
12. Nöbet sonrası hastanın kendine gelmesi, toparlanması nasıl olur? Kaç dakika ya da saat sürer?
13. Todd paralizisi oldu mu?

Önemli bazı epifenomenlerin tanımı[16]

i. Prodrom: Epilepsi nöbetleri öncesinde saatler ve günler öncesinde ortaya çıkabilen bu belirtiler auralardan tamamen farklıdır, anatomo-fonksiyonel nörofizyolojik bir karşılıkları yoktur. İştah, duygu durum ve davranışsal değişiklikler ortaya çıkabilir.

ii.Aura : Nöbetler öncesinde hastanın hissettiği kısa süreli duysal ya da psişik tecrübelere aura denir. Aura ya primer duysal ya da assosiyasyon kortekslerinden kaynaklanır, sıklıkla da ardından hastanın bilinci kaybolur. Aslında patofizyolojik bakış açısıyla farkındalığın korunduğu, duysal belirtili fokal nöbettir. Bu belirti değerlidir. Nöbet öncesi hissedilen bu belirtiler nöbetin fokal olduğuna işaret eder, nöbetin kaynaklandığı kortikal alanı temsil edebilir (örneğin; aura olarak koku hissi yaşayan bir hastanın nöbeti fokal başlangıçlıdır ve kaynağı meziyal temporal-unkus olabilir).

iii.Motor belirtiler

Otomatizma: Amaçlı gibi görünen ancak amaçsızca tekrarlanan bağlamla uyumsuz, zorlu olmayan sterotipik hareketlerdir. Mesela, yalanma, üstüyle başıyla oynama vb. ardı sıra tekrarlayan hareketler olarak karşımıza çıkabilir. Basit (yalanma-yutkunma hareketleri) ya da yürüme, anlamsız konuşma gibi kompleks tipte olabilirler. Bu belirtiler, hasta tarafından bilinçli ve doğal olarak yapılıyor sanıldığından gözlemci tarafından sıklıkla bildirilmezler. Bu nedenle taklit ederek sorgulamak gerekir.

Diğer motor belirtiler ise aşırı motor kasılmalar olarak genellenir. Bunlar, tonik kasılma, klonik ritmik kas kasılmaları, distonik kas kasılmaları, myoklonik atımlar, epileptik spazmlar gibi değişen belirtilerdir.[17]

Tonik kasılma: ekstremitelerde ortaya çıkan saniyelerce sürebilen postüral değişikliklere neden olabilen kasılmalardır. Tek taraflı ya da iki taraflı olarak özellikle ekstremitelerin proksimallerini etkiler ve proksimallerde kolların elevasyonu, abduksiyonu oldukça tipik olarak gözlenir dirseklerde ise semifleksiyon, ekstansiyon olabilir.

Klonik kas kasılmalar: bir grup ekstremite ya da kas grubunda izlenen ritmik karakterde kasılma-gevşeme şeklinde süren istemsiz aktivitedir.

Myoklonik kasılma: sıçrayıcı, 200msn.'den kısa süreli, rastgele

tekrarlayan (ritmik olmayan) şok benzeri ani kas kasılmalarıdır. Kişi elinde bir şey varsa bunu istemsiz olarak fırlatabilir.

Distonik kasılmalar: Bu ataklar tonik kasılmalarla karıştırılabilir. Bunlar 10sn.'den uzun süreli, zorlu, rotasyonel, natürel olmayan bir şekilde ortaya çıkan kasılmalardır.[18] İktal SPECT çalışmaları sırasında bu belirtiler başladığında iktal aktivitenin kaudat nukleus, putamen ve talamusa yayıldığı gösterilmiştir. Tipik olarak ekstremitede süreğen bir kasılma, elde baş parmakta abduksiyon ve/veya el bileğinde fleksiyon ve/veya parmaklarda hiperekstansiyon olabilir ve kolda natürel olmayan bir rotasyon izlenir.[19, 20]

iv.Motor olmayan belirtiler: Dona kalma, boş bakma, cevapsızlık bu belirtiler arasındadır.

v. Postiktal dönem : Özellikle farkındalığın etkilendiği nöbetlerden sonra kendine gelme süresi için kullanılır. Bu süre nöbetin şiddeti ve süresine göre saniyelerden saatlere kadar uzayabilir. Bu dönemde hasta yavaşça kendine gelirken, ajite olabilir. Bilinç tam açık olmayabileceği için tehlikeli hareketler yapabilir. Kusma, baş ağrısı, kas ağrıları ve uyuma ihtiyacı sıklıkla ortaya çıkar.

Todd paralizisi: nöbeti izleyerek ortaya çıkan geçici nörolojik kayıplardır. Klasik olarak karşı beden yarsında ortaya çıkan güçsüzlük olarak tanımlanmışsa da yıllar içerisinde nöbeti izleyerek ortaya çıkan pek çok geçici fonksiyon kaybını, konuşma, vizyon vb. belirtileri de kapsar. Saatler sürebilir, 36 saat en uzun süre olarak tarif edilir.[21]

Epilepsilerin Etyolojileri

Epilepsiler değişik etyolojiler ile ilişkili ortaya çıkan heterojen nörolojik hastalıklardır. Yakın zamanlara kadar epilepsiler etyolojilerine göre üç ana grupta incelendiler(Tablo3). Yapısal etyoloji (semptomatik), genetik etyoloji (idiyopatik) ve sebebi bilinmeyen (kriptojenik) şeklinde bir terminoloji yaygın olarak kullanıldı. Ancak, 2017 sınıflamasına göre epilepsileri etyolojik ana başlıklara göre de daha fazla gruba ayırıyoruz ve bu eski terimleri de artık kullanmıyoruz. Buna göre etyolojisi bilinmeyenler bir gruptur ve sebebi bilinmeyen epilepsi olarak ifade edilir. Sebebi bilinen epilepsiler metabolik, genetik, enfeksiyöz, yapısal , enflamatuvar şeklinde ayrılabilir.[9] Bazı epilepsilerde birden fazla etyoloji sorumlu olabilir. Örneğin, tüberin ya da hamartin proteinlerini kodlayan TSC1, TSC2 genlerindeki mutasyonlar sonucu ortaya çıkan tubero sklerozda tümör supresör proteinlerin bozulması , hücresel differansiyasyon vb. patogenetik süreçlere bağlı olarak ortaya çıkan kortikal tüberler epilepsi nöbetlerinin yapısal olarak sorumlusudurlar. Bu örnekte genetik bir sorunun sonucunda yapısal bir lezyonla ilişkili epilepsi nöbeti kavramını görmüş oldu.[9,10]

Epilepsilerde genetik etyoloji önemli bir yer tutar ancak genetik etmenler henüz tam manasıyla açıklanabilmiş değildir. Epilepsinin ailesel kümelenmeleri, ikiz çalışmaları gibi gözlemsel çalışmalar genetik bir yükü gösterirken, genetik bağlantı çalışmaları az sayıda epilepsinin monojenik olduğunu pek çoğunun multifaktöryel olduğunu düşündürtmektedir. Geniş bir seride, farklı epilepsi gruplarında "ultra-rare" zararlı varyantların normal popülasyona göre anlamlı derecede artmış olduğu bildirilmiştir. Bildirilen bu varyantların GABAA inhibitör reseptörler genlerinde missense mutasyonlar olduğu dikkati çekmiştir.[22,23] Epilepsilerde etyolojik dağılımın incelendiği bir kuzey Avrupa çalışmasında genetik epilepsiler %20 olarak belirlenmiştir. Ancak, bu çalışma toplum tabanlı çalışma olup detaylı genetik incelemeler yapılmamıştır. Bu çalışmaya göre yapısal-metabolik sebepler %43.3 iken sebebi bilinmeyen epilepsiler %36.4'lük bir oranda bulunmuştur.[24] Yapısal-metabolik etyolojilerin altbaşlığında birinci sırada inmeler yer almaktadır. Perinatal olayalarla ilişkili epilepsiler de ikinci sıklıkta görülmektedir.

Tablo 3. Epilepsilerin etyolojiye göre eski sınıflaması

Eski nomenklatür
Semptomatik: Yapısal bir hasara bağlı olarak ortaya çıkan epilepsilerdir
İdiyopatik: Muhtemel genetik etyolojiye bağlı olarak ortaya çıkan epilepsilerdir
Kriptojenik: Sebebi bilinmeyen epilepsiler için kullanılan bu terim muhtemel semptomatik anlamında bir ifade içerir

Tablo 4. Epilepsi nöbetleri ile prezente olan herediter metabolik hastalıklar

Pridoksin bağımlı epilepsi
Üre siklus bozuklukları
Peroksizmal bozukluklar
Organik asidüriler
Piruvat dehidrogenaz eksikliği
Karbonhidrat metabolizma bozuklukları
Biyotin metabolizması bozuklukları
Lizozomal bozukluklar
Glukoz transporter eksikliği
Aminoasidüriler
Lökodistrofiler
Nonketotik hiperglisinemi

Metabolik epilepsiler; bu grup altında iki ana metabolik olay tanımlanabilir. Herediter metabolik bozukluklar ve edinilmiş olanlar.

Herediter metabolik bozukluklar sıklıkla yenidoğan ve çocukluk döneminde epilepsi nöbetleri ile ortaya çıkarlar. Metabolik bozukluğa özgü nöbet özellikleri yoktur. Pek çok farklı nöbet belirtisi ortaya çıkabilir ve değişik EEG bulguları eşlik edebilir. Metabolik bozukluğa bağlı olarak ek nörolojik bulgular, gelişmede gerilik, mental retardasyon vb. belirtiler olabilir. En sık karşılaşılan herediter metabolik bozukluklar listesi tabloda yer almaktadır(Tablo 4). Hangi metabolik bozuklukta nöbet çıkacağı hangisinde olmayacağını ve bunun altında yatan mekanizmalar henüz çok iyi bilinmemektedir. Ancak solunum zincirindeki defisitlerin, hipoglisemik sendromların özellikle nöbete yatkınlığı artırdığı ve ayrıca nörotransmisyon ile ilişkili defisitlerin de nöbet açısından riskli grupları oluşturduğu iddia edilmektedir (/Örn. Pridoksin bağımlı epilepsi). Ortak mekanizma bir şekilde glutamat miktarını artırırken GABA miktarını azaltmasının ve bu eksitatör ve inhibitör nörotransmiterlerin dengesinin bozulmasının nöbetlere neden olduğunu düşündürmektedir. Bu tür metabolik epilepsilerde her zaman mümkün olamasa da metabolik bozukluğu düzeltici tedaviler nöbetlerin kontrolünde daha başarılı olmaktadır. 25 Mesela glukoz transporter yetersizliğinde ketojenik diyet tedavide çok etkilidir. Bu grup metabolik epilepsiler genel epilepsiler arasında %2 gibi bir oranda bildirilmektedir.[24]

Yetişkinlerde de herediter ya da edinsel endokrin, metabolik olaylar epilepsi nöbetlerine ve epilepsi hastalığına neden olabilir. Elektrolit bozuklukları arasından hiponatremi, hipomagnezemi ve hipokalsemi epilepsi nöbetlerine en sıklıkla neden olabilen elektrolit bozukluklarıdır. Sodyum değerlerinin özellikle hızlıca ve 120 mEq/L değerlerinin altına düşmesi serebral ödeme ve nöbetlere neden olan olabilmektedir. Bunlar akut semptomatik nöbetler olarak tanımlanır. Tiazid diüretiklerin ve okskarbazepin gibi bazı nöbet ilaçları hiponatremi gelişimine neden olabilir. Kronik hiponatremiye beyin daha iyi adapte olabilir ancak bazen hipotalamo-hipofizer eksendeki değişiklikler ve hormonal yetersizlikler sonucu da gelişen kronik hiponatremi epilepsi nöbeti ile prezante olabilir. Uygunsuz ADH salınımı da hiponatremiye neden olarak epilepsi nöbetleri ile karşımıza çıkabilir.[25]

Hipomagnezemi daha nadir görülen bir epilepsi sebebidir. Magnezyum NMDA – glutamat reseptörleri üzerinde inhibitör etkilidir. Eksikliği herediter olabilir, edinsel olarak mesela kronik malabsorbsiyona sekonder gelişebilir. Hipomagnezemiye sıklıkla hipokalsemi de eşlik eder ve bu da nöbet gelişimi riskini artırır.[25]

Böbrek yetmezliği sırasında da değişik sebeplerle nörolojik komplikasyonlar gelişir. Bunlara epilepsi nöbetleri de eşlik edebilir. Diyaliz disequilibrium sendromu, diyaliz ensefalopatisi sendromu, üremik ensefalopatilere nöbetler eşlik edebilir.[25]

Karaciğer transplantasyonu sonrasında da epilepsi nöbetleri görülebilmektedir. İlaçlar ve elektrolit dengesizlikleri bu nöbetlerin ana sorumlusu görülmektedir. Ancak transplantasyon ile ilişkili serebral fokal hasarlar, hipoksik-iskemik hasarlara bağlı epilepsi gelişebilir.

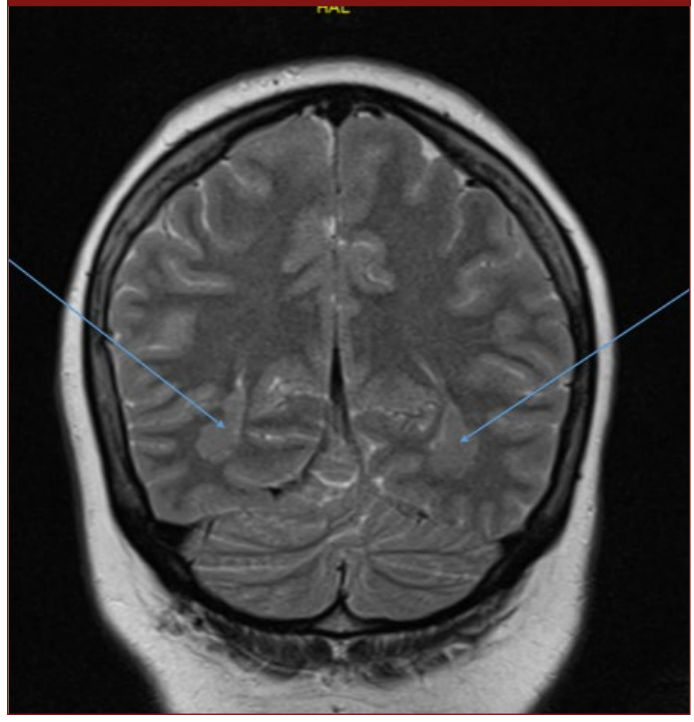
Yapısal etyolojiler, SSS etkileyen ve özellikle korteksi etkileyen hemen her lezyon epilepsi nöbetine ve de hastalığına neden olabilir. En sıklıkla yer kaplayıcı lezyonlar, kortikal gelişimsel malformasyonlar (Resim 1,2) ve ensefalomalazik/gliotik lezyonlar sayılabilir.[26] Bunlar arasında hipokampal skleroz olarak tanımlanan bir lezyon ayrıca bahsetmeye değer. Yetişkinde tedaviye dirençli epilepsinin en önemli sebebidir. En sıklıkla karşılaşılan klasik hipokampal sklerozda hipokampusun CA1 ve CA4 sektörlerinde nöron kaybı izlenmektedir. Diğer sektörlerde de değişken düzeylerde nöron kaybı görülebilir. Bu lezyon erken çocukluk çağında geçirilen olaylara sekonder gelişmektedir, febril konvulziyon ve febril status epileptikus, kafa travması vb .[27] Hipokampus MR incelemesinde T1 ağırlıklı kesitlerde atrofik, T2/FLAIR ağırlıklı olanlarda ise hiperintens olarak görünür ve bu şekilde hipokampal skleroz tanısı konur (Resim 2).

Ancak MR incelemesinde rastlanan her lezyon epilepsi nöbet ile ilişkili olmayabilir (örneğin, araknoid kist). Bu nedenle hastanın nöbet semiyolojisi, EEG bulguları da lezyon ile sebep sonuç ilişkisini kurarken önemli olabilmektedir. Sonuç olarak, görüntüleme yöntemleri ile belirlenen ve epilepsi nöbetlerinin sorumlusu olması yüksek olasılık olan yapısal olaylar varlığında yapısal etyolojiye bağlı epilepsi hastalığı tanımını kullanıyoruz.

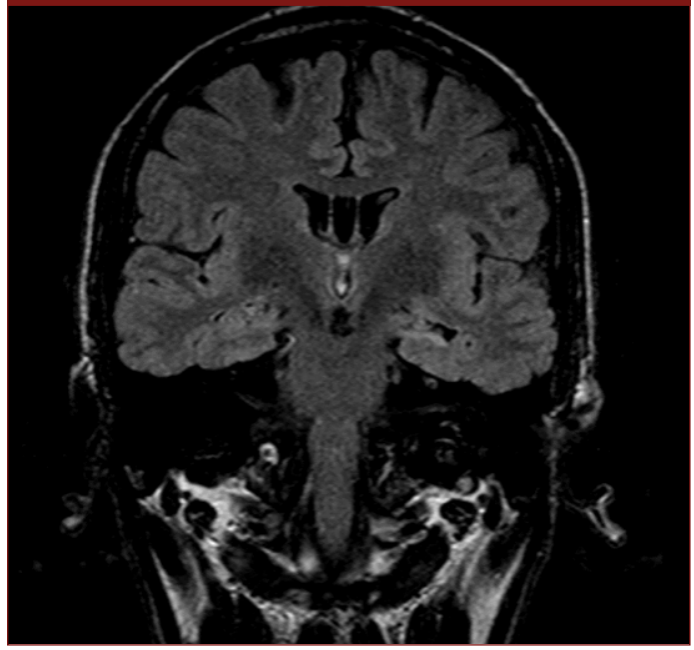
Merkezi sinir sistemi neoplazileri yetişkinde epilepsinin önemli bir sebebidir (%10-15). Bunlar arasında özellikle glionöral tümörler dikkati çekmektedir. En sıklıkla ganglioglioma ve dizembriyoblastik nöroepitelyal tümör (DNET) tedaviye dirençli epilepsilerin cerrahi serilerinde dikkati çekmektedir.

Vasküler malformasyonlar epilepsi etyolojisinde önemli bir başka gruptur. Özellikle kavernöz anjiyomlar kortekse yakın yerleştiklerinde ve kanayarak etraflarında hemosiderin halkası oluşturduklarında nöbetlere neden olabilmektedir. Arteryovenöz malformasyonlar da baş ağrısı, inme ve epilepsi nöbetleri ile prezente olurlar. Sturge Weber sendromu leptomeningeal anjiomatozis ve aynı taraf yüzde porto şarabı görünümünde fasiyal hemanjiyom ve glokom ile karakterize bir sendromdur. Epilepsi nöbetleri ile belirti verebilir.

Resim 1. Bilateral heteretopi



Resim 2. Solda FLAIR sekansında sol hipokampusun hiperintens-görümümü dikkati çekmektedir.dikkati çekmektedir.



Tablo 5. Epilepside yapısal etyolojiler
1) Serebral tümörler
- Primer beyin tümörleri
- Metastatik beyin tümörleri
2) Konjenital anomaliler:
- Fokal kortikal displazi
- Subkortikal ya da periventriküler heteretopiler
- Sturge-Weber sendromu
3) Travma
4) Vasküler nedenler
- Serebrovasküler olaylar
- Kavernöz anjiyoma
- arteriyovenöz malformasyonlar
- postanoksik ensefalopati

Genetik epilepsiler epilepsiye neden olduğu saptanmış ya da epilepsiye sebep olması muhtemel genetik mutasyonların varlığında tanımlanır.[26] Ancak, tüm genetik epilepsiler ve epilepsiye sebep olan tüm mutasyonlar bilinememektedir. Üstelik hem genetik hem de fenotipik heterojenite dikkati çeken önemli bir özelliktir. Genetik heterojenite elektroklinik olarak benzer epilepsilerin farklı gen muatasyonları sonucu ortaya çıkmasıdır. Fenotipik heterojenite ise aynı gen mutasyonunun bireylerde (hatta aynı ailedeki farklı bireylerde dahi) farklı elektroklinik epilepsilere neden olması halidir. Bu durumların muhtemel sebebi bireyin mevcut gen havuzunun ve polimorfizmlerinin enteraksiyonudur.

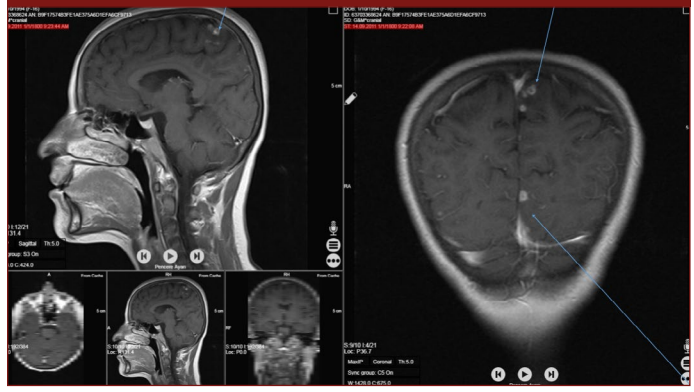
Bir bireyin epilepsisinin genetik geçişli olup olmadığını anlamak için bazı verilere dikkat ederiz. Aile öyküsü özellikle otozomal dominant geçişli epilepsilerde önemlidir. Ancak bu grup epilepsiler seyrektir (otozomal dominant nokturnal frontal lob epilepsi). İkinci olarak, bazı epilepsi sendromlarının ailevi ve genetik oldukları tarihsel çalışmalardan (monozigotik ikiz çalışmaları vb.) gözlenmiştir. Bu epilepsilerde her zaman monojenik bir gen mutasyonu saptanamayabilir ancak bu epilepsiler elektroklinik özelliklerine göre tanınabilirler (örn. Çocukluğun absans epilepsisi).

Enfeksiyöz etyolojiler Santral sinir sistemi enfeksiyonları sırasında akut semptomatik epilepsi nöbetleri izlenebilir. Ancak enfeksiyonlara bağlı kronik bir hastalık olarak da epilepsi gelişebilir. Özellikle gelişmekte olan ve domuz tüketen ülkelerde nörosistiserkoz önemli bir etkendir. Ayrıca tüberkulomalar da epilepsi nöbetlerine neden olabilir(Resim 3). Diğer taraftan herpes simpleks ensefalitinin uzun vadeli bir komplikasyonu olarak epilepsi gelişebilir.[26]

Enflamatuar (immün) epilepsiler son yıllarda giderek daha fazla gündeme gelen bir etyolojidir.

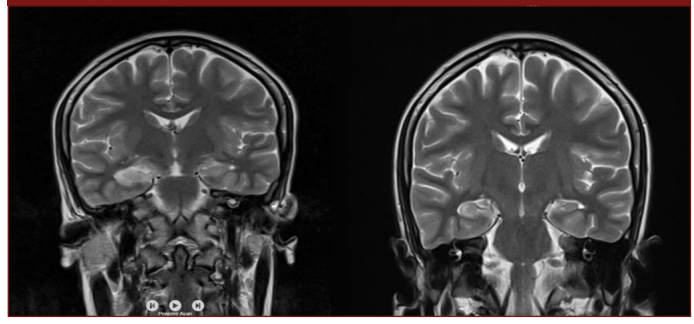
İmmün epilepsiler iki ana gruba ayrılmaktadır; innat(doğuştan) ve adaptif (patojen spesifik) immünite .[26] Giderek artan oranlarda kronik epilepsilerde çeşitli immün yolakların, mesela IL1beta, etkileri tanımlanmaktadır[26]. Epilepsi ile ilişkili adaptif immünite giderek daha fazla tanınmakta ve bildirilmektedir. Otoimmün epilepsiler, limbik ensefalitler , otoimmün ensefalitler şeklinde de tanımlanır. Subakut başlangıçlı, bellek bozukluğu, konfüzyon ve sık epilepsi nöbetleri ile karakterize paraneoplastik ya da immün aracılı sendromlardır. Otoantikorlar hücre yüzeyine ya da intraselüler yapılara yönelir. Çeşitli antikorlar tanımlanmış olsa da halen seronegatif gruplar da vardır. En sıklıkla skuamöz hücreli akciğer , over ve meme karsinoma, lenfoma ve teratom ile ilişkilendirilmişlerdir ancak tüm hastalarda altta yatan bir malignite ortaya çıkmaz(TABLO 6, Resim 4a,b).[26, 28]

Resim 3. Miliyer tüberküloz geçiren ve intrakranyal halkasal kontrast tutan tüberkülom lezyonları görülen hasta. b) Epilepsi nöbetleri nedeniyle takip altındadır.



Tablo 6. Ekstraselüler sinaptik proteinlere karşı gelişen antikorlar
Sinaptik antikorlar
LGI1 (lösinden zengin glioma ile inaktive)
NMDAr (N metil D aspartat reseptör)
GABAr (Gama amino butirik asit reseptör)
AMPA
MGluR5
İntraselüler sinaptik proteinlere karşı antikorlar
Ampifizin
GAD
Hücre içi proteinlere karşı gelişen antikorlar
Hu
Ri
Ma2

Resim 5. Anterograd amnezi ve tekrarlayan epilepsi nöbetleri ile izlenen otoimmün ensefalit tanılı hasta. Sağda belirgin iki taraflı, T2 ağırlıklı kesitlerde hiperintens ve ekspansil görünümlü hipokampal yapılar dikkati çekmektedir. B. İyileşme döneminde görülmektedir.



Nörodejeneratif Hastalıklar ve Epilepsi

Bu etyolojik grup ILAE 2017 sınıflamasında yer almamıştır. Gide-

rek artan oranlarda Alzheimer hastalığı ve Parkinson hastalığında artan oranlarda epilepsi geliştiği bildirilmektedir[26]. Ancak, buradaki epilepsiye neden olan mekanizma, sebep sonuç ilişkisi henüz net değildir.

Epilepside Yardımcı Tanı Yöntemleri

Elektroensefalografi(EEG), serebral potansiyel farklılıklarını kayıtlayan bir inceleme yöntemidir. Geçmişte çok farklı endikasyonlarda kullanılmış olan bu yöntem bugün hemen sadece epilepsi ve bilinç değişikliklerini anlamak amacıyla kullanılmaktadır. EEG incelemesi, nöbetler arasında (interiktal dönem) yapılsa da nöbet ile ilişkili önemli bilgiler sağlamaktadır. Epilepside EEG incelemesinde karşılaşılan interiktal bulgulara epileptiform aktiviteler denir ve sıklıkla, diken, keskin dalgalardan oluşur. Ancak EEG incelemesinin sensitivitesi beklendiği kadar yüksek değildir. Yani epilepsili hastada EEG'nin normal olması seyrek bir durum değildir. Bu nedenle hastanın değerlendirilmesinde klinik bulgular esas olup, EEG bulguları klinikle birlikte değerlendirilmelidir. EEG'nin epilepsinin tanısı ve sınıflandırmasında yeri çok önemli olmakla beraber EEG bulgularının epilepside tedaviye başlama, tedaviyi izleme ve sonlandırmada da önemli rolü vardır. Yaklaşık 20 dakika süreli hiperventilasyon ve fotik stimülasyon gibi aktivasyon yöntemlerinin de uygulandığı rutin EEG tetkikinde tek tetkikte epileptik hastaların yaklaşık %50'sinde epilepsiye özgü patolojik aktiviteler saptanabilmektedir. Bu nedenle EEG'nin normal olması epilepsi hastalığını dışlamaz. Ayrıca sağlıklı bir popülasyonda düşük oranlarda da olsa (yaklaşık %2) epilepside görülenlere benzer bulgulara rastlanabileceği göz önünde tutulmalıdır (anormal EEG epilepsiyi garantilemez).[29](Bkz. EEG).

Epilepsi tanısında EEG;

- Tanıya destek sağlayabilir
- Nöbetlerin fokal ya da jeneralize başlangıçlı olduğuna karar vermede katkı sağlar
- Epileptik sendromların sınıflandırılmasına katkı sağlar
- Tedavinin başlatılması kararına yardımcı olabilir.
- Tedavinin sonlandırılmasında bilgi verici olabilir.
- Epilepsi cerrahisinde vazgeçilmezdir.

Görüntüleme Yöntemleri

Epilepsilerde görüntüleme yöntemleri yapısal etyolojinin anlaşılmasında fevkalade önemlidir. Yine bu yöntemleri kullanarak epilepsi cerrahisi uygulanmalarında olası epileptojen alanın belirlenmesine çalışılır. Bunun saptanamadığı durumlarda epilepsi cerrahisinin başarı şansı belirgin azalmaktadır, bu nedenle görüntüleme yöntemlerinden azami faydalanmak gerekmektedir.[30]

Acil olarak müracaat eden bir hastada ilk yapılacak görüntüleme yöntemi kranyal tomografidir (BT). Kanama ve kalsifikasyonların ayırımında duyarlıdır. Akut iskemik, vasküler olayları ekarte etmek amacıyla difüzyon MR da istenir. Ancak bunlar yeterli değildir. Mutlaka her epilepsili hastaya elektif koşullarda "epilepsi" protokolünde bir MR incelemesi gerçekleştirilmelidir. [31,32] Bu protokola kısaca HARNESS (Harmonized Neuroimaging of Epilepsy Structural Sequences) protokolü denmektedir. Aşağıda bu protokol açıklanmaktadır. [32]

MRG cihazı, görüntü rezolüsyonunun iyi olması, gerekli alan gücünü sağlayabilmesi için, en az 1.5 T olmalıdır. Beyin görüntüleri, koronal, aksiyel ve sagital planda görüntülenmelidir. Hem T1 ve hem de T2 ağırlıklı görüntüler elde edilmelidir. FLAIR sekansı, beyin omurilik sıvısı sinyallerini baskılar, MTS, küçük tümör, vasküler malformasyonlar gibi lezyonların saptanmasında duyarlılığı arttırır. Temporal lob anormalliklerinin uygun şekilde görüntülenmesi için, görüntüler hipokampus uzun eksenine dik olan oblik koronal planda kazanılmalıdır. Maksimal kesit kalınlığı 4-5 mm'yi geçmemelidir. Hafif kortikal malformasyonların ayırt edilmesi için kesit kalınlığı, ideal koşullarda 1.5 mm veya daha az olmalıdır. Uygun özellikte yapılan MRG incelemesinde lezyon saptanmamışsa kontrast madde kullanımı gereksizdir. Diffüzyon ağırlıklı görüntüleme, fokal status epileptikuslu hastada elektro-klinik nöbet odağında diffüzyon kısıtlaması alanlarını gösterebilir. Ayrıca, tek kısa süreli nöbetlerden sonra postiktal görüntülemede de diffüzyon azalması gösterilmiştir. Görülen değişikliklerin nöbet başlangıç ve yayılım alanlarında hücresel ödemi yansıttığı düşünülür.[31] Ayrıca dirençli epilepside SWI (susceptebility weigted image) yapılması da vasküler malformasyonların, kalsifikasyonların, kronik enfeksiyonlarla lişkili lezyonların saptanmasında duyarlılığı artırmaktadır.[33]

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazar çıkar çatışması bildirmemişti

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Declaration of Interests: The author declares that there are no competing interests.

Kaynaklar

1. Fiest KM , Sauro KM, Wiebe S, Patten SB, Kwon C, Dykema J, et al. Prevalence and incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis of international studies. *Neurology,* 2017;17(88):296-303. **[Crossref]**
2. Bell GS, Neligan A, Sander JW. An unknown quantity-The worldwide prevalence of epilepsy. *Epilepsia*, 2014;55(7):958-962. **[Crossref]**
3. Çalışır N, Bora İ, Irgil E, Boz M. Prevalance of epilepsy in Bursa city center, an urban area of Turkey. *Epilepsia,* 2006; 47(10): 1691-1699 **[Crossref]**
4. Karaağaç N, Yeni SN, Şenocak M, Bozluolcay M, Karaali F, Özdemir H et al. Prevalence of epilepsy in Silivri, a rural area of Turkey. *Epilepsia,* 1999;40(5):637-642. **[Crossref]**
5. Beghi E, Giussani G, Sander J.The natural history and prognosis of epilepsy. *Epileptic Disord*, 2015;17(3):243-253. **[Crossref]**
6. Levira F, Thurman DJ, Sander JW, Hauser WA, Hessdorfer DC, Masanja H et al. Premature mortality in low and middle income countries:A systematic review from the mortality task force of International league against epilepsy. *Epilepsia*, 2017;58(1):6-16. **[Crossref]**
7. Thurman DJ, Logroscino C, Beghi E, Hauser WA, Hessdorfer DC, Newton CR et al. Premature mortality in high income countries:A systematic review from the mortality task force of international league against epilepsy.*Epilepsia*, 2017;58(1):17-26. **[Crossref]**
8. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. Commission on classification and terminology of ILAE. *Epilepsia*, 1981;22(4):489-501. **[Crossref]**
9. Classification of seizure types by ILAE: position paper of the ILAE commission for classification and terminology. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. *Epilepsia,*

2017;58(4):512-522. **[Crossref]**
10. Operational classification of seizure types by ILAE: position paper of the ILAE commission for classification and terminology. Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE et al. *Epilepsia*, 2017;58(4):522-530. **[Crossref]**
11. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger, CE. ILAE official report: a practical definition of epilepsy. *Epilepsia*, 2014; 55(4):475-482. **[Crossref]**
12. Beghi E, Carpio A, Forsgren L, Hesdorffer CD, Malmgren K, Sander JW. Recommendation for a definition of acute symptomatic seizures. *Epilepsia*, 2010;51(4):671-675. **[Crossref]**
13. Berg AT, Shinnar S. The risk of seizure recurrence following a first unprovoked seizure: a quantitative review. *Neurology,* 1991;41(7):965-972. **[Crossref]**
14. Berg AT. The risk of recurrence after a first unprovoked seizure. *Epilepsia*, 2008;49(Suppl.1): 13-18. **[Crossref]**
15. Rizvi S , Ladino LD, Hernandez-Ronquillo L, José F Téllez-Zenteno. Epidemiology of early stages of epilepsy: Risk of seizure recurrence after a first seizure. *Seizure*, 2017; 49:46-53. **[Crossref]**
16. Ghazala Perven,Norman K So. Epileptic auras: phenomenology and neurophysiology. *Epileptic Dis,* 2015;17(4):349-362. **[Crossref]**
17. Aktekin B. Epileptik nöbetler. *Epilepsi*, Bora İ, Gürses C, Yeni SN; ed. 2. baskı. İstanbul: Nobel Kitabevi. 2018: 249-283.
18. Tufenkjian ZF, Lüders HO. Seizure Semiology: Its Value and Limitations in Localizing the Epileptogenic zone. *J Clin Neurol.* 2012 ; 8(4): 243-250. **[Crossref]**
19. Joo EY, Hong SB, Lee EK, Woo Suk, Tae WS, Kim JH, Seo DW, et al. Regional cerebral hyperperfusion with ictal dystonic posturing: ictal-interictal SPECT subtraction. *Epilepsia*, 2004;45(6):686-689. **[Crossref]**
20. Holl A, Feichtinger M, Körner E, Stefan H, Ott E. Ictal dystonic posturing in mesial versus neocortical temporal lobe seizures. *Seizure*2005;14(4): 269-273. **[Crossref]**
21. Rösche J, Schley A, Schwesinger A, Grossman A, Mach H, Benecke R, Walter U. Recurrent aphasic status epilepticus after prolonged generalized tonic-clonic seizures versus a special feature of Todd's paralysis. *Epilepsy and Behavior,* 2011;20(1):132-137.**[Crossref]**
22. Hildebrand MS, Dahl HHM, Damiano JA, Smith RJH, Scheffer IE, Berkovic SF. Recent advances in the molecular genetics of epilepsy. *J Med Genet.* 2013;50:271-279. **[Crossref]**
23. Epi25 Colloborative. Ultra-rare genetic variation in the epilepsies:A whole-exome sequencing study of 17,606 individuals. *Am J Hum Genet*, 2019;105(2): 267-282. **[Crossref]**
24. Syvertsen M, Nakken KO, Edland A , Hansen G, Hellum MK, Koht J. Prevalence and etiology of epilepsy in a Norwegian-county-a population based study. *Epilepsia*, 2015;56(5):699-706. **[Crossref]**
25. Electrolyte , sporadic metabolic and endocrine disorders. Gobbi G, Grosso S, Bertani G, Pini A. In: *Epilepsy A comprehensive textbook* Engel J, Pedley TA, eds. 2008, 2nd ed. LWW; Philedelphia.2661-82.
26. Balestrini S, Arzimanoglou A, Blümcke I,Scheffer IE, Wiebe S,Zelano W, Walker MC. Aetiologies of epilepsies. *Epileptic Disorders*, 2021;23(1):1-16. **[Crossref]**
27. Malmgren K, Thom M. Hippocampal sclerosis: origins and imaging. *Epilepsia*,2012; 53(S4): 19-33 **[Crossref]**
28. Lancester E. The Diagnosis and Treatment of Autoimmune Encephalitis. *J Clin Neurol*, 2016;12(1): 1-13. **[Crossref]**
29. Bora İ, Yeni SN. *EEG atlası.* 2. Baskı. İstanbul: Nobel Kitabevi. 2016.
30. Koçer N, Işlak C, Samancı C. Epilepsi ve nörogörüntüleme. Bora İ, Gürses C, Yeni SN. *Epilepsi.* İstanbul: Nobel Kitabevi.2018: 601-9.
31. Demet KINAY. Epilepsi Cerrahi Uygulamalarında Nörogörüntüleme Neuroimaging in Epilepsy Surgery. *Epilepsi*, 2012;18(1):18-29.
32. Saini J, Kesavadaş C, Thomas B, Kapilamoorthy TR, Gupta AK, Radhakrishnan A. et al. Susceptibility weighted imaging in the diagnostic evaluation of patients with intractable epilepsy. *Epilepsia* , 2009;50(6):1462-73. **[Crossref]**

BÖLÜM 2.2
EPİLEPSİ NÖBET SINIFLAMASI

Seher Naz YENİ

DOI: 10.5152/5822

Epilepsi Nöbet Sınıflaması

Classification of Epilepsies

BÖLÜM HAKKINDA

Bu bölümde epilepsi nöbetlerinin sınıflandırılması aktarılacaktır. Epilepsi nöbetleri International League Against Epilepsy (ILAE) tarafından sınıflanmış ve yayınlanmıştır. Sınıflandırmalar bir hastalığın ortak bir terminoloji ile aktarılması, hekimler arasında ve hatta hekim hasta arasındaki iletişimin standardize edilebilmesi gibi sebeplerle yapılmaktadır. Zamanla bilgiler arttıkça sınıflamalar da güncellenmektedir.

Bu bölümde epilepsi nöbetlerinin fokal ya da jeneralize başlangıçlı nöbetler olarak sınıflandırıldığını ve epilepsi nöbetleri kadar hastalığın da sınıflandığını göreceğiz. Bazı epilepsilerin ise kombine yani hem fokal başlayan hem de jeneralize başlayan nöbetlerden oluşabileceğini bu yeni sınıflama ile kavramsallaştırılabilmiştir. Epilepsi sendromları bu bölümde yer almayacaktır. Epilepsi sınıflamasında etyolojiler ve komorbiditeler de yer almaktadır.

Anahtar kelimeler: sınıflama, epilepsi, epileptik nöbet

ABOUT the CHAPTER

In this section, the classification of epileptic seizures will be presented. Epileptic seizures are classified and published by the International League Against Epilepsy (ILAE). Classifications are made for reasons such as conveying a disease with a common terminology, standardizing communication between physicians and even between physicians and patients. Classifications are updated as information increases over time.

In this section, we will see that epilepsy seizures are classified as focal or generalized onset seizures and that the disease is classified as well as epilepsy seizures. With this new classification, it has been conceptualized that some epilepsies may consist of combined seizures, that is, seizures with both focal onset and generalized onset. Epilepsy syndromes will not be included in this section. Etiologies and comorbidities are also included in epilepsy classification.

Keywords: classification, epilepsy, seizure

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ T.C. CERRAHPAŞA 1453

Epilepsi nöbetlerinin sınıflama çalışmaları 19. yüzyıla kadar dayanmaktadır.[1] Video EEG monitörizasyonun ve epilepsi cerrahisinin yaygın olarak uygulanmaya başlaması epilepsi alanında yeni bilgilerin gelişmesini sağlamış ve epilepsi nöbetlerinin sınıflamasında güncelleme ihtiyacı doğmuştur. En son 1981 yılında yapılmış olanı uzun yıllar kullanıldıktan sonra 2017 yılında önerilen sınıflamaya yerini bırakmıştır(Şekil 1).[2] Eski sınıflamaya göre bazı temel paradigmalarda büyük bir değişim olmamıştır ancak yine de hem terminolojide hem de sınıflamaya yaklaşımda bazı farklılıklar mevcuttur(Tablo 1).[3]

2017 sınıflamasına göre ilk basamakta epilepsi nöbetleri sınıflanır(Tablo 1).[4] Epilepsi nöbetleri sınıflandıktan sonra, hastanın mevcut tüm nöbet tipleri göz önüne alınarak epilepsi hastalığı sınıflanır. Bir sonraki aşamada ise varsa epilepsi sendromu sınıflanır.[3] Örneğin, sadece fokal başlangıçlı motor nöbetleri olan bir hastada epilepsisinin tipi fokal epilepsi olacaktır. Ancak, atipik absans, fokal motor nöbetleri olan olan bir hastada hem fokal hem de jeneralize başlangıçlı nöbetler olduğu için epilepsi hastalığı kombine gruba (hem fokal hem jeneralize) girecektir. Bu aşamadan bir sonraki aşamada sendromik tanı, mümkünse belirlenecektir. Her epilepsinin bir sendromik tanısı olamaz. Epilepside sendrom, spesifik etyolojik bulgularla desteklenen klinik ve EEG özelliklerinin karakteristik kümelenmesi olarak tanımlanmıştır.[5] Bu karakteristik özellikler nöbet tipleri, nöbetlerin başladığı ya da belki sonlandığı yaşa özgü özellikler, nöbetleri tetikleyen faktörler ve diurnal özellikler ve EEG bulguları olabilir. Hasta bazında değerlendirecek olur-

CC BY 4.0: Telif hakkı yazarlardadır. Bu kitabın içeriği Creative Commons Atıf 4.0 Uluslararası lisans altında lisanslanmıştır.

Seher Naz Yeni

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
E-posta: snaz@iuc.edu.tr

Bu bölümü alıntıla / Cite this chapter as:
Yeni SN. Epilepsilere giriş; Epilepsi nöbeti tanımı, epilepsi hastalığı ve sendromu tanımı, prognoz, epidemiyoloji. Siva A, Kızıltan M, Yeni SN, Karaali Savrun F, ed. *Nöroloji Ders Kitabı II: Sinir Sistemi Hastalıkları ve Tedavi* içinde. İstanbul: İÜC Üniversite Yayınevi; 2024: 71-75.Cilt II.

sak sendromik sınıflamanın yapılması tedavi ve prognoz ile ilişki önemli bilgiler verebilir.

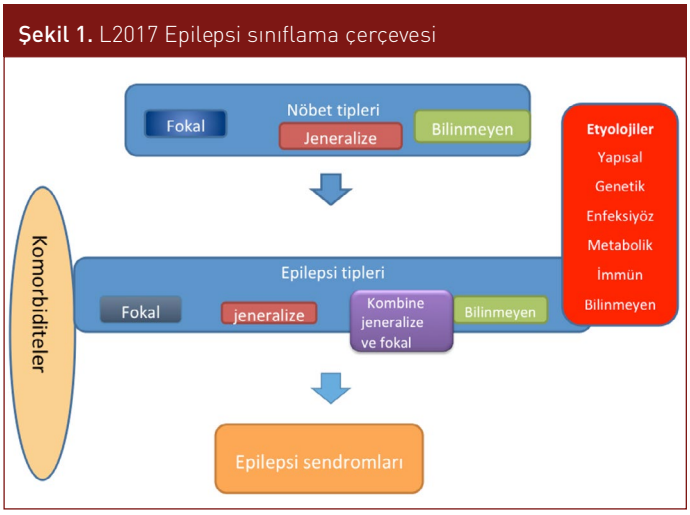
Yukarıdaki örneğe dönecek olursa, atipik absans, fokal motor nöbetler ve ilaveten tonik nöbetleri de olan hastada EEG bulguları vb. ek özellikler de değerlendirilerek Lennox Gastaut sendromu tanısı konabilir. Bu sendromun tanısını koymakla hastalığın doğasının tedaviye dirençli olacağı ve kognitif gerilemenin de tabloya eşlik edeceği öngörülebilecektir.

Son olarak etyolojik araştırma yapılır ve hastalar buna göre de sınıflanır. Önceki bölümde etyolojiler tartışılmıştır. Eşlik eden komorbidite var ise o da bu değerlendirmeye dahil edilir (Bkz. Olgu 1).

Tablo 1. Uluslararası Epilepsiyle Savaş Derneği(ILAE) tarafından 1981 ve 2017 epilepsi nöbet sınıflamasında dikkati çeken önemli terminolojik farklılıklar

1981 ILAE epilepsi nöbet sınıflamasına göre;	Tanımlanan nöbetin ve terminolojinin özellikleri	2017 ILAE epilepsi nöbet sınıflamasına göre;
Parsiyel nöbetler		Fokal başlangıçlı nöbetler
Basit parsiyel nöbet	Bu terim nöbet sırasında şuurun açık olduğunu ifade eder	Farkındalığın korunduğu fokal başlangıçlı nöbet
Kompleks parsiyel nöbet	Başından itibaren ya da sonrasında şuurun kapalı olduğunu belirtir	Farkındalığın etkilendiği fokal nöbet
Sekonder jeneralize tonik klonik nöbet	Parsiyel olarak başlayıp sonradan jeneralize tonik klonik hale gelen nöbet	Fokal başlayıp bilateral tonik klonik hale gelen nöbet

Şekil 1. L2017 Epilepsi sınıflama çerçevesi



1.Fokal başlangıçlı epilepsi nöbetleri

Bir serebral hemisferin sınırları içerisindeki nöral ağlardan kaynağını alan nöbetlere denir ve bir hemisferin tamamını başlangıçtan itibaren etkileyebileceği gibi çok sınırlı bir kortikal alandan da kaynaklanabilir.[4] Hipokampustan kaynağını alan bir nöbet de fokal başlangıçlı nöbet olarak tanımlanırken, posttravmatik epilepsilerde veya hemimegalensefalide bir hemisferin tamamı epileptojen alan olabilir.

Fokal başlangıçlı nöbetler, yeni sınıflamaya göre öncelikle farkındalık durumuna göre ayrılırlar (farkındalığın korunduğu ya da korunmadığı). 4 Geçmişte bilinç durumuna göre nöbetler sınıflandırılırdı (kompleks ya da basit parsiyel nöbetler şeklinde) (Tablo 2, 3).[1] Ancak, nöbetler sırasında bilincin durumunu anlamak çok da mümkün olamamaktadır. Nöbet sırasında cevap verebilen ancak daha sonra nöbete karşı tamamen amnestik hale gelen nöbetlerin sınıflaması sorunlu olmuştur. Bu nedenle yeni sınıflama farkındalık kavramını geliştirmiştir. Eğer, hasta geçirdiği deneyimin ve nöbet sırasında olanların farkında ise farkındalığı korunmuş olarak tanımlanır. Sonrasında ortaya çıkan belirtilerin motor olup olmamasına göre fokal nöbetler tekrar ikiye ayrılırlar (motor belirtilerle başlayan, motor belirtiler olmayan). [4] Motor belirtiler tonik, klonik, atonik, myoklonik olabilir. Epileptik spazm da fokal başlangıçlı nöbetlere eklenmiştir. Motor belirtiler sıklıkla nöbetin başlangıcına göre karşı beden yarısında izlenseler de iki taraflı olmaları da mümkündür. Motor korteksten başlayan fokal başlangıçlı nöbetlerde, kortekste motor alanın etkilenen bölgesine bağlı olarak bir veya birden fazla vücut bölgesinde (kol, bacak, yüz) sıklıkla klonik tarzda motor belirtiler izlenebilir. Kimi zaman bu motor nöbetler bir bölgeden başlayıp motor korteksteki komşuluğa göre ilgili kas gruplarına sırasıyla atlayarak devam edebilir ("Jacksonien March").[1] Bu nöbetlerden sonra nöbetin izlendiği beden yarısında dakikalar veya saatler süren geçici felçler izlenebilir (Todd paralizisi). Frontal kökenli bu nöbetlerden başka motor nöbetler arasında, yine frontal lobun suplementer motor alanından ya da premotor alandan kaynaklanan tonik nöbetler de vardır. Bu nöbetlerde baş karşı tarafa döner, karşı taraftaki kol selam veren insandaki duruma benzer şekilde başa yaklaşır ve diğer kol ekstansiyon ve pronasyonda kısa süreli kasılı kalır. Bu fokal nöbetlere tonik nöbet denir(asimetrik tonik nöbet). Bu nöbetlere ayrıca bir ektremitede kloniler de ilerleyen saniyelerde eklenebilir. Myoklonik nöbetler önceki sınıflamada sadece jeneralize nöbet olarak sınıflamada yer bulmuştur ancak fokal myokloniler de vardır(kortikal myokloni). Kortikal myoklonik nöbetler tek taraflı, kontralateralde ani sıçrayıcı ritmik olmayan kas kontraksiyonlarıdır.[3,4,6]

Tablo 2. 2017 ILAE sınıflamasına göre nöbet tiplerinin sınıflamasıa

Fokal Başlangıçlı		Jeneralize başlangıçlı	Başlangıcı bilinmeyen
Farkındalık korunmuş	Farkındalık etkilenmiş		
1-Motor belirtili 2- Motor olmayan		Motor Motor olmayan	Motor Motor olmayan
Fokal başlayıp bilateral tonik klonik hale gelen			Sınıflandırılamayan

[a]Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French JF, Guilhoto LG, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. Epilepsia, 2017; 58(4):512-521 kaynağından uyarlanmıştır.[4]

Ayrıca motor belirtili fokal epilepsi nöbetlerinde otomatizmalar da ortaya çıkabilir. Otomatizma epilepsi nöbetleri sırasında ortaya çıkan, amaçlı imiş gibi görünen amaçsızca tekrarlanan hare-

ketlerdir. Bu hareketler ağızda yalanma, yutkunma, çeşitli dudak hareketleri şeklinde gözlenirken ellerde aranma hareketi olarak da ortaya çıkabilir. [7,8] Daha kompleks bazı otomatizmalar ise yürüme, anlamsız ya da yarı anlamlı konuşmalar şeklinde olabilir. [7]Hiperkinetik nöbetler; ağırlıklı olarak ekstremitelerin proksimal kısımlarını ve de aksiyel kasları tutan, sürdürülmekte olan hareketin giderek şiddetlenmesi ya da pedal çevirme, kalça itme vb. bir hareketin uygunsuz şiddette gerçekleşmesi olarak tarif edilirler. [8] Bu nöbetler geçmişte psikojen nöbet sanılmıştır. Psikojen nöbetlerle bazı benzerlikleri vardır; opistotonik postür gibi. Ancak, bu nöbetler psikojen epileptik olmayan nöbetlere göre kısa sürelidir, hızlı bir ivme ile hareketler başlar ve azımsanmayacak bir şekilde uykuda izlenirler. Yine azımsanmayacak bir oranda bu nöbetler sırasında kişinin farkındalığı korunmuştur. Atonik nöbetler; bu nöbetlere eşlik eden bilinç ve farkındalık durumu hakkında bir yorum yapılamayabilir ve bu nedenle sınıflamada farkındalığın belirsiz olduğu vurgulanmıştır. Bu nöbetler sırasında kısmi ya da tüm kas gruplarında ani kas tonu kaybı gelişir. Saniyeler kadar sürer ve aksiyal kaslar etkilenmişse ani düşmeler önemli yaralanmalara neden olabilir. Bu nöbetler daha sıklıkla jeneralize başlangıçlı olarak görülmektedir ancak 2017 sınıflamasında fokal başlangıçlı nöbetlerde de yer almıştır. [2,8] Epileptik spazm; trunkal ve proksimal kasların ani, fleksiyon ya da ekstansiyon ya da kombine olarak kısa süreli, 1-3 sn. kasılması şeklinde görülen nöbetlerdir.[2] Bu nöbetler öncelikle jeneralize başlangıçlı nöbetlerde sınıflanmışlar ancak 2017'de fokal içerisinde de yer almışlardır. [9] Motor olmayan nöbetlerde, duyusal, otonom, kognitif ve emosyonel belirtiler tanımlanabilir. Sabit bakma, dona kalma sık karşılaşılan bir nöbet şeklidir. Bu nöbetler ileride anlatılacak absans (jeneralize başlangıçlı nöbet başlığı altında) nöbetlerini andırabilir. Başlangıçta aura olması ya da postiktal konfüzyon varlığı absanslardan ayrımda yardımcı olur. Somato-sensoryel nöbetler somatosensoryel korteksten (postsantral girus) kaynaklanan nöbetlerdir ve karşı beden yarısında yanma, iğnelenme, karıncalanma şeklinde hissedilirler. Bu nöbetlerde de jaksonyen tarzda bir yayılma beklenir. Geçici iskemik ataklardan bu yönü ile ayrılabilir. Vizüel korteks ile vizüel yardımcı korteks bölgelerinden kaynaklanan nöbetlerde ve kaynaklandığı alana bağlı olarak basit ışık çakmalarından iyice şekillenmiş halusinasyonlara kadar değişik vizüel belirtiler ortaya çıkar. Her ne kadar epilepsi nöbetleri pozitif duyumlarla şekillense de (örneğin hissizlik yerine yanma, batma hissi) bazı nöbetlerde negatif yönde de belirtiler görülebilir. Bunun seyrek olmayan bir türü oksipital vizüel nöbetlerdir. Hastalarda ışık çakmaları olabileceği gibi geçici, kısa süreli görme kayıpları da gelişebilir. İşitme ile ilgili nöbetler temporal lobda işitme ile ilgili assosiyasyon korteksinden kaynaklanırlar, görsel nöbetlerde olduğu gibi, basit işitsel halüsinasyonlardan bir hayli entegre halusinasyonlara kadar değişken olabilirler(mesela hep aynı müzik parçası gibi). Koku ile ilgili nöbetler infero-medial frontal ve mesial temporal bölgelerden çıkabilirler ve genellikle kötü, istenmeyen kokulardan oluşan halusinasyonlar şeklinde tanımlanırlar. Tad duyumu da gustatuvar nöbet olarak ifade edilir ve mesial temporal ve infero-mesial frontal bölgelerden kaynaklanırlar. Olfaktor ve gustatuvar nöbetler insuladan da kaynağını alabilirler. Vertijinöz nöbetler düşme hissi ya da uçuyormuş hissi olarak tarif edilirler ve superior temporal girustan kaynağını alırlar. Otonom nöbetler; Kusma, renk solması, kızarma, terleme, piloereksiyon, pupillalarda dilatasyon, enkontinans gibi otonomik belirtiler izlenebilir. Bu belirtiler kortekste pek çok alandan kaynaklanabilirler; limbik korteks,singulat girus vb. Kafanızı karıştırmak istemem ama nöbet tanımına dikkat ederseniz nöbetlerin nöral bir ağdan kaynaklandığı vurgulanmaktadır. Bu nöral ağın tamamı yukarıda bildirilen belirtileri doğuruyor olmayabilir, sadece bir alan nöbetin belirtilerinin sebebi , kaynağı olabilir. Bunu özellikle epilepsi cerrahisi adaylarının değerlendirmesinde çok önemsiyoruz. Böylece epileptojen alanın, yani nöbetin sebebi olan alanın ilk semptomlarla ilişkisi zayıf olabilir. Bunun tipik bir örneği oksipital kortekste sessiz bir nöron grubundan başlayan ve hızla inferior temporal nöronal alanı da içine alan bir epilepsi nöbetinin ilk belirtisi ışık çakmaları olmak yerine pekala daha komplike vizüel halusinasyonlar da olabilmektedir. Hatta azımsanmayacak bir sıklıkta oksipital korteks nöbetleri meziyal temporalden kaynağını alıyormuşçasına belirtilerle de başlayabilmektedir. Bu karışıklık nedeniyle herhangi bir hastanın nöbetinin odağını yüksek bir doğrulukla bilmek çok zordur. Ama tanımlanan belirtileri kullanarak fokal başladığını söyleyebiliriz elbette. Ayrıca bazı belirtiler bize nöbetin lateralizasyonu hakkında da bilgiler sağlar; nöbet sırasında başın zorlu bir şekilde bir tarafa dönmesi nöbet odağınının deviasyonun kontralateralinde olduğuna işaret eder. [2]

Kognitif (bilişsel) nöbetlerde hasta daha önce hiç görmediği, yaşamadığı bir tecrübeyi daha önce yaşamış gibi (deja vu), ya da daha önce tanıdığı, bildiği bir yaşantıyı ilk defa (jamais vu) yaşıyormuş gibi hisseder. Bilişsel nöbetler olarak tanımlanan bu nöbetler sıklıkla temporal lob kaynaklıdırlar. Bu nöbetlerin dışında yine yüksek serebral fonksiyonlarla ilgili zamanın ve çevrenin algılanmasında bozukluk (mikropsi, makropsi), depersonalizasyon, rüyavi hal olarak tanımlanan nöbetler de görülebilir. Emosyonel nöbetlerde ise yoğun korku ya da öfke hissedilebilir. Bu nöbetlere sıklıkla otonom belirtilerde eşlik eder.

Aura ise kişinin nöbetin geleceğine dair bir his olarak tanımladığı subjektif olarak hissedilen deneyimlerdir. Nöbetin fokal olduğunu gösterir. Aslında farkındalığın korunduğu fokal duysal nöbettir. [7, 10]

Yukarıda tarif edilen fokal nöbetler sonradan bilateral tonik klonik hale gelebilir yani tüm korteks ve subkortekse yayılabilir. Bu nöbetler eskilerin "grand mal" dediği büyük nöbetlerdir. Fokal başlangıçlı olup bilateral tonik klonik hale gelen bu nöbetlerin klinik olarak jeneralize ya da fokal başlangıçlı tonik-klonik nöbet olduğunun ayrımının yapılması zor olabilir. En sık karşılaşılan nöbetlerdir. Bu nöbetlerin öncesinde aura olabilir. Fokal motor belirtiler gözlenebilir. Asimetrik olarak başlayan ani tonik bir kas kontraksiyonu ve bununla beraber solunum kaslarının da kasılmasıyla birlikte başlangıçta epileptik bir çığlık duyulabilir. Tonik fazda hasta yere düşer ve kendisini yaralayabilir. Ayırıcı tanı ayrı bir bölümde anlatılacak ama burada yine de senkopla ayrımını yapacak olursak, senkoplarda hasta kasılarak düşmez, öncelikle gevşektir. Bazı senkoplarda düştükten sonra tonik bir kasılma ya da myokloniler gelişebilir. Ama burada tanımlandığı gibi tonik kasılma, düşme ve de kloniler epilepsi nöbetine özgüdür. Yere düştükten sonra hasta kaskatı kesilmiştir, solunum durmuştur ve buna bağlı olarak siyanoz gelişir. Dil sıklıkla yanlardan ısırılabilir. Tonik dönemi takiben klonik faz gelişir. Klonik dönemde ekstremitelerde ritmik istemsiz atmalar önce düşük amplitütlü ve hızlı sonrasında giderek amplitüdü artarken frekansı azalarak devam eder ve kloniler arasında solunum hareketleri başlar. Ancak henüz yeterli bir solunum başlamadığı için siyanoz devam etmektedir. Klonik fazda ağızdan salya gelebilir ve bu fazın sonunda sfinkter kusuru gelişebilir. Nö-

betin sonunda hasta derin bir nefes alır ve tüm vücudu gevşek olarak derin bir koma hali ile yatar. 15-30 dakika arasında süren bu postiktal dönemden sonra şuur yavaşça açılırken, hasta kendisini yorgun ve halsiz hissetmektedir, sıklıkla yaygın kas ağrılarından ve baş ağrısından şikayet eder. Ajite olabilir. Sınıflamada fokal başlayıp bilateral tonik klonik hale gelen nöbet diye tarif edilen bu nöbetlere, günlük iletişim dilinde sıklıkla "büyük nöbet" diyoruz. Bu nöbetler semiyolojik olarak jeneralize başlangıçlı tonik klonik nöbetlere benzer ancak aura varlığı, motor belirtilerin asimetrik başlangıcı, asimetrik kontraksiyonlar, asimetrik sonlanım ve eşlik ederse todd paralizisi varlığı gibi klinik bulgular iki nöbet tipini ayırt etmeye yardımcıdır. Ayrıca EEG bulguları, radyolojik bulgular vb. her türlü veri de bu ayrımı yapmak için kullanılır. [6]

Tablo 3. Fokal başlangıçlı epilepsi nöbetlerinin detaylı sınıflaması

Fokal Başlangıçlı nöbet	
Farkındalık korunmuş	Farkındalık etkilenmiş
Motor başlangıç Otomatizmalar Atonik Klonik Epileptik spazmlar Hiperkinetik Myoklonik Tonik	
Motor başlangıçlı olmayan Otonom Harekette donma Kognitif Emosyonel Duyusal	
Fokal başlayıp bilateral tonik klonik hale gelen nöbet	

Tablo 4. ILAE- 2017 epilepsi nöbet sınıflamasına göre jeneralize başlangıçlı epilepsi nöbetlerinin sınıflaması

Jeneralize başlangıçlı nöbetler:
Jeneralize başlangıçlı nöbetler
Motor belirtili nöbetler Tonik-klonik Klonik Tonik Myoklonik Myoklonik tonik klonik Myoklonik Atonik Atonik Epileptik spazmlar
Motor belirtili olmayan (absans) Tipik Absans Atipik absans Myoklonik absans Göz kapağı myoklonili absans

2. eneralize başlangıçlı nöbetler

Bu nöbetler bilateral olarak dağılmış nöral ağların bir noktasından başlayıp hızla tamamına yayılan nöbetlere denir.4 Bu nöbetlerde kortiko-subkortikal tabakalar etkilenir ancak tüm korteksi ve tüm ağları eşit bir şekilde etkilemek zorunda değildir.[4] Eskiden sekonder jeneralize olarak tanımlanan nöbetler artık fokal başlayıp bilateral tonik klonik halene gelen nöbet olarak tanımlanmaktadır. Jeneralize tonik klonik nöbet terimi sadece jeneralize başlangıçlılar için kullanılacaktır. Bu nöbetler de motor belirtili olanlar ve olmayanlar olarak iki ana gruba ayrılırlar (tablo 4).

2.A Motor belirtili jeneralize başlangıçlı nöbetler

Tonik-klonik nöbetler en sık karşılaşılan jeneralize başlangıçlı nöbetlerdir. Bu nöbetlerin öncesinde aura olmaz. Bu nöbetler yukarıda anlatılan bilateral tonik klonik nöbetlerle benzerdir. Ancak aura varlığı, motor belirtilerin asimetrik başlangıcı, asimetrik kontraksiyonlar, eşlik ederse todd paralizisi varlığı gibi klinik bulgular iki nöbet tipini ayırt etmeye yardımcıdır. Ayrıca EEG bulguları, radyolojik bulgular vb. her türlü veri de bu ayrımı yapmak için kullanılır.[6]

Klonik nöbetler yaygın, hızlı ritmik (1-2/ sn.) kas kasılmaları gevşemeleri ile şekillenen ve bilinç etkilenmesinin olabileceği ya da olmayabileceği nöbetlerdir.

Tonik nöbetler, bu nöbetler sırasında bilinç sıklıkla etkilense de korunması mümkündür. Tutulan kas gruplarına göre belirtiler izlenir. Sadece boyun ve gövdede fleksiyon şeklinde sınırlı kalabilir, gövdede fleksiyon, omuzlarda yukarı doğru elevasyon ve abduksiyon, kollarda semifleksiyon şeklinde kasılma eşlik edebilir. Bacaklar da tonik kasılma olabilir ve bu durumda bacaklarda ekstansiyon ya da üçlü fleksiyon gelişebilir.[6] Hasta ayakta ise öne ya da arkaya düşer ve bu düşmeler oldukça travmatik olabilmektedir. Tonik nöbetler bazen çok silik olarak ortaya çıkarlar ve ancak video EEG monitorizasyonunda yakalanabilir ve tanınabilirler. Bu nöbetlerde ani olarak gözlerde yukarı dönme ve eşlik eden hipopne/apne olabilir. Boyunda fleksiyon gibi silik motor belirtiler eşlik edebilir .[11] Tonik nöbetlere eşlik eden EEG oldukça özgündür, anterior elektrotlarda belirgin yaygın 10-20 Hz frekanslı hızlı ritmler olarak ortaya çıkar.

Myoklonik nöbetler, bu nöbetler ani, kısa süreli, şok benzeri kas kontraksiyonlarıdır. Myokloniler sıklıkla iki taraflıdır ancak, eş zamanlı ve senkron olmayabilir. Bu nöbetler sıklıkla sabah uyanmayı izleyerek ortaya çıkarlar. Myoklonik sıçramalar en sıklıkla üst ekstremitede gerçekleşir ve şiddetli olduğunda hasta elindeki eşyayı istemsizce fırlatabilir, bacaklarda olduğunda ise aniden yere düşebilir. Bu nöbetler sırasında hastanın bilinci açıktır ve bu nedenle anamnez alırken bu nöbetleri hastadan sorgulamalıyız. [6]

Atonik nöbetler kas tonusunun ani kaybı ile şekillenir. Alt ekstremitede olan myoklonik nöbetlerden anamnez ile ayrımı zor olabilir. Hastalarda aniden düşmeler gerçekleşir. Nöbet sırasında EEG'de jeneralize çoklu diken/diken yavaş dalga aktiviteleri izlenir. 6tanı için video EEG monitörizasyon gerekebilir.

Epileptik spazmlar infantil spazmlar (West sendromu) olarak bilinen sendromun nöbet tipi olarak tarif edilmişlerdir. Ancak bu sendrom dışında da izlenebilir, jeneralize başlangıçlı olabileceği gibi fokal başlangıçlı da olabilecekleri kabul edilmektedir. [12]

2.B Motor belirtili olmayan jeneralize başlangıçlı nöbetler

Absans nöbetleri aniden başlayıp, aniden sonlanan ve sıklıkla yaklaşık 10 sn süren (1-45sn) bu nöbetlerde, hasta devam etmekte olan aktivitelerini keser ve gözler açık ve boş bakışlarla hareketsiz kaldıktan sonra hiçbir postiktal belirti olmaksızın bıraktığı yerden aktivitesine devam eder. Nöbet sırasında hasta konuşulanlara cevap vermez. Hafif otomatizmalar eşlik edebilir, göz kapaklarında ritmik atımlar gözlenebilir. Absans tipi nöbetlerde hiperventilasyon EEG bulgularının ortaya çıkmasını kolaylaştırır. EEG'de tipik

olarak 3 Hz jeneralize diken yavaş dalga paroksizmleri izlenir. [6]

Atipik absans nöbetleri: Bu nöbetler sıklıkla mental retardasyonu olan hastalarda ortaya çıkar. Hastalarda ilave nöbet tipleri de gözlenebilir. Atipik absanslar kolay fark edilemeyebilir. Bu absansların başlangıcı ve sonlanımı tipik absanslar gibi ani olmayabilir ve daha sinsice gelişebilir ve zaten mental retarde olan hastada nöbetler her zaman fark edilmeyebilir. Süreleri 5-10 sn. olabilir fakat absans statusları sıktır. EEG özelliği ile ayırt edilebilirler. Bu hastaların EEG'sinde izlenen jeneralize diken yavaş dalga paroksizmleri tipik absanslara göre daha düzensizdir, başlangıç ve sonlanımı daha belirsiz olabilir ve en önemlisi diken dalgaların frekansı 2.5Hz.'in altındadır. [6, 11]

Myoklonik absans nöbetleri bilinç az veya çok etkilenmiştir. Tipik absans nöbetleri gibi ani başlayıp ani sonlanır. Ancak en önemli özellik aksiyel hipertonidir. Hasta öne doğru eğilir, omuz ve kolları havaya kalkar. Nöbet süresi 10-60sn. olabilir. [13]

Göz kapağı myoklonili absans nöbetleri sırasında göz kapaklarında hızlı ritmik myokloniler izlenir. Göz küreleri yukarı doğru deviye olur. Absans eşlik edebilir. Bu nöbetler fotosensitiftir ve sıklıkla göz kapama nöbetleri tetikler. EEG kaydı sırasında da göz açma-kapama manevrasında göz kapamayı izleyerek jeneralize diken yavaş dalga paroksizmleri gözlenebilir ve göz kapağı myoklonileri eşlik eder.[6]

Bu bölümde sık görülen ve 2017 epilepsi nöbet sınıflamasında yer alan nöbet tiplerini tarif ettik.

Olgu 1. 28 yaşında kadın hasta,

Lise yıllarından beri bazen ayda bir bazen senede birkaç kez ortaya çıkan "deja vu" benzeri hisler yaşadığını bildirmektedir. Son olarak benzer bir his yaşamış ama sonrasını hatırlamıyor. Görenler, bir dakika süreyle yere düşmeksizin başının sola döndüğünü, sol kolunun kasıldığını tarif ettiler. Kendisine tamamen gelmesi 5 dakikayı bulmuş. Acile götürüldüğünde hasta tekrar benzer belirtileri yaşadıktan sonra tüm vücudunun kasıldığı, arkasından çırpınmaların geliştiği 1-2 dakikalık bir atak daha geçirmiş. Dil ısırması olmuş, idrar kaçırmış.

Acilde yapılan ilk değerlendirmelerde tetikleyecek herhangi bir bulgu saptanmamış.

Tartışma

Bu hastada tanı nedir? Herhangi bir tetikleyici olmaksızın ortaya çıkan bilinç kaybının eşlik ettiği kısa süreli ataklar varlığında epilepsi nöbetleri akla gelir. Akut semptomatik epilepsi nöbeti lehine bir bulgu yok. İlk epilepsi nöbeti olarak değerlendirilebilir ancak ilk nöbet diyemeyiz çünkü "deja vu" hisleri yıllardır varmış ve bu ataklar da aynı belirtiyle başlamış. Bu hasta epilepsi hastasıdır.

Epilepsi nöbetlerinin sınıflaması nedir? Farkındalığın korunduğu fokal duysal nöbetler, farkındalığın etkilendiği motor belirtili fokal nöbet, fokal başlayıp bilateral tonik klonik hale gelen nöbetler tarif edilmektedir.

Epilepsi hastalığının sınıflaması nedir? Üç nöbet tarif edildi ancak hepsi aynı epileptojen alandan kaynağını alan nöbetler ancak giderek yayılmış. Sonuçta bu hastada fokal bir epilepsi hastalığı mevcuttur. Ancak sendromik bir tanısı yoktur.

Etyoloji nedir? Fokal epilepside yapısal bir etyoloji olup olmadığını anlamak için kraniyal MR incelemesi yapıldığında hastada sağ temporal lobda fokal kortikal displazi ile uyumlu olabilecek sinyal değişiklikleri izlendi. Böylece etyoloji de tanımlanmış oldu.

Komorbiditeler var mı? Hastada ayrıca depresif belirtiler de mevcuttu, psikiyatri bölümü ile yapılan konsültasyonda majör depresyon tanısı da komorbid durum olarak eklendi.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazar çıkar çatışması bildirmemişti

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Declaration of Interests: The author declares that there are no competing interests.

Kaynaklar

1. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. From the Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1981; 22: 489- 501. **[Crossref]**
2. Aktekin B, Epileptik nöbetlerin ve epileptik sendromların sınıflandırılmasında güncel yaklaşımlar. Bora İH, Yeni SN, Gürses C,ed. *Epilepsi.* 2. baskı. İstanbul:Nobel Tıp Kitabevi; 2018. 237-248.
3. Wirrel E, Tinuper P, Perucca E, Moshé SL. Introduction to epilepsy syndrome papers. *Epilepsia*, 2022;63(6): 1330-1332. **[Crossref]**
4. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French JF, Guilhoto LG, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, 2017; 58(4):512-521 **[Crossref]**
5. Zuberi S. Classification, epidemiology, prognosis.In: *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. Bureau M, Genton P, Dravet C, Delagdo-Escueta AV, Guerrini R, Tassinari CA, Thomas P, Wolf P, eds.6th ed. Montrouge: John Libbey, 2019: 1-6.
6. Aktekin B. Epileptik nöbetler. Bora İH, Yeni SN, Gürses C,ed. *Epilepsi.* 2. baskı. İstanbul:Nobel Tıp Kitabevi; 2018: 249-283.
7. Blume WT, Lüders HO, Mizrahi E, Tassinari C,Boas WVE, Engel J. Glossary of descripitive terminology for ictal semiology: report of ILAE task force on classification and terminology. *Epilepsia*, 42(9): 1212-1218. **[Crossref]**
8. Beniczky S, Tatum WO, Blumenfeld H, Stefan H, Mani J, Maillard L et al. Seizure semiology: ILAE glossary of terms and their significance. *Epileptic disorders*, 2022;24(3): 447-95. **[Crossref]**
9. Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017; 58(4): 522- 530. **[Crossref]**
10. Perven G, So N. Epileptic auras: phenomenology and neurophysiology. Epileptic disoreders, 2015;17(4): 349-362. **[Crossref]**
11. Crespel A, Gélisse P, Macorig G, Nikanorova M, Ferlazzo E, Genton P. Lennox Gastaut syndrome. In: *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. Bureau M, Genton P, Dravet C, Delagdo-Escueta AV, Guerrini R, Tassinari CA, Thomas P, Wolf P, eds.6th ed. Montrouge: John Libbey, 2019: 1-6.
12. Fuscio L, Chiron C, Trivisano M, Vigevano F, Chugani HT. Infantile spasms. In: Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence. Bureau M, Genton P, Dravet C, Delgado-Escueta AV, Guerrini R, Tassinari CA, Thomas P, Wolf P, eds.6th ed. Montrouge: John Libbey, 2019: 103-115.
13. Genton P, Bureau M. Epilepsy with myoclonic absences *CNS Drugs,* 2006;20(11):911-916. **[Crossref]**

BÖLÜM 2.3
EPİLEPSİDE OLGULARLA AYIRICI TANI

Şakir DELİL

DOI: 10.5152/5823

Epilepside Olgularla Ayırıcı Tanı

Differential Diagnosis with Cases in Epilepsy

BÖLÜM HAKKINDA

Epilepsi tanısında en önemli nokta iyi alınmış bir öykü ve klinik gözlemdir. Epilepsi şüphesi ile başvuran bir hastanın ilk değerlendirmesinde ayırıcı tanının dikkatli yapılması gerekmektedir. Epilepsi tanısının yanlış konulması ve hastada gereksiz nöbet önleyici ilaç kullanılması, hasta ve ailesi açısından fiziksel, psikolojik ve maddi kayıplara yol açabilmektedir. Nöbet benzeri tabloyu epileptik nöbetten ayırmak genellikle uygun öykü ve atak sırasındaki video-EEG kayıtlarının incelenmesine dayanır. Diğer araştırmalar nadiren bu olayların teşhisine yardımcı olur. Epileptik olmayan paroksismal olaylar genellikle ani, kısa süreli klinik bozukluklardır ve çoğundan önce tetikleyici bir neden gelir.

Bu bölümde klinik pratikte en sık epileptik nöbetlerle karıştırılan klinik durumlar ve gerçekte epilepsi olmayan ancak yanlışlıkla epilepsi tanısı konulan psikojenik epileptik olmayan nöbet (PNES), kalp iletim bozukluğu ve hareket bozukluğundan oluşan 3 olgu örneği anlatılmaktadır. Yıllardır antiepileptik ilaçlarla tedavi edilmeye çalışılan hastaya verilecek. Daha sonra sıklıkla epilepsi ile karıştırılan durumlar ayrıntılı olarak anlatılacaktır.

Anahtar kelimeler: Epilepsi, non-epileptik olaylar, video-EEG izleme

ABOUT the CHAPTER

The most important point in the diagnosis of epilepsy is a well-taken history and clinical observation. Differential diagnosis should be made carefully in the initial evaluation of a patient presenting with suspicion of epilepsy. Incorrect diagnosis of epilepsy and unnecessary use of anti-seizure medication in the patient can potentially lead to physical, psychological and financial losses for the patient and the family. Distinguishing a seizure-like picture from an epileptic seizure is usually based on an appropriate history and examination of video-EEG recordings during the attack. Other investigations rarely help diagnose these events. Non-epileptic paroxysmal events are usually sudden, short-term clinical disorders, and most of them are preceded by a triggering cause.

In this section, the clinical conditions that are most frequently confused with epileptic seizures in clinical practice and 3 case examples of psychogenic non-epileptic seizure (PNES), cardiac conduction defect and movement disorder, which are not actually epilepsy but have been misdiagnosed as epilepsy and tried to be treated with anti-epileptic drugs for years, will be given. Then, conditions that are frequently confused with epilepsy will be explained in detail.

Keywords: Epilepsy, non-epileptic paroxysmal events, video-EEG monitoring

Epileptik Olmayan Paroksizmal Olaylar

Epilepsi tanısının odak noktasında iyi alınmış bir öykü ve klinik gözlem vardır. Epilepsi şüphesi ile gelen hastada ilk değerlendirmede ayırıcı tanı iyi yapılmalıdır. Yanlış epilepsi tanısı, hastada gereksiz yere nöbet önleyici ilaç kullanımı, potansiyel olarak hastada ve ailede fiziksel, psikolojik ve finansal kayıplara yol açabilir. Nöbete benzer bir tablonun, epilepsi nöbetinden ayırt edilmesi, genellikle uygun bir öyküye ve atak sırasında video-EEG kayıtlarının incelenmesine dayanır. Başka araştırmalar nadiren bu olayların teşhisine yardımcı olur. Epileptik olmayan paroksizmal olaylar, genellikle ani ortaya çıkan, kısa süreli klinik bozukluklar olup, çoğunda öncesinde tetikleyen bir neden vardır.

Nonepileptik nöbetlere fizyolojik veya psikiyatrik rahatsızlıklar neden olabilir. Gerçek epilepsi nöbetinden farklı olarak; epileptik olmayan nöbetler beyindeki anormal elektrik deşarjlarının sonucu değildir. Psikiyatrik nedenlere bağlı epileptik olmayan nöbetler "psiko-

CC BY 4.0: Telif hakkı yazarlardadır. Bu kitabın içeriği Creative Commons Atıf 4.0 Uluslararası lisans altında lisanslanmıştır.

Şakir Delil

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
E-posta: sakir.delil@iuc.edu.tr

Bu bölümü alıntıla / Cite this chapter as:
Delil, Ş. Epilepside olgularla ayırıcı tanı. Siva A, Kızıltan M, Yeni SN, Karaali Savrun F, ed. *Nöroloji Ders Kitabı II: Sinir Sistemi Hastalıkları ve Tedavi* içinde. İstanbul: İÜC Üniversite Yayınevi; 2024: 77-84. Cilt II.

jen non epileptik nöbetler" (PNEN) olarak adlandırılır ve "dirençli epilepsi" tanısı ile epilepsi kliniklerine refere edilen vakaların %20 -30'unu oluşturur. [1,2] Epilepsi nöbeti ile ayırıcı tanıya giren diğer paroksizmal olaylar: Senkop, ortostatik hipotansiyon, yapısal kardiyak nedenler, disritmiler, hipoglisemi gibi metabolik bozukluklar, parasomniler, bazı hareket bozuklukları ve geçici iskemik atak gibi diğer nörolojik hastalıklardır.[1,2,3] (Tablo 1). Bazen yetişkinlerde ve özellikle küçük yaştaki çocuklarda psikojen nöbetten ziyade nöbetlerle karıştırılabilecek fizyolojik epileptik olmayan olayları (reflü, gece terörü, gaz sancısı, soluk tutma nöbetleri vs) da unutmamak gerekir. [1,2]

Tablo 1. NON EPİLEPTİK NÖBETLERİN SINIFLANDIRILMASI[a]

PSİKOJENİK	FİZYOLOJİK
Fiziksel semptomların yanlış yorumlanması	Kardiyak aritmiler
Anksiyete	Komplike migren
Posttravmatik stres bozukluğu	Otonom bozukluk, hipotansiyon
Konversiyon bozukluğu	İlaç ve toksine maruziyet
Disosiyatif bozukluklar	Hipoglisemi
Hipokondriyazis	Hareket bozuklukları
Psikozlar	Panik atak *
Somatizasyon bozuklukları	Uyku bozuklukları
Kognitif olarak yetersiz hastalarda güçlü davranış kalıpları	Senkop
Akut stress yanıtı	Geçici iskemik ataklar
	Vestibüler semptomlar

* Panik atak her ne kadar psikiyatrik bir hastalık gibi tarif edilse de semptomları fizyolojik hissedilir. Hatta tüm fizyolojik semptomları ayrı bir hastalık belirtisi gibidir.
[a]Alsaadi TM, Marquez AV. Psychogenic nonepileptic seizures. Am Fam Physician. 2005 Sep 1;72(5): 849-56 kaynağından uyarlanmıştır.[3]

Klinik gözlem, non epileptik nöbetleri epileptik nöbetlerden ayırt etmenin temelini oluşturur. Video-EEG monitörizasyon (VEM) altında atağın izlenmesi tanı için altın standarttır. Ancak epilepsi uzmanlarına ve kapsamlı epilepsi izleme merkezlerine erişim birçok hasta için sınırlı olup; bu da tanıda gecikmelere neden olmaktadır. Kaldı ki, doğru tanı konulsa bile, psikiyatriye bakan tedavi yönü gecikir veya etkisiz kalırsa bu tür hastaların büyük bir kısmında ataklar ve bunun sonucu olarak da maluliyetler devam etmektedir.

Bu bölümde klinik pratikte epilepsi nöbetleri ile en sık karıştırılan klinik tablolar ve gerçekte epilepsi olmayan, yıllarca yanlışlıkla epilepsi tanısı ile anti epileptik ilaçlarla tedavi edilmeye çalışılan non epileptik psikojen nöbet (PNEN), kardiyak ritm bozukluğu ve hareket bozukluğuna dair 3 olgu örneği verilecektir. Ardından epilepsi ile sık karıştırılan tablolar ayrıntısı ile anlatılacaktır.

Olgu 1:

On sekiz yaşında kadın hasta. Dört yıldır devam eden, ortalama yılda 1-2 kez tekrarlayan bilinç kaybının eşlik ettiği, sağ yüz yarısı, çenede , kol ve bacakta olan 20-30 dakika süren kasılma atakları tarif ediliyordu. Ataklar sırasında bazen dil ısırma eşlik ediyor, idrar kaçırma olmuyormuş. İki kez status epileptikus tanısı ile yoğun bakım ünitesine yatış olmuş. Yoğun bakımda üç gün entübe edilerek status epileptikus tedavisi uygulanmış. Halen tedavide Levetirasetam 2000 mg/gün kullanmakta idi.

Hastanın son atağına acilde tanık olundu: Yaklaşık 20 dakika süren bu atak sırasında; gözler kapalı, başında sağa sola ritmik hareketleri, ağız açık şekilde çenede, sağ kol ve sol bacakta klonik hareketler gözlenmekte idi. Bu hareketlerin dakikalarca sterotipik olarak devam etmesi ve ekstremite klonilerinin asimetrik oluşu, tonik aktivitenin hiç gözlenmemesi, gözlerin atak boyunca kapalı olması epilepsi nöbeti semiyolojisi için atipikti.

Hastanın yakınlarından alınan öyküsünde psikojen travma bildirilmesi, beyin görüntülemesi ve EEG tetkiklerinin normal olması PNEN düşündürdü. Psikiyatri ile konsülte edilerek anti nöbet ilacının azaltılarak kesilmesi planlandı. İlacın azaltılma ve kesilme dönemlerinde nöbet sıklığı aynı olsa da süresi azalmıştı. Psikiyatrik tedaviye devam etmesi önerildi.

Psikojen Non Epileptik Nöbetler (PNEN)

"Histerik nöbet", "konversiyon nöbeti", "psikojen nöbet" veya "psödonöbet"olarak da adlandırılan PNEN, görünümü epilepsi nöbetine benzeyen, ancak organik nedeni olmayan ve epilepsiyi tanımlayan iktal ve interiktal EEG değişikliklerinin (diken, keskin, yavaş dalga aktiviteleri) eşlik etmediği istemsiz duyu, hareket veya davranış epizodlarıdır.[4,5]

PNEN çoğunlukla özürlülük sebebidir, genellikle psikiyatrik bozukluklarla birliktedir ve yaşam kalitesini düşürür. Genç ve orta yaşta epilepsi ile ayırıcı tanıda en sık karşılaşılan nedendir.6

Epilepsi ön tanısı ile acil birimlerdeki başvuruların %10'a yakınında ve epilepsi merkezlerine dirençli epilepsi nedeni ile gönderilen hastaların %20-40'ında PNEN tanısı konmuştur. İnsidansı: 4,9-6,17/100.000, prevalansı: 2-33/100.000 dir. [2,7,8,9,10]

Epilepsi merkezlerine dirençli epilepsi nedeni ile gönderilen hastalar arasında en sık non-epileptik neden , %90 ile PNEN olup ortalama 7-10 yıllık bir tanı gecikmesi bildirilmiştir.[2,11]

Klinik Özellikler

Emosyonel ve çevresel nedenler ön plandadır. PNEN en sık 15-35 yaşları arasında görülmekle birlikte daha küçük çocuklarda ve daha yaşlı bireylerde de olabilir.[1,3] Olguların 2/3'si kadındır. [1,12,13]

PNEN ile en çok karışan epilepsi nöbet tipleri frontal nöbetlerdir. Özellikle derin frontal yapıdaki epileptojenik odağın saçlı deri EEG'sine yansıyamaması, nöbet semiyolojisinin hiper motor olması PNEN ile, sıklıkla uykuda olması ise parasomni ile karıştırılma olasılığını arttırmaktadır. Özellikle meziyal frontal lob nöbetlerinin histerik davranışlarla karışabilecek bağırma, gülme, küfretme, alkışlama, genital manüplasyon, pelvik itme, pedal çevirme, koşma, tekmeleme gibi semptomlarının da olduğunu unutmamak gerekir. [14,15,16]

Epilepsi/PNEN ayırıcı tanısında bazı hastaların uyku EEG, iktal EEG, MR ve PET gibi tetkikleri normal olabilir. Ancak epilepsi merkezlerinde özellikle deneyimli nöroradyolog, nöroşirürjiyen ve fonksiyonel-metabolik görüntüleme (PET, SPECT) gibi alanlarda dikkatli uzmanların ortak kararları ile bazen lezyonlar saptanabilmektedir. Bazen gerçek epilepsi hastasında video-EEG monitöri-

zasyon, MR, PET, iktal SPECT normal olsa da semiyoloji o kadar tipiktir ki, bu hastalarda PNEN demeden önce tanı ve tedavi için invaziv (beyin dokusuna yerleştirilen derinlik elektrotlarıyla) girişimlerle iktal aktivite saptanabilen olgular bildirilmiştir.[7]

Epilepsi ile PNEN arasındaki önemli farklar her zaman geçerli bir kural olmamakla birlikte tablo 2'de liste halinde verilmiştir.[17]

Tablo 2. EPİLEPSİ İLE PSİKOJEN NÖBETLERİN ARASINDAKİ FARKLAR

	EPİLEPSİ	PNEN
Aura	Sık	Seyrek
Çatışma ortamı	Çok seyrek	Sık
Nöbet süresi	Sıklıkla 2-3 dakikadan kısa	Daha uzun, bazen saatler sürebilir
Sekonder kazanç	Beklenmez	Olabilir
Uykuda	Olabilir	Olmaz
İktus (nöbet)	Epileptik semiyolojiye uyar, jeneralize tonik klonik, senkron	Başın sağa sola düzensiz hareketleri, pelvik hareketler, irregüler, atipik
Ağrılı uyarana yanıt	Yok	Genellikle var
Göz kapağı açmaya direnç	Yok	Genellikle var
Atak sonunda ağlama	Genelde yok	Olabilir
EEG (uyanıklık, uyku)	Sıklıkla patolojik	Hemen her zaman normal
Telkin veya hiperventilasyon ile atak	Gözlenmez (absans ve ışığa duyarlı epilepsiler hariç)	Sıklıkla gözlenir
Yaralanma	Dil ısırma, omuz çıkığı olabilir	Genellikle olmaz veya hafif
Miksiyon	Olabilir	Genellikle olmaz
Özgeçmişinde psikiyatrik öykü	Özellik yok	Çok sık
Cinsiyet	Erkek ve kadın oranları benzer	Kadınlarda 3 kat fazla

PNEN'DE Psikopatoloji

Hastaların çoğu emosyonel belirtilerini yanlış bir biçimde fiziksel bir bozukluğa bağlama eğilimindedir. Bu kişilerin duygularını tanımalarında bir defisit vardır (aleksitimi). PNEN, epilepsi ve sağlıklı 3 grupta aleksitiminin karşılaştırıldığı bir çalışmada PNENde aleksitimi prevalansı (%30-90) sağlıklı popülasyondakinden (%5-14) daha yüksekti, ancak epilepsili hastalardan (%26-76) önemli ölçüde farklı değildi. PNEN'li hastalarda aleksitimi prevalansı epilepsili hastalardakine benzer olup; her ikisinin de sağlıklı popülasyondakinden anlamlı derecede yüksek bulunmuş.[18] Bu bulgu, bu hastalar arasında paylaşılan psikiyatrik ve psikososyal faktörlere işaret ettiği için, tedavide duygusal farkındalığı artırmaya yönelik yaklaşımlar, yaşam kalitesini iyileştirmede önemli olabilir. PNEN ve epilepsili hastaların karşılaştırıldığı çalışmalar ve bir meta-analizde PNEN'li hastalarda travma sonrası stres bozukluğu (TSSB), çocukluk çağı ihmali/istismarı ve cinsel travmanın anlamlı olarak daha fazla olduğu bulunmuştur.[19,20] Amerika'da gaziler üzerine yapılmış çok merkezli bir çalışmada, TSSB'nun epilepsili hastalara göre PNEN'lilerde anlamlı olarak daha fazla olduğu bildirilmiştir (%23'e karşı %64).21 PNEN'de sık karşılaşılan diğer psikiyatrik komorbidite durumları tablo 3'te özet olarak verilmiştir. Sonuç olarak, bu kadar psikiyatrik komorbidite fazlalığı PNEN'li hastalarda psikiyatrik tedavinin çok önemli olduğunu ve bu alanda özel olarak çalışan bir ekibe ihtiyaş duyulduğunu göstermektedir.

Tablo 3. PNEN'DE KOMORBİD PSİKİYATRİK HASTALIKLAR

Depresyon
Anksiyete
Kişilik bozuklukları
Posttravmatik stres bozukluğu
Dissosiyatif hastalık
Aleksitimi
Somatoform bozukluk

EEG

Düşük sensitivitesi nedeni ile rutin EEG, PNEN tanısını koymak için çok yardımcı değildir. Ancak dirençli nöbeti olan bir hastada tekrarlayan EEG'lerin devamlı normal olması "epilepsi" tanısı için kuşku uyandırmalıdır. Böyle hastalarda Video-EEG'de non-epileptik nöbetin elektroklinik ortamda izlenmesi PNEN tanısı için altın standarttır. [2,22] Ayrıca İnteriktal epileptiform deşarjların varlığı PNEN'i dışlamaz, çünkü epileptik ve non-epileptik ataklar aynı hastada birlikte bulunabilir ve nöbetlerin bir kısmının epilepsi nöbeti; bir kısmının da PNEN olduğunu düşündürür. Diğer yandan EEG'deki her anomali mutlaka epilepsi ile ilişkilendirilmemelidir. Yapılan bir çalışmada PNEN ve epilepsinin birlikte olduğu hastaların %80'ine karşı sadece PNEN olan hastaların %16'sında interiktal EEG anormallikleri kaydedilmiştir. [17] Her yaşta, EEG'nin abartılı ve yanlış yorumlanması, epilepsinin yanlış teşhisinde önemli bir rol oynar. 2 Öte yandan bazı fokal nöbetlerde patolojik serebral aktivitenin saçlı deriye ulaşamadığı (meziyal frontal, insüler bölge gibi derin yapılar) durumlarda, bazen de hiper motor nöbetin çok hızlı başlayıp jeneralize olması sonucunda EEG'de iktal başlangıç görülmeyebilir. Bazı motor fenomenlerin belirli özellikleri güçlü bir şekilde PNEN'i düşündürür. Böylesi durumlar da gösterir ki nöbet semiyolojisi iktal EEG kadar önemlidir, hatta bazen EEG'den de fazla bilgiler verebilir.[23] Gerçekte epilepsi tanısı olan hastada, eldeki tetkiklerle örneğin kraniyal MR'da yapısal olan bir lezyonun görüntülenememiş olması, EEG ve iktal EEG'nin normal olması da atakların devam etmesi anlamına gelecektir. Örneğin tanımlanabilir bir elektrografik iktal patern göstermeyen bir meziyal frontal bölge displazisi atlanabilir. Böylesi durumlarda PNEN tanısında ısrarcı olmadan hastayı bir epilepsi merkezine refere etmek akıllıca olacaktır.

Tanı-Tedavi Süreci

PNEN'de nöbetlerin kronikleşmesini önlemek, hastayı gereksiz ilaç yan etkilerinden korumak ve gereksiz tetkiklerle hasta/hasta yakını ve sağlık kurumun maddi açıdan zarara uğramasını önlemek için erken tanı önemlidir.

Tanıda en önemli noktalardan biri klinik gözlemdir. PNEN'de kabaca 4 farklı davranış paterni görülmektedir.

1. Sürekli veya tekrarlayıcı tek veya iki taraflı kas kontraksiyonları
2. Hareketsizlik veya tonus kaybı
3. Gözlemlenebilir bir davranış değişikliği olmadan cevapsızlık hali
4. Görünürde amaçlı, yarı-amaçlı veya otomatik, yarı-otomatik davranışlar.

Tanıda yanılgıları önlemek için hastaya yeteri kadar zaman ayırmak önemlidir. Bazen tanıyı koymak aciliyet gerektirebilir. Bu gibi durumlarda psikojen atağı tetiklemek için EEG çekimi sırasında hiperventilasyon veya ışık uyarımı sırasında sözel telkin ya da salin enjeksiyonu uygulanabilmektedir.[24] Hiperventilasyonla tetiklenen absans epilepsi ve stimulusa duyarlı bazı epilepsi türleri dışında, epileptik bir olayın indüklenmesi pek beklenmez. Telkin, PNEN'i destekleyen en güçlü kanıttır.[24,25,26] Hastanın indüklenen nöbetinin, spontan olarak ortaya çıkan nöbetine benzer olup olmadığı sorgulanmalıdır. Telkin düşük maliyetle, uzun süreli EEG kullanım ihtiyacını ortadan kaldırır; fakat burada da etik sorunlar karşımıza çıkar. Bu teknikleri kullanırken hastanın güvenini kaybetmemeye özen gösterilmelidir.

PNEN'de hedef hastanın tanıyı kabul etmesi ve gecikmeden tedavinin başlatılması olmalıdır. Nöroloji dışındaki branşlarda tanısı sıklıkla gözden kaçar veya gecikir. [27] Özellikle Video EEG yardımıyla nöroloji pratiğinde bu hastalara tanı koymak genellikle zor değildir. Ancak hastalara bu tanıyı kabul ettirmek o kadar da kolay olmamaktadır. İş bulma güçlükleri, stigmatizasyon, performans kaybı, kişiler arası ilişki bozukluğu, sosyal uyumsuzluk ve medikal sorunlar ile baş etmek PNEN'li hastalar için en büyük problemlerdir. Klinisyen için bir handikap da epilepsi ve PNEN'in aynı hastada birlikte görülmesidir. Aynı hastada gerçek epilepsi nöbetleri ve psödonöbetlerin birlikte olma insidansı %5-50 arasında değiştiği bildirilmiştir.[27-28]

Genellikle PNEN'li hastalar tanı konulduğunda kendilerini psikiyatri ve nöroloji arasında sıkışmış bulurlar. PNEN tanısı konulduğunda tedaviye başlamanın ilk adımı tanının hastalara ve ailelere iletilmesidir, bu aşamada hastaların tepkileri inkar ve öfke içerebilir. Diğer bir sorun ise video-EEG ile PNEN tanısının konmuş olmasına rağmen; bazı psikiyatristler PNEN tanısına kuşku ile yaklaşabilir, bu yüzden burada nöroloğun rolü sona ermemelidir.[28]

Tedavide en büyük başarı, hasta ve yakınlarının tanıyı kabul etmesine bağlıdır. Tanı ve tedavi aşamasında hasta yakınları bilinçlendirilmelidir. Multidisipliner yaklaşım önemlidir. PNEN tedavisi bazen dirençli epilepsi tedavisi kadar zor olabilir. Hastada nörolog, psikiyatr ve psikolog üçgeninde, varsa antiepileptik ilaçlar yavaşça kesilerek altta yatan psikiyatrik tabloya göre, hasta özelinde uygun tedaviye geçilmelidir. Çoğu hasta, antidepresan ve anksiyolitik tedaviye ilaveten bilişsel davranış terapisinden oldukça fayda görmekte ve atak sıklığında belirgin azalma olduğunu bildirmektedir.[29,30]

Prognoz

PNEN'li hastalarda yapılan çalışma ve takipler, birden fazla psikopatojenik mekanizmanın çalıştığını göstermektedir. Fiziksel, cinsel, duygusal istismar, kişilik bozukluğu, tekrarlayan majör depresyon atakları, dissosiyatif ve somatoform bozuklukların yanı sıra; herhangi bir stres etkeninin veya psikososyal sorunların inkarı, PNEN'de nüksün öngörücüsü olabilir. Erken tanı, genç yaş, iyi eğitim düzeyi olması; psikiyatrik komorbiditelerin olmaması, prognoz için iyi belirteçlerdir.[31]

Tanı konur konmaz nöroloğun hızlıca devreden çıkması da nüks olasılığını arttırır. Çünkü tanıyı nörolog koyduğu için hastada doktoruna karşı güven duygusu vardır.[31]

Olgu 2:

Yirmi yaşında erkek hasta. Bayılma, kasılma şikayetleri nedeni ile "dirençli epilepsi" tanısıyla merkezimize gönderilmişti. Hikayesinde: Yaşamının ilk 5 yılında kısa süren bayılma, kasılmalar tarif ediliyordu. Bu ataklar, birkaç yıl ara verip 14 yaşında tekrar başlamıştı.

Özgeçmişinde uzamış travay öyküsü alındı. Nöbeti, yaklaşık 1 dakika süren gözlerde kayma, terleme şeklinde tarif ediliyordu. Nöbetler uykuda da seyrek olarak ortaya çıkıyormuş. Nöbet sırasında ayakta ise ciddi yaralanma ve idrar kaçırma oluyormuş. Nöbetin başlamasından kısa bir süre önce başdönmesi ve bulantı da eşlik edebiliyormuş. Başvuru sırasında üçlü nöbet önleyici ilaç tedavisi kullanıyordu. Kraniyal MR'ında sol santral bölgede lokal atrofi ve araknoid kist saptandı. EEG'de ise epileptiform aktivite olmayıp, nonspesifik değişiklikler görüldü.

Hastada, üçlü nöbet önleyici ilaca rağmen nöbetlerin devam etmesi, kraniyal MR ve rutin EEG'nin klinik tablonun ağırlığı ile orantılı olmaması nedeni ile non-epileptik bir olay düşünüldü. Hasta, video-EEG monitörizasyon (VEM) ünitesinde takibe alındı. Kaydedilen atağı: Hasta atağının geleceğini inleyerek haber verdi, yatağa uzandı. Bu sırada EKG'de asistoli izlendi (şekil 1). Hastada gözler yukarı deviye oldu, ekstremitelerde tonus azalması ve yanıtsızlık dikkati çekti. EEG'de yaygın yavaş dalgalar ortaya çıktı. Kırk saniye sonra EKG ve EEG elektrotlarında normal aktivite ile birlikte hasta uyandı. Hasta ve yakınına sorulduğunda; tüm atakların bu şekilde olduğu, eğer ayakta ise yere düşebildiği ifade edildi.

Hastaya VEM ünitesinde izlenen bu atak sonrasında "kardiyak aritmi, asistoli" ön tanısı konularak kardiyolojiye refere edildi. Kardiyak pacemaker takılan hastanın takiplerinde daha sonra sadece 2 kez olan hafif baş dönmesi atakları dışında başka bir problem olmadığı anlaşılınca kullanmakta olduğu 3 adet nöbet önleyici ilaç azaltılarak kesildi.

Epilepsi Ayırıcı Tanısında Kardiyak Bozukluklar

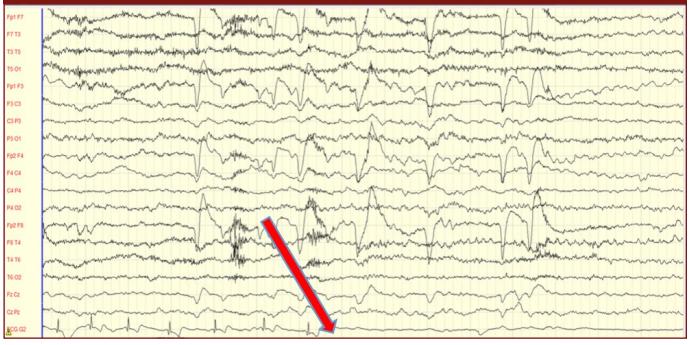
Bayılmaların önemli bir kısmı kalp kökenlidir. Hastanın kalp ritminin önemli derecede yavaşlaması veya hızlanması, tansiyon düşüklüğü sonucunda beyin dokularının az kanlanması ile oluşur. Başlangıç anidir, hasta ayakta veya yatar durumdadır ve nabız alınamaz. Bu durumun uzun sürmesi ile hastada kasılmalar ve idrar ve dışkının kaçırılması gözlenebilir. Nabzın geri gelmesi ile hastanın kısa sürede toparlandığı ve bilincin geri geldiği sıklıkla müşahede edilir.

Senkop

Yanlışlıkla epilepsi tanısı konan en yaygın ikinci durumdur. [2] Serebral hipoperfüzyonun neden olduğu ani, kısa süreli bilinç kaybıdır. Bayılma öncesi göz kararması, terleme, solukluk, bulantı ve fenalık hissi olur. Nedeni genellikle duygusal stres, uzun süre ayakta

kalma, ağrı, ıkınma, ayakta miksiyon, şiddetli öksürme, hapşırma ve tetkik için damardan kan aldırmadır. Hemen her zaman tıbbi müdahale olmadan kendiliğinden düzelir. Klinikte en sık rastlanan 3 ana neden kardiyak senkop (ileti bozukluğu), refleks(vazovagal) senkop ve ortostatik hipotansiyondur. [32] Yapısal kalp hastalığı olmayanlarda en sık senkop nedeni vasovagal senkoptur. Nüfustaki yaşam boyu prevalansının yaklaşık %40 olduğu tahmin edilmektedir ve acil servis başvurularının %1 ila %3'ünü ve ayaktan poliklinik başvurularının ise %6'sını oluşturmaktadır. [2,33] Kanada'da yapılan bir çalışmada, nörokardiyojenik senkoplu 194 hastadan 67'si (%35) yanlışlıkla epilepsi tanısı almış ve anti-epileptik ilaçlarla tedavi edilmiş ve bunların 35'inde (%52) yan etkiler bildirilmiş.[34] Epilepsi nöbeti ile senkop arasındaki klinik farklılıklar tablo 4'te özetlenmiştir.

Şekil 1. En alt satırdaki EKG elektrodunda, atak anında "asistoli" başlangıcı (kırmızı ok ucu) görülmekte. Hasta bu esnada kendini kötü hissettiğini ifade etmektedir (hastamızda, yapılan kardiyak değerlendirmelerden sonra kardiyak pacemaker takılması uygun bulunmuştur).



Yanlış teşhisin ana nedeni konvülsif senkop olaylarıdır. Bu hastaların çoğunda, klinik olarak epilepsiden ayırt edilmesi zor olabilen, serebral hipoksiye bağlı klonik veya miyokloni benzeri anormal hareketler olup birkaç saniye sürme eğilimindedir.[35] Bu durumda EEG'de azalmış serebral akışına bağlı yaygın biyoelektrik yavaşlama (delta dalgaları) izlenir ve bilinç kaybı düzelinceye kadar EEG değişiklikleri devam eder. Senkop (anoksi), uzadığında, EEG kaydı ile gösterilen nöbetlere dönüşebilir.

Ortostatik Hipotansiyon

Yatar durumdan ayağa kalkma ile 1 dakika içinde ortalama kan basıncında geçici olarak 15-25 mmHg'lık bir düşme olmaktadır ki, bu da sağlıklı kimselerde dahi geçici göz kararması ve baş dönmesine sebep olmaktadır. En önde gelen nedenler, kardiyak ilaç yan etkileri, nörodejeneratif hastalıklardır.

Yapısal Kardiyak Nedenler ve Disritmiler

Kalp kapak darlıkları, bradiaritmi, taşiaritmiler, 2.-3. derecede kardiyak blok. Tedavi edilmeyen kardiyak kökenli senkoplarda mortalite riski artar.

Metabolik

Uzamış hipoglisemi, hipokalsemi, hiponatremi gibi tablolar bilinçte de değişiklik yaparak epileptik nöbetleri taklit edebileceği gibi nöbetin kendisine de neden olabilir.

Tablo 4. EPİLEPSİ NÖBETLERİ İLE SENKOP ARASINDAKİ FARKLAR

	EPİLEPSİ	SENKOP
Öykü	Bazen aura tarif edilir	Prodrom belirtiler: Baş dönmesi, göz kararması, solukluk, çarpıntı, fenalık hissi
Başlangıç	Ani, kademeli	Ani
Tetikleyen neden	Nadir	Sık
Atak	Motor belirtiler, idrar kaçırma, dil ısırma, otomatizmalar	Genellikle ayakta, birden yere düşme
Süre	Dakikalar sürer	Saniyeler sürer
Atak sonrası	Çoğunlukla konfüzayon	Nadiren kısa süren konfüzyon olabilir (jeneralize myokloniler, gözlerde yukarı deviyasyon eşlik edebilir)
EEG	Çoğu zaman iktal aktivite vardır	İktal aktivite olmaz
İdrar inkontinansı	Olabilir	Seyrek
Dil ısırma	Sık	Nadir
Pozisyon	Farketmez	Genellikle ayakta, bazen otururken

Epilepsi Ayırıcı Tanısında Serebrovasküler Bozuklukları

Bazı serebrovasküler tablolarda da senkop ve epilepsi benzeri tablolar gözlenebilir. Burada ana neden azalmış serebral perfüzyon olsa da; semptomların oluşmasında birden fazla fizyopatolojik mekanizma vardır. Aşağıda epilepsi ile sık karıştırılan serebrovasküler klinik tablolar özetlenmiştir:

Geçici İskemik Atak

Geçici iskemik ataklar (GİA) 24 saatten kısa süren ve nörolojik defisit bırakmayan ataklardır. GİA'ların yaklaşık %25'i 5 dakikadan kısa, geri kalanı daha uzundur. [36]

GİA ile epileptik nöbet arasındaki tanısal zorluklar, GİA'ın 5 dakikadan kısa sürdüğü durumlar, konvülzif olmaması, sensoriyal belirtiler içermesi, afazi, bulanık görme gibi semptomlarla ortaya çıkmasıdır. GİA'ı düşündüren durumlar ise 5 dakikadan uzun süren atağa, posterior dolaşım bozukluğundaki dizartri, diplopi, ataksi ve vertigonun; anterior dolaşım bozukluğunda ise arter sulama alanındaki klinik bulguların eşlik etmesidir. [37]

Geçici Global Amnezi (GGA)

GGA, sıklıkla 50-70 yaş arası görülen, kafa travması olmaksızın, atak süresince anterograd, atak sonrasında retrograd amnezinin eşlik ettiği, yer-zaman-kişi oryantasyonun bozuk olduğu, dikkatin ve farkındalığın korunduğu bir ataktır. Genellikle 1-8 saat sürer ve tedavisiz düzelir. GGA'nin nüks oranı çok düşüktür. Migren, fokal iskemi, epileptik nöbet,venöz yetmezlik gibi çeşitli faktörlerin GGA sırasında hipokampal fonksiyon bozukluğuna yol açtığı düşünülmektedir. [38] GGA'li hastalarda bazen atakların başlangıcında Valsalva manevrası olduğu ileri sürülmektedir. [38,39]

Olgu 3

Onbeş yaşında erkek hasta, 1 yıldır süregelen, haftada 1-2 kez tek-

rarlayan, 15-60 dakika sürebilen kol ve bacakta istemsiz dönme, bükülme, ağız kenarında çekilme hareketleri nedeni ile başvurdu. Atakların çoğu zaman egzersiz ve yorgunluk sonrası olduğu bildirildi. Hiçbir atakta bilinç etkilenmesi yoktu. Uykuda atak tanımlanmıyordu. Yaklaşık 1 yıldır aldığı değişik nöbet önleyici ilaç kombinasyonlarından fayda görmemişti.

Özgeçmişi ve soygeçmişinde bir özellik yoktu.

Hastanın birkaç atağı evde çekilmiş video ve hastanede yapılan video-EEG sırasında kayıt altına alındı. Atak sırasında yüz, ağız çevresi, boyun ve kollarda bükülme, eğilme, kasılma şeklinde distonik/diskinetik hareketler gözlendi. Şuur etkilenmesi yoktu. Atak sırasında EEG'de patolojik bir aktivite izlenmedi.

Hastada atakların egzersizle tetiklenmesi, uykuda hiç atak gözlenmemesi, hiçbir atakta bilincin etkilenmemesi, atak sırasında (interiktal) EEG'nin normal olması ve nöbet önleyici ilaçlara dirençli olması epilepsi tanısını dışlıyordu.

Olguda tanı olarak "Paroksizmal Egzersiz Diskinezisi" (PED) düşünüldü. Yapılan genetik incelemede herhangi bir mutasyon görülmedi. Karbamazepine iyi yanıt alındı.

PED, 9-15 yaşlarında başlayan, uzamış egzersizin tetiklediği 5-30 dakika süren, erkeklerde 3 kat daha sık görülen, genellikle ayda 1-2 kez tekrarlayan paroksizmal bir hareket bozukluğudur. Hastayı yere düşürebilecek kadar şiddetli olan ataklar sırasında ağız, yüz, boyun ve ekstremitelerde distonik/diskinetik hareketler gözlenir. Konuşma sıklıkla etkilenir. Ataklar sırasında şuur etkilenmez.

Otozomal dominant kalıtım gösterir. Bazı bireylerde de epilepsi ile birliktelik gösteren otozomal resesif formlar da tanımlanmıştır. Tedavide Asetazolamid, Karbamazepin ve Benzodiazepinler fayda edebilir.

Epilepsi Ayırıcı Tanısında Hareket Bozuklukları

Bazı epizodik hareket bozuklukları epilepsi ile karıştırılabilir. Burada dikkat edilecek önemli noktalar: Epizodik hareket bozuklukları genellikle saatler sürer, bilinç kaybı eşlik etmez, motor fenomenin kendine has bir paterni vardır ve hemen daima ataklar arasında veya atak sırasında yapılabilirse EEG normaldir. Epilepsi ile ayırıcı tanıda önemli epizodik hareket bozuklukları tablo-5'de liste halinde sunulmuştur.

Tablo 5. EPİLEPSİ AYIRICI TANISINA GİREN HAREKET BOZUKLUKLARI

1.PAROKSİSMAL DİSKİNEZİLER •Kinezijenik Diskinezi •Non Kinezijenik Diskinezi •Egzersiz ile tetiklenen Diskinezi •Hipnojenik Diskinezi (Noktürnal Frontal Lob epilepsisi)
2. TİK BOZUKLUKLARI
3.EPİZODİK ATAKSİLER
4. HEMİFASYAL SPAZM

Bu klinik tablolar arasında paroksizmal egzersizle indüklenen diskinezi çocukluk/adölesan çağında görülüp; uzun süreli egzersizin ardından tekrarlayan ani, istemsiz hareket epizodları ile karakterize genetik olarak heterojen bir hastalıktır. Ataklar genellikle 5-30 dakika sürer ve her gün olabileceği gibi ayda birkaç kez de tekrarlayabilir. Epilepsi ile karışabileceği gibi bazen birlikte de olabilir. Patogenezinde yer alan çok sayıda gen, birçok farklı klinik tabloya neden olur. Ayırıcı tanıyı zorlaştırabildiği için tanıyı da sıklıkla geciktirir; bununla birlikte, bu bozuklukların bazıları tedavi edilebilir olduğu için, tanınması önemlidir.[40, 41]

Epizodik ataksi (EA) ise, tekrarlayan dengesizlik, koordinasyon bozukluğu ve postural instabilite epizodları ile karakterize heterojen birkaç gendeki mutasyondan kaynaklanan bir hastalıktır. 42 EA tip 1 ve EA tip2'den sorumlu olan KCNA1 ve CACNA1A'daki mutasyonlar nedeniyle ortaya çıkar. Emosyonel stres, kafein, alkol ve fiziksel egzersizin ataksi epizodlarını tetiklediği bildirilmiştir. EA tip 1'de ataklar saniye veya dakikalar sürerken; EA tip ikide saatler veya günler sürebilir. Son yıllarda EA'nin 4 tipi daha tanımlanmıştır, bu 4 tip oldukça nadir görülür.

Epilepsi ile ayırıcı tanıya giren hareket bozuklukları dışında; psikojen hareket bozuklukları da önemli bir yer kaplar. Psikojen hareket bozukluklarında klinik semptomların başlangıcı, genellikle stres yaratan bir yaşam olayının ardından akut olarak başlar ve yerleşir. Epizodların süresi değişkendir ve hastalar sıklıkla organik bir nedenle açıklanamayan somatik semptomlarla başvurur . Bunlar hem gerçek hareket bozuklukları hem de epilepsi ile karıştırılabilmektedir. [43,44] Psikojen hareket bozukluklarının klinik özellikleri ve tanıya varmada yardımcı noktalar tablo 6'da özetlenmiştir.,

Tablo 6. PSİKOJEN HAREKET BOZUKLUKLARINDA KLİNİK ÖZELLİKLER

Ani başlangıç
Tetikleyici neden (psişik travma, sosyal ya da sağlık sorunları)
Statik seyir
Spontan remisyonlar
Sınıflandırılamayan hareket bozuklukları
Klinik tutarsızlık (Seçici özürlülük)
Dikkat yönelince artması
Distraktibilite ile azalması, kaybolması
Spontan, plasebo, psikoterapi, telkin ile remisyon
Diğer nörolojik bulguların olmaması
Laboratuvar veya radyolojik kanıtların olmaması
Benzer hastalık grubu ile ilgili çalışan sağlık personeli
Aile veya çevrede benzer tablonun olması
Sekonder kazanç
Psikiyatrik hastalığın varlığı
Geçmişte dokümante fonksiyonel bozukluklar

Epilepsi Ayırıcı Tanısında Uyku Bozuklukları

Epilepsi, uyku ve uyku bozuklukları arasında karmaşık bir ilişki vardır.

Tüm epilepsilerin %10 ila %15'i uyku ile ilgilidir.[45]

Uyku/uyanıklık bozuklukları epilepsili erişkinlerde genel popülasyona göre 2-3 kat daha sık görülür; insomni, uyku apne gibi bazı komorbiditeler nöbet kontrolünü zorlaştırabilir. Nitekim bu durumların tedavisi ile nöbet sayısı azaltılabilir.

Uykuda artmış anormal motor olaylar başlıca; parasomniler, uyku REM davranış bozukluğu ve epileptik nöbetlerdir. Jeneralize nöbetlerin semiyolojik özellikleri uykuda da olsa sıklıkla tonik klonik tipte olduğu için nonepileptik olaylardan kolay ayırdedilebilir. Fakat özellikle frontal nöbetler gibi fokal başlangıçlı olanlar; uykuda hiperkinetik davranış gösterebildiği için, REM davranış bozukluğu ve parasomnilerle karışabilmektedir.

NREM parasomnileri ile noktürnal frontal lob nöbetleri (NFLE) arasında benzerlikler vardır. İki bozukluk için ortak bir patojenik arka plan olabileceği ileri sürülmektedir. [46] Bu nedenle bu iki bozukluğun bir arada bulunabileceği unutulmamalıdır. Video-EEG incelemesi, Epilepsiyi NREM parasomnilerinden ayırmada altın standarttır. Hastalar klasik uyku parametrelerinde hiçbir fark göstermezken, uykunun mikroyapısı ve analizi incelendiğinde parasomnilerde ve NFLEde tanı için birçok özellik görülebilir. Özellikle çocuklarda iki bozukluk arasındaki ayırıcı tanı bazen zor olabilir, bu nedenle bir veya daha fazla tam gece video-EEG kaydı gerekebilir.[47]

Uyku ile ilişkili paroksizmal olayların çoğu epilepsi ile ayıcı tanıya girer.[48] (Tablo 7)

Tablo 7. UYKU İLE İLİŞKİLİ PAROKSİZMAL OLAYLAR (Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflaması-3)

1. PARASOMNİLER	2. HAREKET BOZUKLUKLARI
NREM İlişkili Parasomniler • Konfüzyonel uyanma • Uyurgezerlik • Uyku terörü • Uyku ile ilişkili yeme bozukluğu REM İlişkili Parasomniler • REM uykusu davranış bozukluğu • Tekrarlayıcı izole uyku paralizisi • Kabus bozukluğu Diğer Parasomniler • Patlayan kafa sendromu • Uykuyla ilişkili halüsinasyonlar • Uykuda idrar kaçırma • Tıbbi bozukluğa bağlı parasomni • İlaca bağlı parasomni • Parasomni, tanımlanmamış • Huzursuz bacak sendromu • Periyodik bacak hareketleri	• Huzursuz bacak sendromu • Periyodik bacak bacak hareketleri • Uykuyla ilişkili bacak kramplari • Uykuyla ilişkili bruksizm • Uykuyla ilişkili ritmik hareket bozukluğu • Süt çocukluğunun selim uyku myoklonisi • Uykuda tibbi bozukluğa bağlı hareket bozukluğu • Uykuyla ilişkili hareket bozukluğu tanımlanmamış

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazar çıkar çatışması bildirmemişti

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Declaration of Interests: The author declares that there are no competing interests.

Kaynaklar

1. Krumholz A. Nonepileptic seizures: diagnosis and management. *Neurology,* 1999, 53.5 Suppl 2: S76-83.
2. Benbadis S. The differential diagnosis of epilepsy: a critical review. *Epilepsy Behav.* 2009 May;15(1):15-21. **[Crossref]**
3. Alsaadi TM, Marquez AV. Psychogenic nonepileptic seizures. *Am Fam Physician.* 2004:5(1): 88-93. **[Crossref]**
4. Krebs PP. Psychogenic nonepileptic seizures. *Am J Elekctroneurodiagnostic Technol.* 2007 Mar;47(1):20-28. **[Crossref]**
5. Bowman ES. Coons PM. The differential diagnosis of epilepsy, pseudoseizures, dissociative identity disorder, and dissociative disorder not otherwise specified. *Bulletin of the Menninger Clinic,* 2000, 64(2): 164-80.
6. Dawit S, Drazkowski JF. The evaluation of nonepileptic paroxysmal events. In: *Epilepsy.* Cascino GD, Sirven JI ,Tatum WO 2 st eds. John Wiley & Sons Ltd; 2021. p.117-131. **[Crossref]**
7. Krumholz A, Hopp J. Psychogenic (nonepileptic) seizures. *Semin Neurol.* 2006 Jul;26(3):341-350. **[Crossref]**
8. Smith D, Defalla BA, Chadwick DW. The misdiagnosis of epilepsy and the management of refractory epilepsy in a specialist clinic. *Q J Med* 1999;92(1):15-23. **[Crossref]**
9. Benbadis SR, Hauser WA. An estimate of the prevalence of psychogenic nonepileptic seizures. *Seizure* 2000;9:280-281. **[Crossref]**
10. Bowman ES, Coons PM. The differential diagnosis of epilepsy, pseudoseizures, dissociative identity disorder, and dissociative disorder not otherwise specified. *Bulletin of the Menninger Clinic*, 2000, 64.2: 164.
11. Carton S, Thompson PJ, J.S. Duncan JS Non-epileptic seizures: patients' understanding and reaction to the diagnosis and impact on outcome. *Seizure*, 2003;12(5):287-294. **[Crossref]**
12. Wadwekar V, Nair PP, Murgai A, Thirunavukkarasu S, Thazhath HK. Semiologic classification of psychogenic non epileptic seizures (PNES) based on video EEG analysis: do we need new classification systems? *Seizure*. 2014 Mar;23(3):222-226. **[Crossref]**
13. Dikmen PY, Unlusoy AZ, Gurses C. Clinical events in psychogenic non-epileptic seizures based on semiological seizure classification. *Neurol Res.* 2013 Dec;35(10):1070-1075. **[Crossref]**
14. Saygı S. Epileptik olmayan psikojenik nöbetler. Bora İH, Yeni SN, Gürses C, editör. *Epilepsi*. 2. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp;2018.567-572.
15. Bagla R, Skidmore CT. Frontal lobe seizures. *Neurologist*. 2011 May;17(3):125-135. **[Crossref]**
16. Bonini F, McGonigal A, Trébuchon A, Gavaret M, Bartolomei F, Giusiano B, et al. Frontal lobe seizures: from clinical semiology to localization. *Epilepsia*. 2014 Feb;55(2):264-277. **[Crossref]**
17. de Timary P, Fouchet P, Sylin M, Indriets JP, de Barsy T, Lefèbvre A, van Rijckevorsel K. Non-epileptic seizures: delayed diagnosis in patients presenting with electroencephalographic (EEG) or clinical signs of epileptic seizures. *Seizure*. 2002 Apr;11(3):193-197. **[Crossref]**
18. Sequeira, Ana Sofia, and Bruno Silva. "A comparison among the prevalence of alexithymia in patients with psychogenic nonepileptic seizures, epilepsy, and the healthy population: a systematic review of the literature." *Psychosomatics*. 2019: 60(3); 238-245. **[Crossref]**
19. Sharpe D and Cathy F. "Non-epileptic seizures and child sexual abuse: a critical review of the literature." *Clinical psychology review.* 2006;26(8):1020-1040. **[Crossref]**
20. Myers L et al. "Dissociation and other clinical phenomena in youth with psychogenic non-epileptic seizures (PNES) compared to youth with epilepsy." *Seizure*. 2019:70; 49-55. **[Crossref]**
21. Salinsky M., et al. "Psychiatric comorbidity and traumatic brain injury attribution in patients with psychogenic nonepileptic or epileptic seizures: a multicenter study of US veterans." *Epilepsia*. 2018; 59(10); 1945-1953. **[Crossref]**
22. Benbadis SR, Heriaud L, O'Neill E, et al. Outcome of prolonged EEG-video monitoring at a typical referral epilepsy center. *Epilepsia.* 2004;45(9):1150-1153. **[Crossref]**
23. Vossler DG, Haltiner AM, Schepp SK, Friel PA, Caylor LM, Morgan JD,

Doherty MJ. Ictal stuttering: a sign suggestive of psychogenic nonepileptic seizures. Neurology. 2004 Aug 10;63(3):516-9) (Chung SS, Gerber P, Kirlin KA. Ictal eye closure is a reliable indicator for psychogenic nonepileptic seizures. *Neurology*. 2004: 63(3); 516-519. **[Crossref]**

24. Hinson VK, Haren WB. Psychogenic movement disorders. *Lancet Neurol* 2006;5:695-700. **[Crossref]**
25. Benbadis SR, Johnson K, Anthony K, et al. Induction of psychogenic nonepileptic seizures without placebo. *Neurology* 2000;55(12):1904-1905. **[Crossref]**
26. McGonigal A, Oto M, Russell AJC, Greene J, Duncan R. Outpatient video-EEG recording in the diagnosis of non-epileptic seizures: a randomised controlled trial of simple suggestion techniques. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72:549-551.
27. Popkirov S, et al. The aetiology of psychogenic non- epileptic seizures: risk factors and comorbidities. *Epileptic Disorders*, 2019:21(6); 529-547. **[Crossref]**
28. Harden CL, Burgut FT, Kanner AM. The diagnostic significance of video-EEG monitoring findings on pseudoseizure patients differs between neurologists and psychiatrists. *Epilepsia* 2003;44(3):453-456. **[Crossref]**
29. Benbadis SR. The problem of psychogenic symptoms: is the psychiatric community in denial? *Epilepsy Behav* 2005;6(1):9-14. **[Crossref]**
30. Benbadis SR. Psychogenic nonepileptic seizures, conversion, and somatic symptom disorders. *Neurology.* 2019 Feb 12;92(7):311-312. **[Crossref]**
31. Kanner AM, Parra J, Frey M, Stebbins G, Pierre-Louis S, Iriarte J. Psychiatric and neurologic predictors of psychogenic pseudoseizure outcome. *Neurology.* 1999 Sep 22;53(5):933-938. **[Crossref]**
32. Goldberger ZD, Petek BJ, Brignole M, Shen WK, Sheldon RS, Solbiati M, et al. ACC/AHA/HRS Versus ESC Guidelines for the Diagnosis and Management of Syncope: JACC Guideline Comparison. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Nov 12;74(19):2410-2423. **[Crossref]**
33. A. Alshekhlee, W.K. Shen, J. Mackall, T.C. Chelimsky Incidence and mortality rates of syncope in the United States *Am J Med*. 2009:122(2);181-188. **[Crossref]**
34. Josephson CB, Rahey S, Sadler RM. Neurocardiogenic syncope: frequency and consequences of its misdiagnosis as epilepsy. *Can J Neurol Sci*. 2007 May;34(2):221-224. **[Crossref]**
35. Zaidi A, Clough P, Cooper P, Scheepers B, Fitzpatrick AP. Misdiagnosis of epilepsy: many seizure-like attacks have a cardiovascular cause. *J Am Coll Cardiol*. 2000 Jul;36(1):181-184. **[Crossref]**
36. Fonseca A.C., Canhão P. Diagnostic difficulties in the classification of transient neurological attacks. *Eur. J. Neurol*. 2011;18:644-648. **[Crossref]**
37. Correia M., Fonseca A.C., Canhao P. Short-term outcome of patients with possible transient ischemic attacks: a prospective study. *BMC Neurol*. 2015;15:78. **[Crossref]**
38. Arena JE, Rabinstein AA. Transient global amnesia. Mayo Clin Proc. 2015 Feb;90(2):264-272. **[Crossref]**
39. Lewis SL. Aetiology of transient global amnesia. *Lancet*. 1998 Aug 1;352(9125):397-399. **[Crossref]**
40. Erro R, Sheerin UM, Bhatia KP. Paroxysmal dyskinesias revisited: a review of 500 genetically proven cases and a new classification. *Mov Disord*. 2014 Aug;29(9):1108-1116. **[Crossref]**
41. Danti FR, Invernizzi F, Moroni I, Garavaglia B, Nardocci N, Zorzi G. Pediatric Paroxysmal Exercise-Induced Neurological Symptoms: Clinical Spectrum and Diagnostic Algorithm. *Front Neurol*. 2021 Jun 1;12:658178. **[Crossref]**
42. Choi K-D, Choi J-H. Episodic ataxias: clinical and genetic features. *J Mov Disord*. (2016) 9:129-135. **[Crossref]**
43. Harris SR. Psychogenic movement disorders in children and adolescents: an update. *Eur J Pediatr.* (2019) 178:581-585. **[Crossref]**
44. Ganos C, Aguirregomozcorta M, Batla A, Stamelou M, Schwingenschuh P, Münchau A, et al. . Psychogenic paroxysmal movement disorders - clinical features anddiagnostic clues. *Park Relat Disord.* (2014) 20:41-46. **[Crossref]**
45. Grigg-Damberger M, Foldvary-Schaefer N. Bidirectional relationships of sleep and epilepsy in adults with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2021 Mar: 116. **[Crossref]**
46. Eriksson SH. Epilepsy and sleep. *Curr Opin Neurol*. 2011 Apr;24(2):171-176.**[Crossref]**
47. Zucconi M, Ferini-Strambi L. NREM parasomnias: arousal disorders and differentiation from nocturnal frontal lobe epilepsy. *Clin Neurophysiol*. 2000 Sep;111 Suppl 2:S129-35. **[Crossref]**
48. Sateia MJ. International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. *Chest*. 2014 Nov;146(5):1387-1394. **[Crossref]**

IUC UNIVERSITY PRESS

BÖLÜM 2.4
ÇOCUKLUK VE ERGENLİK ÇAĞINDA EPİLEPSİLER

Ayşe Deniz ELMALI
Ahmet Veysi DEMİRBİLEK

DOI: 10.5152/5824

Çocukluk ve Ergenlik Çağında Epilepsiler

Epilepsy in Childhood and Adolescence

BÖLÜM HAKKINDA

Epilepsi çeşitli etyolojilerden kaynaklanan, farklı elektroklinik tablolara ve klinik süreçlere yol açan geniş bir hastalık grubunun genel adıdır. Epilepsi sendromları arasında ayırıcı tanı yapılırken başlangıç yaşı en önemli kıstaslardan biridir. Yenidoğan ve erken çocukluk çağında başlayan epilepsiler kabaca kendiliğinden sonlanan sendromlar, gelişimsel ve epileptik ensefalopatiler ve etyolojiye spesifik sendromlar olarak gruplanabilir. Ateşli nöbetler ve ateşli nöbetlerin eşlik ettiği sendromlar da bu yaş döneminin önemli tablolarındandır.

Çocukluk çağında görülen tablolar arasında kendiliğinden sonlanan epilepsiler, genetik fokal epilepsiler, idyopatik ve genetik jeneralize epilepsiler ile gelişimsel ve epileptik ensefalopatiler bulunur. Ergenlik döneminde başlayan tablolar arasında ise izole fokal nöbetler, idyopatik ve genetik jeneralize epilepsiler ile refleks epilepsiler öne çıkar. Her ne kadar nadir hastalıklar olsalar da, progresif myoklonik epilepsiler farklı alt tipleri ile hemen her yaşta karşımıza çıkabildiklerinden bu bölümde ele alınacaklardır.

Anahtar kelimeler: gelişimsel epileptik ensefalopati, idyopatik ve genetik jeneralize epilepsi, kendiliğinden sonlanan epilepsi

ABOUT the CHAPTER

Epilepsy is a general term for a broad group of disorders arising from various etiologies, leading to different electroclinical presentations and clinical courses. The age of onset is one of the most important criteria in the differential diagnosis of epilepsy syndromes. Epilepsies that begin in the neonatal and early childhood periods can be roughly grouped into self-limited epilepsies, developmental and epileptic encephalopathies, and etiology specific syndromes. Febrile seizures and syndromes accompanied by febrile seizures are also significant presentations in this age group.

Among the presentations seen in childhood are self-limited epilepsies, genetic focal epilepsies, idiopathic and genetic generalized epilepsies, and developmental and epileptic encephalopathies. In adolescence, the prominent presentations include isolated focal seizures, idiopathic and genetic generalized epilepsies, and reflex epilepsies. Although they are rare, progressive myoclonic epilepsies will be discussed in this section because they can present at almost any age with their different subtypes.

Keywords: developmental and epileptic encephalopathy, idiopathic genetic generalized epilepsy, self limited epilepsy

Epilepsi, insidansı yaşa bağımlı bir hastalıktır. İlk nöbetlerin büyük bir kısmının 5 yaş altı veya 65 yaş üzeri bireylerde ortaya çıktığı görülmektedir.[1] Bu bağlamda çocukluk çağı, epilepsi ve epilepsi sendromları açısından oldukça özellikli bir dönemdir. Çocuk beyninin baş döndürücü bir hızla günden güne gösterdiği değişim ve gelişim sebebiyle, epilepsi sendromları bu bölümde başlangıç yaşlarına göre gruplandırılmışlardır.

Yeni Doğan ve Erken Çocukluk Çağında Epilepsi

Yeni doğan dönemi dendiğinde kabaca termde gerçekleşmiş doğumu takip eden ilk 4 hafta anlaşılmaktadır. Tonik, klonik veya myoklonik nöbetler olabileceği gibi, otonom semptomlarla seyreden tablolar da gözlenebilir. Bu dönemde semptomatik nöbetler doğum öncesindeki, sırasındaki veya sonrasındaki patolojiler nedeniyle ortaya çıkabilir. En sık karşımıza çıkan etyolojiler arasında hipoksik iskemik hasar, hipoglisemi (term için <30 mg/dL, preterm için <20 mg/dL), intrakranyal hemorajiler bulunsa da metabolik

Ayşe Deniz Elmalı[1]
Ahmet Veysi Demirbilek[2]

[1]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı, Klinik Nörofizyoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
[2]İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
E-posta: denizelmali@yahoo.com
demirbilek@iuc.edu.tr

Bu bölümü alıntıla / Cite this chapter as:
Elmalı AD, Demirbilek AV. Çocukluk ve ergenlik çağında epilepsiler. Siva A, Kızıltan M, Yeni SN, Karaali Savrun F, ed. *Nöroloji Ders Kitabı II: Sinir Sistemi Hastalıkları ve Tedavi* içinde. İstanbul: İÜC Üniversite Yayınevi; 2024: 86-104.Cilt II.

CC BY 4.0: Telif hakkı yazarlardadır. Bu kitabın içeriği Creative Commons Atıf 4.0 Uluslararası lisans altında lisanslanmıştır.

hastalıklar, genetik hastalıklar, enfeksiyonlar, intoksikasyonlar ve travma gibi sebepler de akılda tutulmalıdır. Etyolojinin hızla tespiti ve tedavisi birçok olguda gelecek yaşam kalitesi açısından en önemli belirleyicidir.

1. Kendiliğinden Sonlanan (Self-Limited) Tablolar

Kendiliğinden sonlanan tablolar, benzer klinik özelliklere sahip olmaları dolayısıyla birbirlerinden aile öyküsünün varlığına ve nöbetlerin başlangıç zamanına göre sınıflanırlar. Genellikle ailesel formlarıyla karşılaşılsa da aile öyküsü olmayan olgular da olabilir. Bu vakalarda de-novo mutasyonların araştırılması faydalı olabilir.

1. A. Kendiliğinden Sonlanan Ailesel Neonatal Epilepsi (Self-Limited (Familial) Neonatal Epilepsy)

Kendiliğinden sonlanan ailesel neonatal epilepsi olgularında nöbetler genellikle 2 ila 7. günlerde başlar. Saatler veya günler içinde tekrarlayan, yüzü ve uzuvları etkileyen, dakikalar sürebilen fokal klonik veya fokal tonik nöbetler görülür. Bu nöbetler farklı zamanlarda, farklı taraflardaki uzuvları etkileyebilir. Apne ve siyanoz ile şekillenen otonom nöbetler görülebilir.

Otozomal dominant aktarım dikkat çekicidir. Altta yatan mutasyon çoğunlukla potasyum kanallarında, en sık olarak da KCNQ2 genindedir.[2]

Bu olguların elektroensefalografi (EEG) incelemeleri normal olabilir, ya da özgül olmayan bulgular izlenebilir. Fokal diken ve keskinler ile "theta pointu alternant" denilen patern, olguların yarısından fazlasında göze çarpar. Ancak ciddi bir yavaşlama veya burst-supresyon paterni gibi bulgular izlenmez.

Nöbetler haricinde bebeğin gelişimi ve nörogörüntüleme çalışmaları normaldir. Tablo çoğunlukla 6 haftada kendiliğinden sonlanır, bazı olgularda bu süre 6. aya kadar uzayabilir. Tedavi gerekliliği her olgu özelinde değerlendirilmelidir. Prognoz genellikle mükemmel olsa da, olguların bir kısmında hayatın ilerleyen dönemlerinde nöbetler veya miyokimiler görülebilir.[2,3]

1.B. Kendiliğinden Sonlanan Ailesel Neonatal-İnfantil Epilepsi (Self-Limited (Familial) Neonatal-İnfantile Epilepsy)

Kendiliğinden sonlanan ailesel neonatal-infantil epilepsi olgularında nöbetler doğumu takiben 2. gün ila 7. ay arasında başlar. Klinik özellikler yukarıda anlatılan iyi huylu ailesel neonatal konvülsiyonlarla benzerdir. Nöbetler 12 ila 24. aylarda sonlanır ve sonrasında epilepsi gelişimi beklenmez. Bu tabloda sorumlu mutasyon genellikle SCN2A genindedir ve benzer biçimde otozomal dominant olarak aktarılır.[4]

1.C. Kendiliğinden Sonlanan Ailesel İnfantil Epilepsi (Self-Limited (Familial) Infantile Epilepsy)

Kendiliğinden sonlanan ailesel infantil epilepsi tablosunda nöbetler 3 ila 20. ayda başlar. İki yaş altında başlayan nöbetlerin sık sebeplerindendir. Duraksama, bozulmuş farkındalık, otomatizmalar, baş göz deviasyonu ve klonilerle şekillenen, uzun sürebilen nöbetler izlenir. Nöbetler her seferinde farklı taraf uzuvlarını etkileyebilir. Çocuğun gelişimi normaldir. EEG'de normal bir zeminde yavaş uyku esnasında orta hat dikenleri görülebilir. Tablo genellikle 1-3 ay içerisinde sonlanır, 1 yılı aşan klinik nadirdir. Nadir olgularda ilerleyen yıllarda epilepsi veya diskinezi-distoni tabloları ortaya çıkabilir. Aktarım otozomal dominant olup, etkilenen gen çoğunluklu PRRT2 genidir.[5]

1.D. Süt Çocuğunun Myoklonik Epilepsisi (Myoclonic Epilepsy in Infancy)

Dört ay ile 3 yaş arası dönemde, gelişimsel olarak normal bebeklerde ortaya çıkan, kısa ve jeneralize myoklonik nöbetlerin izlendiği, oldukça nadir bir tablodur. Bu sıçramalar uyanmadan ziyade uyuklama ile tetiklenir. Refleks formları görülebilir. Refleks nöbetleri olan bebeklerde bu nöbetler beklenmedik bir ses veya dokunma ile tetiklenebilir.

Nöbet önleyici ilaçlara iyi cevap veren bir tablodur, sadece refleks nöbetler söz konusu ise olgular tedavisiz izlenebilir. Çoğu olguda prognoz iyi olsa da vakaların ileride gelişebilecek çeşitli epilepsi tabloları ile kognitif ve davranışsal sorunlar açısından takip edilmeleri uygundur.[6]

2. Gelişimsel ve Epileptik Ensefalopatiler

2.A. Erken Myoklonik Ensefalopati

Erken myoklonik ensefalopati (EME) tablosu yaşamın ilk günlerinde ortaya çıkan ve dirençli myoklonik veya fokal nöbetlerle seyreden, EEG'de burst-supresyon paterninin izlendiği hayli ağır bir tablodur. Nöbetler genellikle fragmanter miyokloniler şeklinde hayatın ilk saatlerinde başlar, bazı olgularda prenatal nöbetler dahi bildirilmiştir. Nörolojik muayene ve psikomotor gelişim oldukça bozuktur. Nörogörüntüleme başlangıçta normal olsa da zamanla belirgin atrofi gelişir. Etyolojide genellikle metabolik hastalıklar yer alır. Bunlar arasında en sık organik asidemiler, aminoasidemiler, üre siklus defektleri, mitokondriyal hastalıklar, peroksizomal bozukluklar, Menkes hastalığı ve piridoksin eksikliğine rastlanır. Nöbetler, özellikle de fokal nöbetler tedaviye dirençlidir ve prognoz çok ağırdır. Olguların yarısı ilk 2 yılda kaybedilir. Klinik ve elektrofizyolojik özelliklerinin benzer olması nedeniyle erken infantil epileptik ensefalopati ile birlikte "erken infantil gelişimsel ve epileptik ensefalopati" olarak sınıflanması düşünülmektedir.

2.B. Erken İnfantil Epileptik Ensefalopati - Ohtahara Sendromu

Ohtahara sendromu yaşamın ilk aylarında başlayan nöbetlerle karakterize, genelde sık tonik spazmların görüldüğü ve hem uykuda hem de uyanıklıkta EEG'de burst-supresyon paterni ile karakterize bir epileptik ensefalopati sendromudur. Hemen hemen tüm olgularda gelişimsel ve nörolojik anomaliler vardır. Nörogörüntülemede yapısal anomaliler ve ilerleyen zamanda bariz atrofi dikkat çekicidir. Etyoloji heterojen olmakla birlikte statik yapısal anomaliler çoğunlukla görülür. Çok nadiren sitokrom c oksidaz eksikliği veya Leigh ensefalopatisi gibi metabolik hastalıklar da bu tabloya yol açabilir.

EME'den ayırt ettirici özellikleri; önde gelen nöbet tipinin tonik spazmlar olması, görüntülemede yapısal anomalilerin varlığı ile burst supresyon paterninin sirkadyen bir özellik göstermemesidir. Bu tabloda da tıpkı EME gibi prognoz hayli kötüdür, nöbetlerin dirençli seyri, psikomotor gelişimin ciddi sekteye uğraması ve yüksek mortalite oranları kötü prognozdan sorumludur. Sağ kalan olgularda West sendromu, Lennox-Gastaut sendromu veya semp-

tomatik fokal epilepsiler gelişir. Uygun olgular erken dönemde epilepsi cerrahisi açısından değerlendirilmelidir.

2.C. Gelişimsel Epileptik Ensefalopatinin (GEE) Genetik Nedenleri

Bazı erken başlangıçlı epileptik ensefalopatilerin klinik ve elektrofizyolojik bulguları genotipi kestirmede yardımcı olabilir. Örneğin KCNQ2 mutasyonlu olgularda burst-supresyon veya yaygın yavaşlama zemininde multifokal deşarjlar ile sekansiyel tonik nöbetler dikkat çekicidir. Bu olgularda ailede kendiliğinden sonlanan ailesel infantil epilepsi öyküsü de olabilir. SCN2A mutasyonu olan olgularda tonik ve otonom bulguların olduğu nöbetler izlenir. SCN8A mutasyonunda fokal nöbetler; X'e bağlı kalıtım gösteren ancak kızlarda erkeklere kıyasla 4 kat fazla görülen CDKL5 mutasyonlu epileptik ensefalopatilerde hipermotor-tonik-spazm fenotipi ile EEG'de burst-supresyon veya hipsaritmi paternleri; KCNT1'de fokal tonik ve otonom nöbetler; UBA5'te myoklonik nöbetler; yine X'e bağlı aktarımına karşın yalnız kızlarda ve az sayıda mozaisizm gösteren erkek olguda rastlanan PCDH19 epileptik ensefalopatisi olgularında kümelenen fokal nöbetler ve korkuyla bağırma; GLUT1DS'de dirençli absanslar ile düşük BOS glukozu ve STXBP1'de ise asimetrik tonik veya sekansiyel nöbetler görülür.[7]

2.D. Süt Çocuğunun Yer Değiştiren Fokal Nöbetlerle Şekillenen Epilepsisi

Genelde hayatın ilk 6 ayında başlayan bu nadir tabloda hızla jeneralize olan fokal nöbetler izlenir. Apne ve siyanoz gibi otonom bulgular eşlik edebilir. Nöbetler her iki hemisferde farklı farklı bölgelerden kaynaklanabilir, hastalık ilerledikçe nöbetler sıklaşır, kümelenmeye başlar ve status epileptikus tabloları gelişir. Başlangıçta gelişim ve nörolojik muayene normal olsa da tablonun başlangıcıyla hızlı bir gerileme görülür. Bir yaşında genelde mikrosefali gelişmiştir. KCNT1 başta olmak üzere birçok genetik mutasyon ve glikozilasyon defektleri bu tablo ile ilişkilendirilmiştir.[8]

EEG'de başlangıçta normal olan zemin aktivitesinin giderek yavaşladığı görülür, bu zeminde multifokal dikenler dikkati çeker. Nöbet esnasında, iktal aktivitenin birbirinden bağımsız kortikal alanlar arasında göç ettiği, migrasyon olarak da adlandırılan, görece patognomonik bir propogasyon paterni izlenir.9 Nörogörüntüleme başlangıçta normal olsa da hızla atrofi hakim olur. Süregiden dirençli nöbetler, ciddi nörogelişimsel gerilik ve kısalmış yaşam beklentisiyle prognozu kötü bir tablodur.

2.E. İnfantil Spazmlar – West Sendromu

West sendromu tipik olarak epileptik spazmlar, EEG'de hipsaritmi paterni ve nörogelişimsel duraksama veya gerilemeden oluşan bir tablodur. Tablo doğumdan itibaren 5 yaşa kadar ortaya çıkabilse de en sık 3 ila 7. aylar arasında başlar. Yaşamın ilk yılındaki nöbetlerin yaklaşık yarısını oluşturan infantil spazmlar, proksimal ve trunkal kaslarda ani ve bilateral fleksiyon, ekstansiyon veya ikisinin karışımı şeklindeki kasılmalarla karakterizedir. Bu kasılmalar genelde 3 saniyeden kısa sürerler, bu süre miyoklonilerden uzun, ancak tonik nöbetlerden kısadır. Kümelenebilirler, bu kümeler özellikle uykuya dalarken ve uyanmayı takiben daha sık izlenir. Spazmların şiddetiyle bebekler ağlamaya başlayabilir, bu nedenle epileptik spazmların kolik sancısı ile karıştırılmaları nadir değildir.

Bunun yanı sıra özellikle yapısal anomalileri olan olgularda fokal nöbetler de tabloya eşlik edebilir. Ancak tonik nöbetlerin varlığı diğer erken başlangıçlı gelişimsel ve epileptik ensefalopatiler lehine şüphe uyandırmalıdır.

Patognomonik bir bulgu olan hipsaritmi paterni yüksek voltajlı (>300 µV) kaotik, düzensiz yavaş dalgalardan kurulu bir zeminde ortaya çıkan multifokal epileptiform deşarjlarla karakterizedir. Epileptik spazmlar esnasında EEG'de jeneralize keskin yavaş dalgaları takiben, elektrodekrement olarak da değerlendirilebilecek düşük amplitüdlü hızlı bir aktivite veya jeneralize bir atenüasyonun üzerine süperempoze hızlı aktivite görülür.

Nörogörüntüleme olguların önemli bir kısmında etyoloji konusunda fikir verir. İlk 2 yılda yapılan nörogörüntülemenin duyarlılığı, miyelinizasyonun henüz tamamlanmamış olması nedeniyle görece düşüktür, bu yüzden özellikle yapısal lezyon düşünülen olgularda görüntüleme 2. yaş sonrasında tekrarlanmalıdır.

West sendromu, hastaların yaklaşık %70'inde semptomatiktir.10 Bu sebepler prenatal, perinatal ya da postnatal dönemlerde ortaya çıkmış olabilir. Kortikal gelişim anomalileri, tuberoskleroz gibi nörokütanöz sendromlar, enfeksiyonlar, iskemi, metabolik hastalıklar ve genetik bozukluklar önde gelen sebeplerdir. Piridoksine bağımlı tablolar da, kolayca tedavi edilebilmeleri nedeniyle ayırıcı tabloda mutlaka akla getirilmelidir.

İnfantil spazmlar genellikle tedaviye dirençli seyretse de, özellikle semptomatik olgularda ve tuberoskleroz zemininde gelişen vakalarda vigabatrin ilk seçeneklerden biridir. Vigabatrinin geri dönüşsüz görme alanı kusuru yaratabileceği göz önünde tutulmalı ve olgular bu açıdan yakinen takip edilmelidir. Diğer ilk seçenek ajan ise ACTHtır. Ancak bu ajanda da yan etkiler açısından dikkatli olunması önemlidir. Uygun vakalarda erken dönemde epilepsi cerrahisi de akılda tutulması gereken bir seçenektir.

Hastalığın prognozu, altta yatan etyolojiye bağlı olmakla birlikte çoğu zaman yüz güldürücü değildir. Olguların beşte biri erken dönemde kaybedilmekte, bir bu kadarında da normal veya normale yakın gelişim ve nöbetsizlik izlenebilmektedir.[11] Arada kalan olguların çoğunda ilerleyen yıllarda yeni nöbet tipleri tabloya eklenir ve Lennox-Gastaut sendromu (LGS) veya benzerleri gelişir. Erken infantil gelişimsel ve epileptik ensefalopati tabloları, West sendromu ve LGS, devamlılık gösteren tablolar olarak birbirlerini izleyebilir.

West sendromu tanı kriterlerini doldurmayan ancak epileptik spazmlarla seyreden tabloların da infantil spazmlar başlığı altında toplanması önerilmiştir.[7]

2.F. Dravet Sendromu

Dravet sendromu, 1 ila 20. aylar arasında başlayabilse de tipik başlangıç zamanı 3-9. aylar civarıdır. Normal gelişim gösteren çocukta uzamış hemiklonik nöbetler ile diğer fokal veya jeneralize tonik klonik nöbetler görülmeye başlar. Bu nöbetler ateşli veya ateşsiz olarak ortaya çıkabilir ancak uzamış ateşli nöbetler hastalığın başından itibaren dikkat çekicidir. Nöbetlerin başlangıç döneminde nörolojik muayene normaldir ancak yürümede gecikme bu olgularda nadir olmayarak gözlenir. Geç çocukluk döneminde, başta diz ve kalça fleksiyonu, ayak bileği dorsifleksiyonu ve makaslama hareketi ile karakterize bir yürüyüş şekli olan "crouch gait" olmak üzere çeşitli yürüme bozuklukları ve ataksiler görülür.

Zaman ilerledikçe nöbetlerin dirençli karakterleri dikkat çekmeye başlar, bu dönemde kognitif ve davranışsal sorunlar da baş göstermeye başlamıştır. İlerleyen birkaç yıl içinde nöbet tiplerine myoklonik nöbetler ve atipik absanslar eklenir. Alternan hemiklonik ve psödojeneralize nöbetler (EEG ve kliniğin asimetrik özellikler barındırdığı) bu tablo için oldukça tipiktir. Nöbetler yaşam boyunca dirençli seyretse de 5-6 yaşlarından itibaren status epileptikus olaylarının sıklığı azalır, ancak ateşli hastalıklar gibi tetikleyiciler zemininde görülmeye başlar. Erken erişkin döneme ulaşıldığında geriye kalan nöbet tipleri çoğunlukla gece uykusundaki kısa tonik nöbetler ile jeneralize tonik klonik nöbetlerdir.

Ateş (pireksi), ortam sıcaklığının artması, ışık ve patern uyarımları ile heyecanlanma gibi durumlar nöbetleri tetikleyebilir. Bir diğer önemli tetikleyici grubu ise sodyum kanalları üzerine etki eden nöbet önleyici ilaçlardır. Karbamazepin, fenitoin, lamotrijin gibi ilaçların nöbetleri kötüleştirebileceği akılda tutulmalıdır. Bunlardan yalnız lamotrijin, adolesan dönem ve sonrasında faydalı olabilir, diğerlerinin kullanımından kaçınılmalıdır.

Elektroensefalogramlar başlangıçta normal olsa da ortalama 2 yaş ve sonrasında temel aktivitedeki yavaşlama dikkat çekicidir, fokal, multifokal ve jeneralize interiktal deşarjlar bir arada görülebilir ve nadir olmayarak elektrofizyolojik fotosensitivite izlenebilir.

Etyolojide sodyum kanal mutasyonları, özellikle de SCN1A mutasyonları saptanır. Çoğu olgu de-novo mutasyon örneğidir ancak nadiren ebeveynlerde de mutasyon taşıyıcılığı veya mozaisizm saptanabilir.[12] Bu durumlarda ailede ateşli nöbet artı genetik epilepsi (GEFS +) sendromlarına ve SCN1A ilişkili erken infantil SCN1A ensefalopatisi tablolarına rastlanabilir. Ailenin ayrıntılı sorgulanması ve genetik analizi aileye verilecek genetik danışmanlık açısından yol göstericidir, bu sayede gerekli vakalarda yardımlı üreme teknikleri kullanılarak sağlıklı çocuk sahibi olunması da sağlanabilir.

Dravet sendromunun prognozu kötüdür. Nöbetler hayat boyu dirençli bir biçimde devam eder. Ateşli hastalıklar status ataklarını tetikleyebilir. Bütün vakalar kognitif açıdan değişken derecelerde yıkıma uğramıştır. Mortalite oldukça yüksektir, sebepler arasında boğulma, kazalar, nöbetler, enfeksiyonlar ve epilepsi hastalarında ani ve beklenmedik ölüm (SUDEP) başı çeker.

2.G. Metabolik Hastalıklarda Epilepsi

Birçok metabolik hastalığın seyrinde nöbetlere ve epilepsi sendromlarına rastlanabilir. Altta yatan metabolik kusurun hızla tespiti ve mümkün ise erken tedavisi prognoz üzerine dramatik olarak etkilidir. Örneğin serebral folat eksikliği tablosunda erken dönemde başlanan folinik asit tedavisi (folat kontrendikedir), piridoksin bağımlı GEE ve piridoksin 5 fosfat eksikliği GEE tablolarında piridoksin (akut solunum depresyonu yapabilir, solunum desteği olmadan verilmemelidir) veya piridoksal-L-fosfat replasmanı, serebral kreatin eksikliğinde kreatin desteği, biyotin metabolizması bozukluklarında oral biyotin verilmesi, GLUT1 eksikliğinde ketojenik diyet, diğer metabolik hastalıklarda eksik enzim veya metabolitlerin replasmanları, diyet kısıtlamaları, şelatörler gibi önlemler ve tedaviler hem nöbetlerin önüne geçebilir, hem de çocukların potansiyellerine ulaşmasını sağlar.

Tedavide verilecekler kadar önemli bir diğer nokta da, kaçınılması gereken ajanlardır. Örneğin Alpers sendromu gibi mitokondriyal hastalıklarda valproik asidin hızla karaciğer yetmezliğine yol açabileceği mutlaka akılda tutulmalıdır.

Metabolik bozuklukların yol açtığı progresif myoklonik epilepsi tabloları aşağıda PME bölümünde ayrıca tartışılmıştır.

2.H. Kromozomal Hastalıklarda Epilepsi

Her ne kadar kromozomal anomaliler epilepsinin sık sebeplerinden değilse de, bu sendromların çoğunda nöbet riski artmıştır. Hatta klinik ve elektrofizyolojik bulguları tipik sayılabilecek sendromlar da vardır. Örneğin monozomi 4p (Wolf-Hirschhorn sendromu) ve Angelman sendromunda oldukça karakteristik EEG bulguları izlenir. Ring kromozom 20 vakalarında saatlere uzanan nonkonvülsif statuslar görülebilir. Down sendromu ve monozomi 1 p36 gibi diğer kromozomal anomali tablolarında da, bir çok farklı nöbet tipi ve epilepsi sendromu hastalık tablosuna eşlik edebilir.

3. Ateşli Nöbetler ve Ateşli Nöbetin Eşlik Ettiği Genetik Epilepsiler

Ateşli nöbetler insanlarda en sık rastlanan nöbet olaylarıdır. İnsanların %4-5'inin en az bir kez ateşli nöbet (AN) geçirdiği varsayılır. Toplumda yüksek görülme sıklığı ve mükemmele yakın prognozları sebebiyle bir epilepsi sendromu olarak kabul edilmez, ayrı bir antite olarak sınıflandırılırlar. En sık görüldükleri dönem 18 ay civarı olsa da 1 aydan büyük, 5 yaştan küçük çocuklarda karşımıza çıkabilirler.

Bir aydan daha büyük çocuklarda, santral sinir sistemi enfeksiyonu veya elektrolit dengesizliği olmadan, ateşli bir hastalık seyrinde ortaya çıkan nöbetler olarak tanımlanırlar. Nöbetlerin zamanlaması, 38º C'yi aşan bir ateş epizoduna 24 saat yakınlıkta olmalıdır. Çoğunlukla tonik-klonik nöbetler olsalar da, tonik, atonik hatta fokal klonik semiyolojilere dahi rastlanabilir.

Klinik olarak kabaca basit ve kompleks ateşli nöbetler olmak üzere iki gruba ayrılırlar. Basit ateşli nöbetler kısa süreli, ateşli hastalık başına bir kez gerçekleşen, jeneralize tonik klonik nöbetlerdir. Daha az tekrarlama eğilimi gösterirler ve ilerleyen yıllarda epilepsi gelişimi bu grupta çok nadirdir. Kompleks ateşli nöbetlerde nöbet süreleri daha uzundur, hem nöbetin kendisi, hem de postiktal bulgular fokal bir nöbet lehine bulgular taşıyabilir, daha sık tekrarlama eğilimindedir. Bu grup olgularda ilerleyen yıllarda epilepsi tanısı alma olasılığı, basit AN geçiren olgulara kıyasla daha yüksektir. Zira hipokampal skleroz-meziyal temporal lob epilepsisi olgularının da geçmişi dikkatlice sorgulandığında AN öyküsüne rastlanması nadir değildir.

Tanıda EEG şart olmamakla birlikte, eğer kaydedilirse genellikle normaldir. Bununla beraber jeneralize diken yavaş dalgalar veya sentrotemporal diken dalgalar görülebilir. Fokal bir yavaşlama ya da yapısal lezyon düşündüren bir bulgu yoksa, EEG'de görülen bu anomaliler prognoz açısından önem arz etmezler. Ancak fokal yavaşlama ve diğer beklenmedik bulgulara rastlanması klinisyende şüphe uyandırmalıdır. Zira fokal yavaşlamanın görüldüğü olgularda hem ileriki yıllarda epilepsi gelişimi riski artmıştır, hem de bu olguların altta yatabilecek bir yapısal anomali açısından da değerlendirilmesi gerekebilir.[13] Yine uzamış ateşli nöbetleri olan bir olgunun EEG'sinde posterior yerleşimli, düşük amplitüdlü çoklu dikenlerin görülmesi olgunun Dravet sendromu olabileceğine dair

şüphe uyandırmalıdır. Nörogörüntüleme yapısal bir lezyon şüphesi olmadığı sürece gerekli değildir.

Ateşli nöbetlerin çoğunlukla tek şahidi, bebeğin geçirdiği nöbet karşısında dehşete düşmüş ve panik halindeki aileleridir. Bu yüzden de anamnez alınırken dikkatli olunmalı, kişilerin olayları ve süreleri doğru bir biçimde aktaramayacağı akılda tutulmalıdır. Dolayısıyla ayırıcı tanıları değerlendirirken de dikkatli davranmak gerekir. AN ile sık karışabilecek tablolar arasında ateşle ilişkili titremeler, senkop, nefes tutma, ateşli olmayan ancak altta yatan hastalığa sekonder nöbetler (örneğin ishal zemininde elektrolit dengesizliği) önde gelir. Ancak akut dönemde mutlaka dışlanması gereken en önemli tablo santral sinir sistemi enfeksiyonlarıdır, eğer şüphe varsa lomber ponksiyon mutlaka yapılmalıdır.

Günümüzde ateşli nöbetler için düzenli olarak nöbet önleyici ilaçların kullanımı terkedilen bir uygulamadır. Genel bakım önerileri ve gereken olgularda ateşli hastalık dönemlerinde benzodiyazepin uygulamaları tercih edilir.

3.A. Genetik Epilepsi, Febril Nöbet +: GEFS +

Genetik epilepsi, febril nöbet + sendromları hem genotipik, hem de fenotipik açıdan oldukça geniş bir spektrumu içerir. Bu spektrumun en temel tanımlayıcı özelliği ateşli nöbetlerdir, 6. ay gibi görece erken bir dönemde başlayabilir ve 6 yaş sonrasında da devam edebilirler. Değişik nöbet tipleri ilerleyen yaşlarda eklense de, tablonun genel olarak ergenlik dönemi civarında sonlanması beklenir. Kalıtım çoğunlukla otozomal dominanttır, ancak farklı kalıtım paternleri ve değişken penetrans ile ekspresyon nedeniyle ailedeki farklı bireyler, farklı şekillerde etkilenebilir. Ailede Dravet sendromu, myoklonik atonik epilepsi veya infantil spazm olguları da bulunabilir. SCN1A, SCN1B gibi voltaj kapılı sodyum kanalı üzerine etkili genlerde, GABRG2 gibi GABA reseptör genlerinde, voltaj kapılı potasyum veya kalsiyum kanalları, nikotinik asetilkolin reseptörü ve sintaksin 1B ilişkili genlerdeki mutasyonların bu tablolara yol açabileceği gösterilmiştir.

EEG kayıtlarında normal bir zemin aktivitesi görülür. Zaman zaman fokal ve jeneralize bulgular ayrı ayrı veya birlikte bulunabilir. Eğer nörogörüntüleme yapılırsa normal olması beklenir.

3.B. Febril Status Epileptikus

Febril status epileptikus (FSE) tablosu 38º C'yi aşan ateşli hastalık zemininde ortaya çıkan ve 30 dakikadan uzun süren nöbetleri tanımlamak için kullanılır. Özellikle Dravet sendromu ve GEFS+ tablolarının FSE'ye yatkınlığı artırdığı bilinmektedir. Bu tablolarda da santral sinir sistemi enfeksiyonları mutlaka düşünülmeli ve dışlanmalıdır. Prognoz altta yatan etyolojiye bağlıdır, çocukluk çağında FSE öyküsünün ilerleyen yıllarda gelişen meziyal temporal skleroz ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür.

Çocukluk Çağında Epilepsi

1. Kendiliğinden Sonlanan Fokal Epilepsiler (Self-Limited Focal Epilepsies Of Childhood Syndromes)

Çocukluk çağında başlayan kendiliğinden sonlanan fokal epilepsi tabloları, pediatrik epilepsi vakalarının %25'ini oluşturur.[14] Bu tablolar yaşa bağımlı olarak ortaya çıkarlar, çocuğun nörolojik muayenesi ve gelişimi normaldir. Görüntülemelerde yapısal lezyonlar tespit edilmez, öyküde epilepsiye yol açabilecek bir özellik, örneğin travma veya hipoksi anamnezi bulunmaz. Tedaviye cevapları yüz güldürücüdür ve genellikle ergenlik dönemi civarında tablo sonlanır. Her sendromun oldukça tipik klinik özellikleri ve EEG bulguları vardır, nadiren arada kalan veya farklı sendromlarla, hatta genetik jeneralize epilepsilerle örtüşen bulguları olan vakalar da çıkabilir. Bu sendromlar için net olarak ortaya konmuş mutasyonlar yoksa da, çoğu olguda ailede başka epilepsi vakaları da bulunur.

1.A. Sentrotemporal Dikenli Kendiliğinden Sonlanan Epilepsi (Rolandik Epilepsi) (Self-Limited Epilepsy With Centrotemporal Spikes)

Çocukluk çağının en sık fokal epilepsi sendromudur. En sık başlangıç zamanı 7 yaş civarı olsa da, 1 yaş ila 14 yaş arası dönemde başlayabilir. Nöbetler kısa sürelidir; çoğunlukla 2-3 dakikayı aşmazlar. Çoğu olguda da oldukça seyrek görülürler, olgu başına ömür boyu toplamda 10'dan az nöbet beklenir.

Nöbetlerin semiyolojisi epey özgündür. Yüzün tek tarafını, dili ve gırtlağı etkileyen fokal klonik veya tonik nöbetler görülebilir, bu bölgeyi etkileyen uyuşma veya paresteziler gibi somatosensöryel bulgular tarif edilebilir, anlama korunmuş olmasına karşın konuşmada duraksama (dizartri ya da anartri) ve siyalore tabloya eşlik eder. Bu fokal nöbetler bazen bilateral tonik klonik nöbetlere evrilebilirler. Nöbetler çoğunlukla gece ve uyku esnasında olduğu için anamnezde fokal başlangıç öyküsü atlanabilir.

Komorbid bir durum olmadığı sürece çocukların nörogörüntülemeleri, nörolojik muayeneleri, kognitif yetileri ve gelişimleri normaldir. EEG kayıtlarında, özellikle uyuklama ve uyku ile ortaya çıkan, sentrotemporal yerleşimli, yüksek amplitüdlü keskin ve yavaş dalgalar izlenir. Temel aktivite normaldir.

Hastalığın aktif döneminde davranışsal veya nöropsikolojik sorunlar izlenebilse de, nihai prognoz oldukça iyidir, nöbetler ergenlik döneminin ortalarında sonlanır. Tedavi kararı verilirken nöbetlerin sıklığı kadar ailenin beklentileri de göz önünde tutulmalıdır. Nadir nöbetleri olan olgularda tedavisiz izlem bir seçenek olabilir. Karbamazepinden valproik asite, birçok nöbet önleyici ilaç tercih edilebilir. Ancak atipik vakalarda ve EEG anomalilerinin çok yoğun olduğu olgularda karbamazepin gibi ajanların klinik ve elektrofizyolojik kötüleşmeye yol açabileceği, uykuda elektriksel status tablosunun ortaya çıkışını kolaylaştırabileceği akılda tutulmalıdır.

1.B. Otonom Nöbetli Kendiliğinden Sonlanan Epilepsi (Panayiotopoulos Sendromu) (Self-Limited Epilepsy With Autonomic Seizures)

Eski isimleri çocukluğun erken başlangıçlı oksipital paroksizmli epilepsisi ve Panayiotopoulos sendromu olan bu tabloda, erken çocukluk döneminde uzamış otonom nöbetler tipiktir. Bir yaşından 14 yaşına kadar görülebilse de, tipik başlangıç zamanı 3 ila 6 yaşlar arasıdır. Nöbetler seyrektir, olguların dörtte biri hayatında tek nöbet geçirir.

Nöbet süreleri bu tabloda oldukça uzundur, görece kısa nöbetler dahi 10-15 dakika civarı sürerken, 30 dakikayı aşan, hatta saatler süren otonom status atakları hiç de nadir değildir. Nöbetlerin başlangıcında çocukların bilinci açıktır, midelerinin bulandığını dile getirebilirler. Öğürme, kusma, soluk görünüm veya aksine yüzde kızarma, karın ağrısı, pupil değişiklikleri, vücut sıcaklığı

değişimleri gibi otonom bulguların yanı sıra nadiren hayatı tehdit edebilecek kardiyorespiratuar sistem etkilenimi görülür. Bunu takiben baş ve göz deviasyonu, genel hipotoni veya fokalden bilaterale evrilen tonik klonik nöbetler izlenebilir. Nöbetler bu tabloda da sirkadyen özellik gösterir, çoğunlukla gece ve uykuda ortaya çıkarlar.

Çocuklar ilk kez nöbet geçirdiklerinde, hele ki bu nöbet bir otonom status ise ayırıcı tanı oldukça zorlu hale gelebilir. Entoksikasyonlar ve enfeksiyonların dışlanması gerekebilir, hastalar bu esnada gereksiz tedavilere ve bunlardan kaynaklanan komplikasyonlara ve yan etkilere maruz kalabilirler.

Nörogörüntülemeler normaldir, çocukların nörolojik muayeneleri, kognitif yetileri ve gelişimleri yaşlarıyla uyumludur. EEG bulguları hem uyku deprivasyonuyla, hem de uykunun kendisiyle belirginleşir, genelde posterior yerleşimli, multifokal, yüksek amplitüdlü diken, keskin ve yavaş dalgalar izlenir. Temel aktivite normaldir. Bu sendroma özgü olmamakla birlikte olguların bir kısmında göz kapama ve fiksasyon kaybı sensitivitesi görülebilir, fotosensitivite beklenmez.

Hastalığın aktif döneminde nöropsikolojik profilde çok silik bozulmalar olabilir ama hastalığın prognozu mükemmele yakındır, olguların çoğunda birkaç yıl içinde nöbetler sonlanır. Tedavisiz takip stratejisi çoğu vaka için uygundur. Entelektüel hasar beklenmez. Vakaların yaklaşık beşte birinde sendrom başka bir kendiliğinden sonlanan epilepsi tablosuna, genellikle de sentrotemporal dikenli KSE'ye dönüşüm gösterebilir. Nadiren uykuda elektriksel status tablosuna gidiş görülebilir.

1.C. Çocukluk Çağının Oksipital Görsel Epilepsisi (Gastaut Sendromu) (Childhood Occipital Visual Epilepsy)

Eski ismiyle çocukluğun geç başlangıçlı oksipital dikenli epilepsisi olarak anılan bu tablonun en sık başlangıç yaşı 8-10 yaş civarında olsa da, ilk nöbet 2 ila 19 yaş arası bir dönemde görülebilir. Yukarıda anlatılan diğer iki tabloya kıyasla çok daha nadir izlenen bu sendromda, nöbetlerin süresi çok kısa olmakla birlikte sıklığı daha fazladır.

Uyanıklıkta fokal görsel nöbetler, sendromun temel göstergesidir. Tipik olarak görme alanında ortaya çıkan renkli benekler gibi elementer görsel fenomenler izlenir. Bunu baş ve göz deviyasyonu takip edebilir. İktal körlük, görsel halüsinasyonlar ve metamorfozi, makropsi, palinopsi gibi illüzyonlar, göz kırpma gibi oksipital lob kökenli başka bulgular da tarif edilebilir. Nöbetler sıktır, genellikle saniyeler sürer, 3 dakikayı aşmaları olağan dışı kabul edilir. İktal veya postiktal dönemde migrenöz karakterde baş ağrısı, orbital ağrı, bulantı ve kusmaya rastlanabilir.

Kranyal manyetik rezonans görüntülemenin normal olması beklenir. Çocukların bilişsel ve nörolojik gelişimleri normal olmakla birlikte, ayrıntılı nöropsikolojik değerlendirmelerde silik bulgular saptanabilir.15 EEG kayıtlarında normal bir zemin aktivitesinin üzerinde oksipital yerleşimli diken ve keskin yavaş dalga deşarjları izlenir. Uyku bu deşarjların kaydedilme olasılığını artırır. Patognomonik sayılmamakla birlikte olguların önemli bir kısmında fiksasyon kaybı duyarlılığı görülür.

Bu tablonun ayırıcı tanısında diğer oksipital kökenli epilepsi sendromlarının yanı sıra auralı migrenin de düşünülmesi gerekir. Neredeyse günlük sıklıkta tekrarlanan ataklar, görsel semptomların ani gelişimi ve kısa sürmesi, nöbetteki görsel semptomların (yuvarlak renkli diskler) migren aurasından (akromatik, lineer görsel halüsinasyonlar) şekilsel olarak farklılık arz etmesi ve eşlik edebilen göz deviyasyonu gibi bulguların varlığı tablonun migrenden ayrıştırılması açısından önemli ip uçlarıdır.

Diğer kendiliğinden sonlanan epilepsilere kıyasla bu tabloda nöbetler oldukça sıktır, dolayısıyla profilaktik tedaviye ihtiyaç duyulur. Fokal kökeni nedeniyle ilk tercih edilecek ajan karbamazepin ve benzerleridir.

Bu tablonun prognozu, diğer kendiliğinden sonlanan epilepsiler kadar iyi değildir, hastaların yaklaşık yarısında, birkaç yıl içinde nöbetlerin sonlanması beklenir. Hastalık sürecinde nadiren de olsa uykuda elektriksel statusa gidiş görülebilir, yeni eklenen beklenmedik klinik bulguları olan veya kognitif gerileme sezilen olgularda mutlaka uyku EEG kaydı yapılmalıdır.

1.D. Fotosensitif Oksipital Lob Epilepsisi

Fotosensitif oksipital lob epilepsisi genellikle çocukluk veya ergenlik döneminde başlayan nadir bir sendromdur. Tek tük erişkin başlangıçlı olgular da literatürde bildirilmiştir. Kızlarda çok daha sık görülür. Görsel uyaranlarla, özellikle de titreşen ışıklarla tetiklenen fokal nöbetlerle karakterizedir. Nöbet görsel bulgularla başlar, küçük çocuklarda bu bilginin anamnezde öğrenilmesi güç olabilir, bunun için çocuklardan nöbetlerden önce gördükleri şeylerin resmini yapmalarının istenmesi faydalı olabilir. Bu görsel bulgular, ışıklar, uçuşan renkli noktalar, bulanıklık veya daha forme şekiller şeklinde olabilir, hasta bu görselleri takip edercesine başını ve gözlerini o yöne çevirebilir.

Tabloya refleks nöbetler hakim olsa da, olguların yarısında spontan nöbetler de eşlik edebilir. Nöbetler genelde kısa süreli (<3 dk) olmasına karşın zaman zaman diğer bölgelere yayılım gösterebilir. Bu durumda sefalik his, epigastrik yükselme hissi, bilinç kaybı ve bilateral tonik klonik nöbetlere evrilme gözlenebilir. Tablonun genetik jeneralize epilepsilerle örtüştüğü vakalar da tanımlanmış olup, bu durumda tipik absanslar, myoklonik nöbetler ve jeneralize tonik klonik nöbetler sürece eklenebilir.[16]

Bu olgularda yapısal lezyonu dışlamak için kranyal MR görüntüleme yapılması önerilir. Nörolojik muayene ve bilişsel gelişim normaldir. Fikse bir görme kusuru gibi bulgular tanının mutlaka kritik bir biçimde yeniden ele alınmasına ve ayrıntılı bir ayırıcı tanı çalışması yapılmasına aracılık etmelidir.

EEG kayıtlarında oksipital yerleşimli diken ve çoklu diken dalga deşarjları dikkat çeker. Bu deşarjların aralıklı ışık uyaranı ve göz kapama ile belirginleştiği görülür. Temel aktivite normaldir, bariz bir fokal yavaşlama gibi bulguların eşlik etmesi veya çok düşük frekanslı aralıklı ışık uyaranlarda fotoparoksizmal yanıtların kaydedilmesi gibi durumlar tanının tekrar gözden geçirilmesini gerekli kılar.

Prognozu değişkendir, kimi olgular sadece birkaç nöbet geçirirken, olguların bir kısmında yıllar içerisinde remisyon görülür, geriye kalanlar ise refleks nöbetler geçirmeye devam ederler. Çoğu olguda monoterapi ve mümkünse tetikleyicilerden kaçınma yak-

laşımı ile nöbetleri kontrol altına almak mümkündür.

1.E. Çocukluk Döneminin İyi Huylu Nöbet Geçirme Yatkınlığı Sendromunun Diğer Öğeleri

Yukarıda tanımlanan beylik tablolara tam olarak uymayan ancak yine çocukluk çağında başlayıp kendiliğinden sonlanan fokal nöbetlerle seyreden başka nadir tablolar da mevcuttur. Bunların arasında çocukluk çağının afektif nöbetli iyi huylu epilepsisi, parietal dikenli ve somatosensöryel uyarılmış dikenli iyi huylu epilepsi, frontal ve orta hat dikenlerle ilişkili fokal nöbetlerle şekillenen epilepsi gibi tablolar sayılabilir.

2. Genetik Fokal Epilepsiler

Genetik fokal epilepsiler grubu genellikle tek gen ilişkili fokal epilepsi sendromlarını içermektedir. Aile öyküsü belirgin olmakla birlikte, aynı ailedeki olguların semptomları birbirinden farklılık arz edebilir. Genetik olmayan gruba göre nöbetlerin kontrolünün daha zorlu olması beklenir ancak prognoz altta yatan mutasyona göre değişkenlik gösterir. Her aileyi tek bir epilepsi sendromunda sınıflamak mümkün olmayabilir, zira aynı aile içinde dahi farklı sendrom fenotiplerine uyan olgulara nadir olmayarak rastlanmaktadır.

2.A. Otozomal Dominant Frontal Lob Epilepsisi – Uykuyla İlişkili Hipermotor (Hiperkinetik) Nöbetler

Geçmiş yıllarda bir hareket bozukluğu olduğu düşünülmüş olan uykuyla ilişkili hipermotor nöbetler, epileptik etyolojinin ortaya konmasını takiben bu şekilde sınıflanmaya başlanmıştır. Aile ağacı ayrıntılı incelendiğinde penetransı tam olmayan bir otozomal dominant kalıtım paterni dikkat çeker, aynı aile içinde, aynı mutasyonu taşıyan bireylerde dahi epilepsi tablosu ciddi değişkenlik gösterebilir. Sporadik olgulara ailesel olgulardan daha sık rastlanır, bu olguların bir kısmının denovo mutasyonları temsil ettikleri, bir kısmının da daha önceden tanı almamış, görece silik fenotipli vakaların soyundan geldikleri varsayılabilir.

İki yaşından 64 yaşına kadar nöbet başlangıcı bildirilmişse de, nöbetler sıklıkla çocukluk çağında kendini gösterir. Yüzeyel uyku (NREM 2 evresi) esnasında kümeler halinde ortaya çıkan ve oldukça sık tekrarlayan, stereotipik ve kısa süreli nöbetler karakteristiktir. Nöbetler 2 dakikadan kısa sürer, bilinç genellikle korunmuştur, postiktal bulgular pek beklenmez.[17] Dört tip nöbet şekli ön plana çıkar, bunlar: hipermotor nöbetler, asimetrik bilateral tonik nöbetler, çok kısa motor nöbetler (epileptik uyanıklık reaksiyonları) ve uzamış nöbetler (epileptik gezinme) şeklindedir. Tedavisiz vakalarda aynı gece içinde onlarca nöbet olabilir.

Ayırıcı tanıda sıklıkla parasomniler ve fonksiyonel ataklarla karıştırılırlar. Olguların yarısında interiktal hatta iktal EEG'nin dahi normal olması bu ayrımı daha da zorlaştırır. Tüm gece boyunca görülebilmeleri, gecenin ilk yarısında görülme eğiliminde olan NREM ve gecenin ikinci yarısında görülen REM parasomnilerinden ayrım konusunda yol gösterici olabilir. Yine parasomni ataklarına kıyasla süreleri çok kısadır ve parasomninin aksine amnezinin olmadığı nöbetler görülebilir.

Etyolojide birden fazla sayıda mutasyon tanımlanmıştır. Nöronal nikotinik asetilkolin reseptörleri (örneğin CHRNA4, CHRNA2, CHRNB2), potasyum kanalları ile ilişkili genler (KCNT1) ve mTOR yolağı ilişkili genlerde mutasyonların bu tabloya yol açabildiği bilinmektedir. Genetik ve genetik-yapısal etyolojiler dışında benzer klinik sendrom, edinilmiş olarak da ortaya çıkabilir.

Kranyal MR görüntülemelerinin normal olması beklense de, olgu bazında fokal kortikal displaziler bildirilmiştir. Tedavide en etkili ajan karbamazepindir, olguların büyük bir çoğunluğunda farmakolojik tedaviyle nöbet kontrolü sağlanabilir. Asetilkolin reseptör mutasyonu olan dirençli olgularda nikotinin etkili olabileceğine dair ilginç gözlemler bulunmaktadır.[18] Farmakolojik tedaviye dirençli olgularda, altta yatan bir lezyon gösterilebilirse cerrahi girişimler planlanabilir veya seçilmiş olgularda vagal sinir stimülasyonu bir seçenek olabilir.

2.B. Ailesel Temporal Lob Epilepsileri

Ailesel temporal lob epilepsilerinde öne çıkan iki sendrom bulunmaktadır. Bunlardan ilki ailesel meziyal temporal lob epilepsisi olup, nöbetler genellikle adolesan dönemde veya erken erişkinlikte başlar. Otozomal dominant ya da kompleks bir aktarım paterni izlenen bu sendromda ateşli nöbet öyküsünün olmaması veya MR bulgularının yokluğu dikkat çekicidir.

Bir diğer sendrom ise ailesel otozomal dominant lateral temporal lob epilepsisidir. İşitsel bulgularla seyreden ve otozomal dominant aktarım gösteren bir epilepsi sendromudur. Geç ergenlik döneminde başlayan bu tablo kendiliğinden sonlanabilir. Nöbetlerin farmakolojik tedaviye cevabı iyidir. En sık iktal bulgu çınlama, uğultu gibi pozitif işitsel semptomlar olup, nöbetler nadiren dış kaynaklı seslerle de tetiklenebilir. Olguların yarısında LGI1 mutasyonları saptanır.

2.C. Değişken Odaklı Ailesel Fokal Epilepsi

Farklı aile üyelerinde, farklı kortikal bölgelerden kaynaklanan nöbetlerin izlendiği bu tablo oldukça nadirdir. Nöbet semiyolojileri kişiler arasında değişkenlik gösterir. Aktarım şekli otozomal dominanttır, nöbetler 1 ila 52 yaş arasında başlayabilir. Farmakolojik tedaviye cevap iyidir ve nöbetler 4.-5. dekad civarında kendiliğinden sonlanır.

2.D. Diğerleri

Yukarıda sayılanların yanı sıra ILAE tarafından sınıflanmamış ancak vaka bazında bildirilmiş başka nadir sendromlar da mevcuttur. Bunların arasında konuşma dispraksisi ile giden otozomal dominant rolandik epilepsi – epilepsi afazi spektrumu, egzersiz distonisi ve yazıcı krampının eşlik ettiği otozomal resesif rolandik epilepsi, perisantral dikenli fokal epilepsi gibi sendromlar bulunur.

2.E. Fokal ve Jeneralize Nöbetlerin Birlikte Olduğu Genetik Tablolar

Genetik epilepsilerin arasında fokal ve jeneralize nöbetlerin birlikte izlenebildiği tablolar da mevcuttur. Bunlar arasında yukarıda değinilen genetik epilepsi, febril nöbet + (GEFS+), aşağıda değinilecek olan GLUT1 eksikliği ve ailesel erişkin myoklonik epilepsi gibi tablolar yer alır.

3. İdyopatik/Genetik Jeneralize Epilepsiler

Çocukluk çağında başlayan hemen tüm jeneralize epilepsi send-

romlarının, her ne kadar kompleks kalıtım paterni nedeniyle çoğunda spesifik genleri gösterilemese de, genetik bir etyolojiden köken aldığı düşünülmektedir. Buna göre de eski sınıflamada idiyopatik jeneralize olarak isimlendirilen epilepsi grubu, yeni sınıflamalarda genetik ve idiyopatik jeneralize epilepsiler olarak adlandırılmaya başlanmıştır. Çocukluk çağında başlayan genetik – idiyopatik jeneralize epilepsiler arasında çocukluk çağı absans epilepsisi, göz kapağı myoklonili epilepsi ve myoklonik absans epilepsisi yer almaktadır. Konu bütünlüğünün sağlanması bağlamında, daha ileri yaşlarda başlayan absans epilepsisi sendromları da burada ele alınacaktır. Yine henüz ILAE sınıflamasında yer almamasına karşın erken çocukluk döneminin myoklonik epilepsisi tablosuna da değinilecektir.

3.A. Myoklonus Epilepsileri

Myoklonus epilepsileri, önde gelen nöbet tipinin myoklonik nöbetler olduğu epilepsi tablolarıdır, bunun yanı sıra absanslar ve jeneralize tonik klonik nöbetler de eşlik edebilir. İdyopatik jeneralize epilepsilerde görülen myoklonik nöbetler, ani, kısa süreli, bilateral, simetrik veya asimetrik olabilen klonik hareketlerdir. Genellikle distal, bölgesel veya aksiyel bir yerleşim gösterirler. Spontan veya çakan ışıklar, praksis veya kognitif süreçler gibi tetikleyici bir uyarana cevaben ortaya çıkabilirler. Bu nöbetler genellikle farkındalığın korunduğu nöbetlerdir ancak hastalar özellikle de kümelenen myoklonik atakları esnasında bir "beyin sisi" tarif edebilirler. Myoklonik nöbetler esnasında EEG'de kısa süreli, jeneralize, çoklu diken-dalga deşarjları görülür. Deşarjların asimetrik olması veya değişken bölgelerde zaman zaman odakvari bir görünüm alması şaşırtıcı değildir.

3.A.I. Myoklonik Atonik Epilepsi – Doose Sendromu

Eski ismiyle myoklonik astatik epilepsi tablosu, heterojen fenotipi nedeniyle hem genetik jeneralize epilepsiler arasında, hem de gelişimsel ve epileptik ensefalopatiler arasında sınıflandırılmaktadır. Erken çocukluk döneminde başlayan bu tablo, olguların üçte ikisinde normal bir gelişim göstermekte olan çocuklarda ortaya çıkar. Ailelerde genetik epilepsi febril nöbet + öyküsü olabilir. Olguların büyük bir kısmında poligenik kalıtıma uyar şekilde kompleks bir kalıtım paterni izlense de, tabloyla direkt ilişkilendirilmiş patojenik varyantlar da tanımlanmıştır.[19] Vakaların %5'inde GLUT1 eksikliğine yol açacak şekilde SLC2A1 mutasyonu bulunur.20

Myoklonik atonik nöbetler hastalığın belirleyici bulgularıdır, bu nöbetlerde ekstremite proksimallerini daha belirgin etkileyen kısa miyokloniler ve bunu takiben ortaya çıkan çok kısa atonik dönemler görülür. Bu atonik komponent başın öne düşmesine neden olacak kadar hafif veya hastayı düşürecek kadar şiddetli olabilir. Miyokloniler, absanslar veya jeneralize tonik klonik nöbetler sürece eşlik edebilir ancak fokal nöbetler veya epileptik spazmlar tanının dışlanmasını gerektirir. Nöbetler ani ve patlayıcı bir biçimde, tıpkı bir fırtına gibi başlar. Jeneralize tonik klonik ve myoklonik nöbetler bir arada görülür, nöbet sıklığı yüksektir. Tedaviye dirençli seyir ve nonkonvülsif status atakları nadir değildir. Nöbetlerin aktif olduğu dönemde gelişimde duraksama hatta bir miktar gerileme görülebilir, ataksi gibi bulgular tabloya eklenebilir, ancak nöbetlerin yatışması ile hastaların kognitif açıdan da daha iyiye gidebildikleri gözlenir.

EEG incelemelerinde hastalığın başlangıç döneminde temel aktivite normaldir. Paryetal bölgelerde monomorfik teta ritmleri sıkça izlenir. Nöbet sıklığı arttıkça temel aktivitenin yavaşladığı görülebilir. İnteriktal olarak düzensiz jeneralize diken yavaş dalga boşalımları görülür. Nöbetler esnasında miyoklonilere eşlik eden jeneralize düzensiz çoklu dikenler ve atonik komponente eşlik eden yavaş dalgalar görülür. Özellikle küçük yaştaki çocuklarda hipsaritmiye benzer kaotik bir aktivite ve ilerleyen dönemde de yavaş diken dalga deşarjları (≤2.5 Hz) izlenebilir, bu vakaların spektrumun daha ciddi tarafında kaldığı ve epileptik ensefalopati olarak nitelendirilmelerinin daha doğru olduğu düşünülmektedir.

Tedavide valproik asit, lamotrijin, levetirasetam, topiramat gibi ajanlar kullanılır, karbamazepin ve fenitoin gibi ajanlardan kaçınılmalıdır. Özellikle status tablosu ile seyreden olgularda klobazam faydalı olabilir. Dirençli vakalarda ketojenik diyet de düşünülmesi gereken bir tedavi yöntemidir. Başlangıçta dirençli bir seyir izlense de, olguların üçte ikisinde ilk 3 yıl içinde remisyon sağlanır. Geri kalan olgularda ise nöbetler devam eder, davranış sorunlarında artış ve bilişsel fonksiyonlarda bozulma görülür. Prognoz açısından ilginç bir gösterge ateşli nöbet öyküsüdür, olguların dörtte birinin anamnezinde bulunur ve bu olguların uzun dönem sonuçları daha yüz güldürücüdür. Tonik nöbetlerin varlığı, tekrarlayan nonkonvülsif statuslar ve çok yoğun EEG bulgularının varlığı kötü prognoz lehinedir.

3.A.II. Erken Çocukluk Döneminin Myoklonik Epilepsisi

Beş yaş altında gelişimi normal çocuklarda başlayan, myoklonik nöbetlerin yanı sıra eşlik edebilen absanslar ve jeneralize tonik klonik nöbetlerle şekillenen iyi prognozlu bir sendromdur. Henüz ILAE tarafından ayrı bir sendrom olarak kabul edilmemiştir. EEG kayıtlarında jeneralize diken, çoklu diken ve yavaş dalgalar izlenir. Nöbetlerin ergenlik döneminde sonlanması beklenir.[21]

3.B. Absans Epilepsileri

Absans epilepsileri, absans tipi nöbetlerin ön planda olduğu klinik tablolardır. Ani başlayıp, ani sonlanan farkındalığın kaybolduğu bu nöbetler Calmeil tarafından 1824 yılında çok yerinde bir isimlendirme ile "absans" nöbetleri olarak tanımlanmışlardır. Tipik absanslar birkaç saniyeden yarım dakikaya kadar sürebilir, bu esnada EEG'de tipik 3 Hzlik diken yavaş dalgalar görülür. Çok kısa nöbetlerin yakalanması için hastalara hiperventilasyon gibi tetikleyici manevralar esnasında repetetif görevler (örn. sayı sayma, ritmik parmak vurma) verilip deşarjlar esnasında bunlarda aksama olup olmadığı değerlendirilir. Tipik absanslar yalnız farkındalık kaybı ile gidebilir veya silik otomatizmler, otonom bulgular veya hafif miyokloniler eşlik edebillir. Nöbet süresi uzadıkça otomatizmlerin ortaya çıkma ve daha renkli otomatizmler görülme ihtimali artar.

Atipik absans nöbetleri ise daha çok epileptik ensefalopati tablolarında ve idiyopatik jeneralize epilepsi tabloları dışındaki sendromlarda görülen, farkındalık kaybının daha hafif olduğu, yavaş (<2.5 Hz) diken yavaş dalgalar ile karakterize nöbetlerdir.

3.B.I. Çocukluk Çağının Absans Epilepsisi

Çocukluk çağı epilepsilerinin önemli bir bölümünü oluşturan çocukluk çağının absans epilepsisi (ÇAE) sendromu, okul çağındaki epilepsi olgularının %10-17'sini teşkil eder.[22] Tipik başlangıç zamanı altı yaş civarı olmakla birlikte nöbetler 4 ila 10 yaş arası

dönemde başlayabilir. Kızlarda daha sık rastlanır. Genetik - idiyopatik jeneralize epilepsiler arasında sınıflanan ÇAE, kompleks bir poligenik aktarım paterni gösterir. Vakaların önemli bir kısmında aile öyküsü bulunur, ancak monozigotik ikizlerde dahi konkordans tam değildir.

Hastalığın kardinal bulgusu tipik absans nöbetleridir, çoğu olguda hiperventilasyon ile klinik olarak tetiklenebilirler. Hatta henüz tedavi başlanmamış bir olguda, üç dakika başarılı bir biçimde hiperventilasyon yapılmasına karşın hiç epileptiform deşarj tetiklenemiyorsa tanının gözden geçirilmesi gerekir.[23] Hastaların bir kısmında tabloya jeneralize tonik klonik nöbetler eklenebilir. Myoklonik nöbetlerin varlığı tanıyı yeniden değerlendirmeyi gerektirir. Absans nöbetleri çoğunlukla 10-15 saniye civarı sürer, çocuk bu esnada duraksar, cevapsız hale gelir, göz kürelerinde geriye doğru deviasyon eşlik edebilir. Silik otomatizmalar ve göz hareketleri nadir olmayarak eşlik eder. Bu otomatizmalar aynı hasta için dahi stereotipik değildir. Aynı gün içinde onlarca nöbet olabilir. EEG'de bilateral simetrik, 2.5-4 Hzlik ritmik diken yavaş dalgalar görülür. Çoğu olguda bu aktivite frontosantral bölgede belirgin olarak izlense de oksipital dominans gösteren vakalar da nadir değildir. İnteriktal dönemde olguların dörtte birinde oksipital intermittan ritmik delta dalgaları görülür. Vakaların beşte birinde fotosensitivite izlenir. Temel aktivite normaldir.

Çocukluk çağı absans epilepsisinde çocukların nörolojik gelişimleri normaldir. Bununla birlikte ayrıntılı testler yapıldığında silik kognitif bozukluklar ve psikiyatrik yakınmalar tespit edilebilir.

Prognoz oldukça yüz güldürücüdür. Tedavide ilk kullanılacak ajanlar etosüksimid ve valproik asittir. Karbamazepin ve gabapentin gibi ilaçlar absans nöbetlerini kötüleştirebilecekleri için kontrendikedir. Yalnız tipik absans nöbetleri olan olguların %90'ında erişkin çağa ulaşmadan remisyon görülür. Beklenenden erken veya geç başlangıç, erken dönemden itibaren refrakter seyir, fotosensitivite varlığı, temel aktivitede aksama kötü prognozla ilişkilidir.[24] Olguların küçük bir kısmı ilerleyen yıllarda jüvenil myoklonik epilepsi tablosuna evrilir.

3.B.I.a. Glut1 Eksikliği

Otozomal dominant olarak aktarılan SLC2A1 mutasyonları, GLUT1 eksikliği sendromu tablosuna yol açmaktadır. Bu genetik anomali santral sinir sistemine glukoz taşınma hızının düşmesine sebep olarak oldukça heterojen bir klinik görünüme yol açar. Gelişim geriliği, ataksi, infantil nöbetler ve edinilmiş mikrosefali gibi ağır tablolarla veya paroksizmal diskinezi, hemiplejik migren gibi paroksizmal hadiselerle karşımıza çıkabilse de, tipik absans epilepsisine benzer olgular da nadir olmayarak görülür. Dört yaşından önce başlayan absans epilepsisi tablolarının bu açıdan incelenmeleri gerekir, zira bu olguların %10'unda bu mutasyon saptanır. Nadiren aile üyeleri arasında multifokal veya temporal lob epilepsisi olan vakalar da bulunabilir.[25] Bu olgularda tanı BOS glukozunun bariz düşük olması (BOS/kan glukozu <%50) ile konur. Ketojenik diyet, hem nöbetlerin kontrol altına alınması hem de kognitif gelişim açısından faydalıdır.

3.B.II. Jüvenil Absans Epilepsisi

Başlangıç yaşı 8-20 yaşlar arasında olmasına ve ergenlik döneminde başlayan genetik – idiyopatik jeneralize epilepsiler arasında sınıflanmasına karşın konu bütünlüğü açısından burada ele alınacaktır. Jüvenil absans epilepsisi (JAE), ÇAE 'den birkaç özelliği ile ayrılmaktadır. Burada da sendromun ana nöbet tipi tipik absanslardır ancak bu tipik absans nöbetlerinin süreleri daha uzun, sayıları daha az ve nöbetler esnasında farkındalık kaybı daha hafiftir. Kişilerin özellikle uzun nöbetler esnasında, nöbet öncesi hareketlerini daha beceriksizce de olsa sürdürmeye çalıştıkları görülebilir. Absans statusları görülebilir. Bu tabloda hastaların %80'inde jeneralize tonik klonik nöbetler hastalık sürecine eklenir, hatta absans nöbetlerinin daha hafif olması nedeniyle tanı konulmasını sağlayan bu JTKNler olabilir. Zaman zaman nöbetlere myoklonik komponentler eşlik edebilir. EEG'de diken yavaş dalga deşarjlarının daha hızlı frekanslarda (3-4 Hz) olduğu ve çoklu dikenlerin eşlik edebildiği dikkati çeker. Hiperventilasyon tıpkı ÇAE'de olduğu gibi absans nöbetlerini başarılı bir biçimde tetikler, olguların dörtte birinde de elektrofizyolojik olarak fotosensitivite saptanır. Uyku deprivasyonu ve uyku, EEG bulgularının ortaya konmasını kolaylaştırır, uykusuzluk hem absansları hem de JTKNleri tetikleyebilir. Jüvenil myoklonik epilepside de bahsedileceği gibi, bu sendromda da sirkadyen özellikler dikkat çekidir, nöbetler sabah erken saatlarde daha sık görülür.

Kompleks bir genetiği olan JAE olgularının ailelerinde sıkça jüvenil myoklonik epilepsi, JAE ve ÇAE olgularına rastlanır.

Tedavi cevabı ve prognozu ÇAE'den kötüdür. Hastaların yaklaşık yarısında medikal tedavi ile nöbet kontrolü sağlanabilir, absans nöbetleri yaşla hafifleyebilse de JTKNler devam eder. Remisyon beklenmez, tedavinin ömür boyu sürmesi gerektiği düşünülmektedir.[26] Tedavide valproik asit, lamotrijin, levetirasetam, etosüksimid gibi ajanlar ve kombinasyonları kullanılabilir. Jeneralize tonik klonik nöbetlerin sıkça eşlik etmesi nedeniyle çoğu olguda etosüksimid tek başına yeterli bir tedavi ajanı değildir. Nöbet agrevasyonu riski ve absans statusunu tetikleyebilmeleri nedeniyle karbamazepin ve gabapentin gibi ajanlardan kaçınılmalıdır.

3.B.III. Diğer Absanslı Epilepsi Sendromları

3.B.III.a. Myoklonilerle giden absans epilepsileri

Myoklonik Absans Epilepsisi

Çocukluk çağında başlayan nadir epilepsi sendromlarından biri olan myoklonik absans epilepsisi veya diğer adıyla Tassinari sendromu olgularında günlük nöbetler görülür. Bir yaşından 12 yaşında kadar görülebilmekle birlikte en sık nöbet başlangıç yaşı 7 yaş civarıdır. Erkek çocuklarda daha sık görülen bu sendromda, nöbetlerin başlangıç döneminde olguların yaklaşık yarısında gelişimsel gerilik farkedilir, nihai olarak da olguların %70'inde entelektüel kayıp tespit edilir. Bunun dışında nörolojik muayene normaldir. Nörogörüntüleme çalışmaları olguların bir kısmında yaygın bir atrofiyi gösterebilir.

EEG kayıtlarında, normal bir zemin aktivitesinin üzerinde 3 Hz ritmik diken yavaş dalgalar ve EMG kanalında eş zamanlı myoklonik boşalımlar görülür, süreleri çocukluk çağı absanslarından uzun olup genelde 10-60 sn arası sürer. Nöbetler esnasında bilinç seviyesi değişken olabilir ve klasik absanslara kıyasla görece korunmuş olabilir. Hastalar miyoklonileri rahatsız edici bulup, sanki durdurmaya çalışıyormuşçasına kendilerine sarılabilirler. Miyoklonilerin omuz ve kolları daha baskın bir biçimde tutuyor olması,

bu kaslarda tonik kontraksiyonların da ortaya çıkması, nöbet esnasında kolların havaya doğru kaldırıldığı tipik bir görünüme yol açar. Hastalar ayakta nöbet geçirdiklerinde öne veya arkaya doğru düşebilirler. Nöbetler esnasında silik fokal bulgular, otomatizmler ve hatta otonom bulgular gözlenebilir. Uyuklama, hiperventilasyon ve olguların beşte birinde aralıklı ışık uyaranı, deşarjları ve nöbetleri tetikleyebilir.

Prognoz, olgu bazında değişkenlik arz eder. Çocukların yarısına yakınında remisyon görülür, geri kalanlarında ya myoklonik absanslar devam eder, ya da yeni nöbet tipleri tabloya eklenir. Tedavide öncelikle valproik asit tek başına veya etosüksimid ile kombinasyon halinde denenebilir. Lamotrijin ve diğer nöbet önleyici ilaçlarla deneyim daha kısıtlıdır. Tek nöbet tipinin myoklonik absanslar olduğu ve farmakoterapiye cevap alınabilen olgularda prognoz daha iyidir.

Göz kapağı myoklonili epilepsi

Eski adıyla Jeavons sendromu olarak bilinen göz kapağı myoklonili epilepsi tablosunun tipik nöbetleri göz kapama veya aralıklı ışık uyaranı ile ortaya çıkan sık göz kapağı miyoklonileridir. Uyanma esnasında daha da sık olan bu göz kapağı miyoklonilerine absans nöbetleri eşlik edebilir de, etmeyebilir de. Kızlarda 2 kat daha sık görülen bu sendromda başlangıç yaşı 2 ila 14 yaş arası değişebilmekle birlikte, nöbetlerin başlangıcı genellikle ilk okula başlangıç zamanlarına denk düşer. Nöbetler hemen her zaman 6 saniyeden kısa sürer, aynı gün içinde yüzlerce kez tekrarlayabilir.

Genetik duyarlılık oldukça belirgin olup, olguların önemli bir kısmında genetik jeneralize epilepsiler lehine aile öyküsü bulunur. Buna karşın şu ana kadar hastalığa neden olarak tanımlanmış herhangi bir tek gen mutasyonu saptanmamıştır.

EEG incelemelerinde göz kapama veya aralıklı ışık uyaranı ile görece hızlı sayılabilecek (3-6 Hz arası) jeneralize çoklu diken ve çoklu diken-yavaş dalga deşarjları izlenir. Tanı için şart olmamakla birlikte bu esnada göz kapağı miyoklonilerinin de gözlenmesi hiç nadir değildir. Hastalık sürecinde gözlenebilen bir hadise olan "absans statusu" esnasında ise posteriorda belirgin çoklu diken dalga boşalımları görülür. EEG'de temel aktivitenin normal olması beklenir, ısrarlı bir aksama, yavaş diken dalgaların varlığı tanının dışlanmasını gerektirir. Tedavi altında olmayan çocuklarda, muayene esnasında parlak ışığın olduğu bir ortamda gözlerini yavaşça kapatmaları istenerek klinik olarak nöbetleri tetiklemek mümkündür. Göz kapama duyarlılığı yalnızca ışığın varlığında görülür, karanlıkta tamamen kaybolur. Yaş ilerledikçe fotosensitivitenin ve göz kapama duyarlılığının körelmesi beklenir.

Olguların bir kısmında self-indüksiyon görülür, bu çocuklar güneşe dönüp ellerini yüzlerinin önünde sallayarak nöbetlerini tetiklerler, bu görünüm yüzünden de bu alt grup "günebakan çiçeği (sunflower) sendromu" olarak da anılmaktadır.

Olguların çoğunda gelişim ve kognisyon normal olmasına karşın, mental kapasite ve dikkat problemleri olan vakalarla da karşılaşılabilir. Bu durum kendi nöbetlerini tetikleyen vakalar arasında daha sık görülmekte ve tedavi başarısı açısından da sorun yaratmaktadır. Zira kısıtlı mental kapasitesi olan çocukları bu self-indüksiyon davranışından vaz geçirmek zorlu olabilmektedir. Sendromun kendisi zaten genel olarak ilaç tedavisine dirençle dikkat çeker, bir absans epilepsisi tipi olarak tanımlanmış olmasına karşın valproik asit tedavisine dirençli seyredebilmesi hayli ilginçtir. Nöbet önleyici ilaçlar jeneralize tonik klonik nöbetleri engelleyebilir, eşlik eden absans nöbetleri varsa bunlar kaybolabilir ancak göz kapağı miyoklonileri ömür boyu devam eder. Belli bir yaştan sonra eşlik eden EEG değişikliklerinin de sönmesi, bu göz kapağı miyoklonilerinin bir hareket bozukluğu olarak sınıflandırılıp sınıflandırılamayacağına dair tartışmaları doğurmuştur.

Bazı hastalarda fotosensitivite çok belirgindir. Bu olgularda ilaç tedavisinin yanı sıra geniş kenarlıklı şapkaların kullanılması veya mavi lensli gözlüklerin takılması da ek fayda sağlayabilir.

Perioral myoklonili absans

Bir başka ilginç tablo olan perioral myoklonili absans epilepsisinde nöbetler 2 ila 13 yaşlar arasında, genellikle de 10 yaş civarında başlar. Nadir bir tablo olup göz kapama duyarlılığı veya fotosensitivite beklenmez. Absans statusları görülebilir, hastalar özellikle de absans kümelerini veya absans statuslarını takiben jeneralize tonik klonik nöbetler geçirebilir. Sendrom ilaçlarla tedaviye dirençli olup ömür boyu sürer.

3.B.III.b. Erken Başlangıçlı Absans Epilepsisi

Üç yaşından önce başlayan absans epilepsileri erken başlangıçlı olarak kabul edilir. Çocukluk çağı absans epilepsisi ve benzer tabloların erken başlangıçlı bir formu olduğu düşünülen, ancak prognozu hem nöbet kontrolü hem de davranışsal problemler açısından daha olumsuz olan bu nadir tablonun ayırıcı tanısında myoklonik atonik epilepsi ve GLUT1 eksikliği tabloları mutlaka göz önünde tutulmalıdır.

3.B.III.c. Absans Statusu Epilepsisi

Nadir bir genetik jeneralize epilepsi tipi olan absans statusu epilepsisinde provoke edilmemiş, tekrarlayan absans statusları izlenir. Tablo ergenlik ve sonrasında ortaya çıkar. Bazı olgularda anamnezde nadir jeneralize tonik klonik nöbetler ve absans nöbetleri bildirilebilir.[27] Absans statusları esnasında EEG'de özellikle geç dönemde klasik 3 Hz dalgaların beklenenden daha yavaş frekanslarda, aritmik görünümde izlenebileceği akılda tutulmalıdır. Tedavi yanıtı genellikle yüz güldürücüdür.

3.B.III.d. Fantom Absanslar

Fantom absans nöbetleri genellikle klinikte fark edilemeyecek kadar hafif seyrettikleri için bu nadir olgular ilk jeneralize tonik klonik nöbetlerini geçirene kadar atlanma eğilimindedir. Absans statusları olguların yaklaşık yarısında görülür. EEG'de diken ve çoklu dikenler içeren jeneralize diken yavaş dalga deşarjları izlenebilir. Sendrom kendi kendine sonlanmasa da nöbet önleyici yanıtı iyidir.[27]

4. Gelişimsel ve Epileptik Ensefalopatiler

Epileptik ensefalopati tabloları gelişimsel yavaşlama ve hatta regresyonla ve sık epileptiform aktivite içeren EEG bulguları ile karakterizedir. Myoklonik-atonik epilepsi değişken prognozu nedeniyle hem genetik jeneralize epilepsiler arasında hem de burada sınıflanmaktadır. Yukarıda anlatıldığı için bu bölümde tekrar değinilmeyecektir.

4.A. Lennox Gastaut Sendromu

Çocukluk çağının ağır epileptik ensefalopati tablolarından biri olan Lennox Gastaut sendromunun (LGS) birçok farklı etyolojisi olabilir. Daha erken yaşlarda başlayan ağır infantil epilepsi sendromlarının uzantısı olarak gelişebilir, keza olguların beşte birinde LGS, infantil spazm sendromunun (West sendromu) devamı olarak ortaya çıkar.[28] Klasik LGS tablosu şunları içerir:

- Farklı tiplerde nöbetlerin varlığı; nöbetlerin 18 yaşından önce başlaması gerekir, bu nöbet tiplerinden en az biri tonik nöbetlerdir, tonik nöbetlerin yanı sıra atipik absanslar, atonik, myoklonik, fokal, jeneralize tonik klonik nöbetler, nonkonvulzif status epileptikus ve epileptik spazmlar görülebilir
- Kognitif ve davranışsal problemlerin varlığı; nöbetlerden önce de var olabilir veya hastalık başlangıcı ile gelişebilir
- EEG'de difüz yavaş diken dalga aktivitesi ve uykuda jeneralize paroksizmal hızlı aktivite varlığı.

Tablo 18 ay ila 8 yaş arası ortaya çıksa da en sık başlangıç yaşı 3-5 yaş civarıdır. On yaş sonrası başlangıç nadirdir. Erkeklerde biraz daha sık görülme eğilimindedir. Olguların büyük bir kısmında altta yatan etyolojiyi belirlemek mümkündür. Nörolojik muayene bulguları ve kranyal görüntüleme bulguları genellikle etyolojiye bağlıdır. MR görüntüleme ve konvansiyonel yöntemlerle altta yatan sebepler tespit edilemediğinde metabolizma panelleri, kromozom karyotipleme ve hatta mümkünse tüm ekzom sekanslama çalışılabilir.

EEG'de temel aktivitenin yavaş olduğu dikkat çeker, etyolojiye bağlı fokal yavaşlamalar gibi bulgular seçilebilir. Uykuda hızlı aktivite paroksizmleri ve jeneralize diken yavaş dalga deşarjları (≤2.5 Hz) oldukça tipik elektrofizyolojik bulgulardır. Yaş ilerledikçe jeneralize yavaş diken dalga deşarjlarının frekansları yavaşlar ve ergenliğin sonundan itibaren de artık seçilemez hale gelirler.

Farklı nöbet tipleri bir arada görülebilse de LGS açısından en önde gelenleri tonik nöbetler ve atipik absanslardır. Tonik nöbetler uykuda çok daha sık olarak izlenen, kaslarda saniyeler-dakikalar süren süreğen tonik kasılmalar ile şekillenen nöbetlerdir. Basit bir göz deviyasyonu kadar basit ve selim olabilecekleri gibi ayaktaki hastayı yere savurarak düşürüp yaralanmasına yol açabilecek kadar şiddetli de olabilirler. Uykunun tetikleyici etkisi o kadar barizdir ki, uykululuğu artıran benzodiazepinler gibi ilaçlar bu nöbetleri tetikleyebilir.[19] Bu nöbetler esnasında EEG'de difüz bir dekrementin ardından yavaş yavaş amplitüdü artan >10 Hz bir hızlı aktivite (rekrutman ritmi) görülür.

Atipik absans nöbetleri bir diğer sık görülen nöbet şeklidir. Hastanın kognitif yıkımı zemininde ayırt etmek mümkün olmayabilir. EEG'de eşlik eden jeneralize yavaş diken dalga deşarjları izlense de, bu aktivitenin de iktal mi yoksa İnteriktal bir bulgu mu olduğuna karar vermek her zaman kolay olmaz.

Atonik nöbetler daha genç yaşlarda görülen ve her ne kadar çok kısa sürse de ciddi sorun teşkil eden bir nöbet tipidir. Nöbet esnasındaki ani tonus kaybı düşmelere ve yaralanmalara yol açar. Myoklonik nöbetler de kısa sürelerine karşın düşmelere ve yaralanmalara sebep olabilirler. Fokal bilinç kaybı ile giden, klasik jeneralize tonik klonik nöbetler ve epileptik spazmlar da tabloya eşlik edebilir.

Ayırıcı tanıda özellikle dikkat edilmesi gereken tablolar subakut sklerozan panensefalit ve myoklonik atonik epilepsidir, zira bu olguların prognozu ve tedavi cevabı LGS'den hayli farklı olabilir. LGS düşünülen bir olgunun EEG'sinde bariz biparyetal teta ritmlerinin varlığı veya klinik olarak myoklonik-atonik nöbetlerin izlenmesi MAE tanısını akla getirmelidir. Periyodik yavaş dalga kompleksleri görüldüğünde hasta subakut sklerozan panensefalit açısından değerlendirilmelidir. Yine düşük frekanslarda fotoparoksizmal yanıtlar izleniyorsa ayırıcı tanıda CLN2 hastalığı da düşünülmelidir.

LGS'de hem nöbetler, hem de kognitif sorunlar ömür boyu devam eder. Atonik nöbetler zaman içinde yatışabilse de, atipik absanslar ve tonik nöbetler tüm tedavilere karşın sıkça sorun teşkil etmeyi sürdürür. Olguların neredeyse tamamında entelektüel yıkım ve davranış problemleri süregider.[29] Tedavide birçok farklı nöbet önleyici ajan ve kombinasyonları ile etyolojiye bağlı olarak cerrahi yöntemler denenebilir. Karbamazepin gibi sodyum kanal blokerlerinin nöbetleri artırabileceği akılda tutulmalıdır.

4.B. Uykuda Diken-Yavaş Dalga Aktivasyonu Gösteren Gelişimsel ve/veya Epileptik Ensefalopati

Bu gruba giren hastalıkların temel özelliği, uykuda belirgin artış gösteren diken yavaş dalga deşarjlarıdır. Daha önceden ayrı tablolar olarak tanımlanmış olan Landau-Kleffner sendromu, uykuda süreklilik gösteren diken dalgalar ile karakterize epileptik ensefalopati ve atipik iyi huylu parsiyel epilepsi (psödo-Lennox sendromu) tablolarının, hem klinik açıdan birbirlerine benzer olmaları, hem de tedavi yaklaşımlarının örtüşmesi nedeniyle bu ad altında bir arada sınıflanması önerilmektedir.

Başlangıç yaşı 2 ila 12 yaşlar arasında olmasına karşın en sık 4-5 yaşlarında görülen bu tablolar daha önce normal gelişim gösteren bir çocukta ortaya çıkabileceği gibi, hali hazırda çeşitli nörolojik veya gelişimsel sorunlarla takip eden çocuklarda da karşımıza çıkabilir. Klinik olarak hastalık sürecinin başlangıcı ile kognitif, davranışsal veya motor regresyon dikkati çeker. Kimi vakalarda bu regresyon afazi ve işitsel agnozi gibi oldukça sınırlı bir alanı etkilerken, diğerlerinde daha global bir etkilenme göze çarpar.

Bu tablolara spesifik bir nöbet tipi bulunmamaktadır. Hatta hiç nöbeti olmayan çocuklar dahi olabilir. Yine de genele bakıldığında çocuklarda öncelikle 2-5 yaşları arasında başlayan görece tedavi yanıtı olan nöbetler izlenirken, klinik olarak davranışsal ve kognitif regresyonun başladığı dönemde nöbetlerin sıklığının arttığı, dirençli hale geldikleri ve tabloya yeni nöbet tiplerinin eklendiği dikkat çeker. Klinik olarak şüphe uyandıran bir durum söz konusu olduğunda mutlaka uyku EEG kaydı gerçekleştirilmelidir.

Bu tablolarda ortak patognomonik EEG bulgusu uykuda sürekli izlenen, 1.5-2.5 Hz frekanslarında, yaygın diken dalga aktivitesidir. Bu bulgu kliniği de içerecek şekilde "continuous spike wave activity in sleep – CSWS" veya uykuda elektriksel status epileptikus (electrical status epilepticus during sleep – ESES) adları ile anılır. Her ne kadar ilk tanımlanan orijinal kriterlerde bir ayı aşan sürede gerçekleştirilmiş 3 uyku EEG'sinde, yavaş dalga uykusunun %85'ini kaplayan diken ve yavaş dalga aktivitesinin varlığı tanı için şart koşulmuşsa da, günümüzdeki çalışmalarda %50 gibi daha düşük eşik değerler de kullanılmaktadır.[19,30,31] Bu paternin unilateral veya asimetrik olarak da izlenebileceği akılda tutulmalıdır. Fokal ESES tablolarının da olabileceği çeşitli yazarlar tarafından savunulmaktadır. Bunun dışında uyanıklıkta ve uykudaki diğer bul-

gular altta yatan etyolojiye bağlıdır. Olguların bir kısmında uyanıklık EEG'si normal olabilir. Uykuda ESES aktivitesi sırasında dahi uyku mimarisinin görece korunduğu olgular karşımıza çıkabilir.

Bu spektrumdaki hastalarda tedavi hedefleri arasında nöbetlerin kontrolü, EEG bulgularının kontrolü, davranışsal sorunların azaltılması ve kognitif performansın iyileştirilmesi yer almaktadır. Hastalar bir bütün olarak etraflıca ele alınmalı, tedavi şekillendirilirken ailenin ve öğretmenlerin gözlemleri de göz önünde tutulmalıdır. Bu tablolarda etkili olabileceğine dair kanıt bulunan nöbet önleyici ilaçların sayısı hayli kısıtlıdır. Valproik asit, etosüksimid ve özellikle klobazam ve klonazepam gibi benzodiazepinlerin faydalı olabileceğini düşündüren yayınlar mevcuttur. Bununla birlikte ACTH analoglarının ve steroidlerin de prognoz üzerine, özellikle de kognitif prognoz üzerine olumlu etkileri olduğu düşünülmektedir. Literatürde levetirasetam, lakozamid, topiramat ve amantadinin de faydalı olabileceğine dair vaka bildirimleri ve serileri mevcuttur. Tanıyla birlikte hızlı ve agresif bir tedavi planlanmalı, hastalar kısa aralıklarla hem klinik olarak değerlendirilmeli hem de uyku EEG kayıtları ile takip edilmelidir. ESES tek başına bir cerrahi endikasyonu değilse de, yıkıcı etkileri göz önünde bulundurulduğunda, uygun vakalarda cerrahi girişimler görece erken dönemde düşünülebilir. Rezektif cerrahi endike olmayan, ancak dirençli seyreden olgularda multipl subpial transeksiyon tekniği değerlendirilebilir.

Tedavide kullanılabilecek ajanlar kadar önemli olan, hatta belki daha da kritik olan husus hangi ajanların kullanılmaması gerektiğidir. Özellikle fokal epilepsilerde sıkça tercih edilen güçlü ajanlar olan karbamazepin, okskarbazepin ve fenitoinin ESES gelişimini kolaylaştırabileceği, ESES ortaya çıktığında tabloyu kötüleştirebileceği, hatta zaman zaman sadece bu ajitatif ajanların kesilmesinin dahi tablo üzerinde dramatik olumlu etkiler yaratabileceği akılda tutulmalıdır. Bir diğer kaçınılması gereken ajan da fenobarbitaldir, zira bu ajan da hali hazırda bozulmuş olan nörokognitif performansa daha fazla zarar verebilmektedir.

Nöbetler ve EEG bulguları adolesan dönemde düzelme eğilimindedir. Uykuda ve uyanıklıkta fokal bulgular devam edebilse de ESES adolesan dönemi takiben devam etmez. Nörokognitif ve davranışsal sorunlar da bunlara paralel düzelme eğilimine girse de olguların büyük bir kısmında rezidüel bulgular kalır, prognozun ciddiyetini belirleyen temel kriter budur. Bu rezidüel semptomlar çocukların eğitimini engelleyecek kadar belirgin olabilir, hastaların ancak %10 ila 40'ında normal veya normale yakın zeka ve nörokognitif gelişim görülür. Kliniğin erken yaşta başlaması, altta yatan etyoloji, tedaviye cevapsızlık ve uzun ESES süresi kötü prognoz açısından ön gördürücü olabilir.[19]

4.B.I. Uykuda Elektriksel Status Epileptikus Sendromu (ESES-CSWS)

Genel olarak nadir bir tablo olduğu düşünülen uykuda elektriksel status epileptikus sendromunun 3 temel özelliği epilepsi, ensefalopati ve tipik EEG bulgularının varlığıdır. Olguların yaklaşık üçte biri ila üçte ikisinde yapısal lezyonlar mevcuttur. Özellikle de şantlanmış hidrosefali olguları ve talamik lezyonu bulunan çocukların ESES gelişimi açısından daha belirgin bir risk altında olabileceğini düşündüren yayınlar mevcuttur.[31] Yine Rett sendromu ve mitokondriyal hastalıklar gibi genetik hastalıkların da ESES gelişimine zemin hazırlayabileceği bilinmektedir.

EEG uyanıklıkta normal olabileceği gibi fokal veya multifokal bulgular içerebilir. En sık olarak fronto-santral ve fronto-temporal dikenler karşımıza çıkar. Uykuya girişle deşarjların yaygın bir görünüm aldığı ve süreklilik kazandığı görülür.

EEG bulguları ile paralel olarak gelişen ensefalopati, oldukça global bir etkilenim ile karakterizedir. Nöropsikolojik gelişim, kognisyon, davranış paternleri ve motor beceriler gibi birçok alan farklı düzeylerde etkilenir. Dil sorunları burada da görülür ancak aşağıda anlatılacak Landau-Kleffner Sendromu'ndan farklı olarak buradaki sorunların daha çok ekspresif tipte olduğu dikkat çeker. Tedavi ve prognoz ile ilgili bilgiler üstteki kısımda ayrıntılı bir biçimde açıklanmıştır.

4.B.II. Landau Kleffner Sendromu

Edinilmiş epileptik afazi tablosu olarak da adlandırılan Landau Kleffner Sendromunun önemli özellikleri altta yatan bir organik beyin lezyonunun bulunmayışı ve tablonun nörogelişimsel olarak normal olan çocuklarda ortaya çıkmasıdır. Nadiren semptomatik vakalar da izlenebilir.

Klasik olarak 5-7 yaşlarında, yaşına uygun konuşma becerilerini kazanmış çocuklarda yeni başlayan nöbetler ve subakut gelişen ve dalgalanmalar gösterse de progresif seyreden bir afazi tablosu izlenir. Afazi verbal-işitsel tiptedir, farklı seslerin semantik anlamlarının kaybı nedeniyle çocuk başlangıçta konuşulanları anlamamaya başlar, bunu takiben de inartikülasyon ve konuşmada azalma ortaya çıkar. Çocuğun konuşması parafazik, fonolojik hatalar içeren, perseverasyonların görüldüğü, telegrafik bir karakter kazanır. İlerleyen dönemde verbal olmayan seslere dahi agnozi gelişebilir ve çocuklar tamamen "sağır" hale gelebilir. Hiperaktivite ve dikkat eksikliği bozukluğu, otistik bulgular ve hatta psikotik bulgular tabloya nadir olmayarak eklenir.

EEG'de daha çok sentro-temporal ve temporo-oksipital dikenler izlenir, uykuya girişle bariz artış gözlense de burada diken yavaş dalga yüzdesi klasik ESES sendromundan daha düşük olabilir, hatta unilateral-ESES gibi daha sınırlı paternler karşımıza çıkabilir.

Tedavide yukarıda özetlenenlere ek olarak sultiam denenebilir. Prognoz oldukça değişkendir. Haftalar içinde spontan düzelen olgular olduğu gibi, yıllarca tedavilere cevapsız seyreden olgular da mevcuttur. Çocukların yaklaşık yarısında iletişimi olanaksız kılacak düzeyde sekel kalırken, beşte biri normal dil becerilerine tekrar kavuşur.

4.B.III. Atipik Selim Parsiyel Epilepsi

Kendiliğinden sonlanan epilepsi tablolarına benzer olmasına karşın hastalık sürecinde ESES tablosu gelişen olgular atipik selim parsiyel epilepsi olarak anılırlar. Prognozları oldukça iyi olan bu grupta ESES döneminde kognitif ve davranışsal sorunlar izlense de genel olarak sonlanımlarının, kendiliğinden sonlanan epilepsi tabloları ile benzer olması beklenir.

4.C. Ateşli Enfeksiyon İlişkili Epilepsi Sendromu (Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome: FIRES-New-Onset Refractory Status Epilepticus: NORSE)

Ateşli seyreden bir hastalığı takip eden 24 saat ila 2 haftalık bir süreçte patlayıcı bir biçimde ortaya çıkan süper dirençli status epileptikus tabloları FIRES olarak anılır. Çok nadir bir tablo olup

görülme sıklığının milyonda bir civarında olduğu tahmin edilmektedir. Başlangıç yaşı 2 ila 17 arasında değişmekle birlikte en çok okul çağındaki çocuklarda görülür. Vakalar tipik olarak hastalık öncesinde normal gelişim göstermekte olan sağlıklı çocuklardır.

Hastalığın patofizyolojik süreçleri henüz aydınlatılamamış olup, sürecin nöroinflamasyonla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Hastalığın akut fazı 1 hafta ila 3 ay arası sürer, bu dönemde vakaların yaklaşık onda biri kaybedilir. Geri kalan vakalarda ise dirençli seyreden multifokal epilepsi tabloları ve değişken derecelerde nörokognitif yıkım görülür. Çocukların üçte birinde normal veya normale yakın zihinsel işlevler tekrar elde edilirken, üçte birinde ise de ciddi nörokognitif kayıp görülür. Başlangıç yaşının küçüklüğü ve hastalık süresinin uzunluğu kötü prognoz ile ilişkilidir.[32]

EEG'de yavaş bir zemin aktivitesi ve birden fazla sayıda odak dikkati çeker. Nöbet yükünün giderek arttığı izlenir. Beyin MRG yapılırsa erken dönemde normal olduğu veya nöbete ikincil nonspesifik bulguların olduğu izlenir. İlerleyen dönemde ise global bir atrofi yerleşir.

Hastalığın ortaya çıktığı koşullar, enderliği ve kötü prognoz beklentisi göz önüne alındığında ayırıcı tanının dikkatle ele alınması gerekliliği barizdir. Menenjit ve ensefalit gibi tabloların dışlanması için MR görüntüleme ve lomber ponksiyon mutlaka yapılmalı, otoimmün ensefalitlerin dışlanmasına yönelik paneller çalışılmalıdır. Toksik ve metabolik sebeplerin dışlanmasına yönelik anamnez genişletilmeli ve laboratuvar tetkikleri planlanmalıdır. Nöbet önleyici ilaçların yanı sıra kortikosteroidler, IVIg ve anakinra gibi diğer immünmodülatör ajanlar, anestezikler ile ketojenik diyet ve hatta vagal sinir stimülatörleri gibi stratejileri de içeren agresif bir tedavi yaklaşımının yerinde olacağı düşünülmektedir.[33]

4.D. Hemikonvülsiyon – Hemipleji – Epilepsi Sendromu

Dört yaşından küçük çocuklarda izlenen bu nadir tablo, ateşli bir hastalık zemininde başlayan fokal bir klonik status epileptikus ve bunu takip eden hemiplejidir. Akut dönemde gerçekleştirilen nörogörüntüleme çalışmaları, etkilenen hemisferin ödemli olduğunu gösterirken, kronik dönemde bu hemisferin bariz atrofiye gittiği izlenir. Patofizyolojisi henüz aydınlatılamamış olmakla birlikte, sitotoksik ödemin süreçte yer aldığı düşünülmektedir.

Tıpkı FIRES gibi bu tanı da bir dışlama tanısı olup, ayırıcı tanıya yönelik planlama dikkatle yapılmalıdır. Tedavide nöbet önleyici ilaçlar ve benzodiazepinler kullanılsa da uzun vadede hastaların çoğunda motor sekel kalır ve dirençli fokal nöbetler gelişir. Epilepsi cerrahisi önemli bir seçenek olarak tedavide göz önünde tutulmalı, hastanın hemisferektomi veya hemisferotomi gibi prosedürlere uygun olup olmadığı değerlendirilmelidir.

4.E. Rasmussen Ensefaliti – Kozhevnikov Rasmussen Sendromu

Rasmussen ensefaliti, çocuk, adolesan ve hatta erişkinlerde ortaya çıkabilen, epilepsia parsiyalis kontinua ile seyreden, sebebi bilinmeyen bir kronik lokalize ensefalit tablosudur. Normal gelişim göstermekte olan sağlıklı bir çocukta ortaya çıkan tablonun kabaca üç fazı vardır. Prodromal dönemde nadir nöbetler ve hafif bir hemiparezi gelişimi söz konusudur. Bunu takip eden akut dönemde nöbet sıklığı artar, epilepsiya parsiyalis kontinua gelişir ve hemisferik semptomlar ağırlaşır; hemiparezi derinleşir, hemianopi ve eğer dominant hemisfer etkilenmişse dil becerilerinde gerileme ortaya çıkar. Kronik dönemde ise nörolojik bulgular stabilize olur, nöbetler devam eder. Hastalık süresince yapılan nörogörüntüleme çalışmaları giderek artan bir unihemisferik atrofiyi gözler önüne serer. Bilateral tutulum yok denecek kadar nadirdir. EEG takiplerinde başlangıçta normal olan zemin aktivitesinin etkilenen tarafta giderek bozulduğu izlenir. Öncelikle etkilenen tarafta görülen epileptiform bulgular zamanla karşı hemisfere de yayılım gösterir.

Patofizyolojik süreç henüz aydınlatılamamış olmakla birlikte hem hümoral sistem hem de T lenfosit aracılı bir immün yanıtın rol oynadığı düşünülmektedir. Nöbetler nöbet önleyici ilaçlara dirençli seyrederler. Sterodiler ve diğer immünmodülatör tedavilere ise kısa süreli yanıtlar alınabilir, özellikle yavaş seyreden, semptomları hafif olan ve cerrahi için uygun olmadığı düşünülen olgularda denenebilir. Hastalığın gidişatını değiştirebildiği ve nöbetleri durdurabildiği bilinen tek tedavi hemisferektomi veya hemisferotomidir.[17] Cerrahi girişimin zamanlamasının hastalık prognozuna olumlu bir katkıda bulunup bulunmadığı bilinmemektedir.[34]

Ergenlik Döneminde Epilepsi

1. Ergenlikte İzole Fokal Nöbetler

Ergenlik döneminin izole fokal nöbetleri, genellikle 13-14 yaşlarında erkek çocuklarda görülen, kendiliğinden sonlanan nöbetlerdir. Nöbetler çoğunlukla uyanıklık esnasında görülür ve prognozları çok iyidir. Olguların gelişimleri, mental durumları, nörolojik muayeneleri ve nörogörüntüleme çalışmaları normaldir. İnteriktal EEG kayıtları ya normaldir ya da nonspesifik bulgular saptanır. Ailede epilepsi öyküsü nadirdir.

Nöbetler fokal motor veya sensorimotor özellikler gösterir ve olguların yarısında bilateral tonik klonik nöbetlere evrildikleri dikkati çeker. Postiktal dönemde motor ya da psikolojik defisitlerin izlenmemesi eski sınıflayamaya göre "kriptojenik ve semptomatik" olarak kabul edilen nöbetlerden ayırmada önemli bir bulgudur.

Olguların dörtte üçünde ömür boyu tek nöbet görülür. Geriye kalan olgularda da nöbet başlangıcını takip eden 48 saatte kümelenme dikkati çeker.

Prognozu çok iyi olan bu tablo açısından önem teşkil eden şey ayırıcı tanıya girebilecek hastalıkların dikkatle araştırılmasıdır. Eski sınıflayamaya göre "kriptojenik ve semptomatik" olarak kabul edilen epilepsi tablolarının yanı sıra, yaş grubuna özel riskler de göz önünde tutulmalı, madde ve alkol intoksikasyonları gibi özel durumlar da araştırılmalıdır. Tedavi başlanması açısından ihtiyatlı davranılmalı, tanının ergenlik döneminin izole fokal nöbetleri olabileceği düşünülen olgularda medikal tedavinin başlanması ertelenmelidir.[35]

2. İdiyopatik/Genetik Jeneralize Epilepsiler

İdiyopatik, ya da yeni isimlendirilmesi ile genetik jeneralize epilepsi sendromları, tüm epilepsilerin yaklaşık üçte birini teşkil eder. Absans nöbetleri, myoklonik nöbetler, tonik klonik nöbetler ve myoklonik tonik klonik nöbetlerden oluşan jeneralize nöbetler bu sendromlarda tek başlarına veya çeşitli kombinasyonlar halinde görülürler.[23] Görece selim sendromlar oldukları düşünülse de bu

vakaların yaklaşık beşte birinin ilaç tedavisine dirençli gittiği akılda tutulmalıdır.[36] Çocukluk çağı absans epilepsisi, jüvenil absans epilepsisi, jüvenil myoklonik epilepsi ve yalnız JTKN ile giden İJE tabloları ana İJE sendromlarını oluşturur.

2.A. Jüvenil Myoklonik Epilepsi (JME)

Jüvenil myoklonik epilepsi en sık görülen idiyopatik jeneralize epilepsilerden (İJE) biridir. Başlangıç yaşı genellikle ergenlik ve genç erişkinlik dönemlerine denk gelse de nöbetler 8 ila 30 yaş arası herhangi bir zamanda başlayabilir. Olguların az bir kısmında öncesinde çocukluk çağı absans epilepsisi öyküsü vardır. Ayrıntılı bir soy geçmiş sorgulaması ailedeki diğer çeşitli İJE sendromları olan bireylerin varlığını ortaya koyabilir.

Olguların gelişimlerinin, kognisyonlarının, nörolojik muayenelerinin ve nörogörüntülemelerinin normal olması beklenir. Ancak yine de bu olgularda psikiyatrik komorbiditelerin sıkça eşlik etmesi ve ayrıntılı testlerde ortaya konabilen frontal lob fonksiyonlarındaki farklılıklar ilgi çekicidir.

Jüvenil myoklonik epilepside esas nöbet tipi myoklonik nöbetlerdir. Zaman zaman asimetri gösterebilir, yer değiştirmekle birlikte unilateral dahi olabilirler. Sabah saatleri myoklonik nöbetlerin en sık olduğu zamanlardır. Uykusuzluğun ve yeni uyanılan dönemin bu nöbetler açısından özellikle tetikleyici olabildiği bilinmektedir. Bireyler bu myoklonik atımların nöbet olduğunu sezemeyebilir, bu da tanının ilk jeneralize tonik klonik nöbete kadar gecikmesine yol açabilir. Bu sebeple ilk nöbetle, özellikle de JTKN ile gelen olgularda mutlaka miyokloniler ayrıntılı sorgulanmalı, bireylerin sabah saatlerinde daha sakar olup olmadıkları, bu dönemde sıçramalar nedeniyle düşmeler, ellerindekileri düşürmeler gibi hadiseler deneyimleyip deneyimlemedikleri sorulmalıdır.

Bunun yanı sıra olguların büyük bir kısmında JTKN görülür. Bu JTKNlerin bir kısmı myoklonik kümeleri takiben başlayabilir. Bu durumda myoklonik-tonik-klonik nöbetler olarak adlandırılırlar. Üçte birinde ise klasik absans sendromlarındakinden daha kısa süreli ve bilincin daha az etkilendiği absans nöbetleri tabloya eşlik edebilir.[37]

İnteriktal EEG kayıtlarında normal bir zemin aktivitesi ve jeneralize epileptiform deşarjlar izlenir. Bu jeneralize deşarjlar genellikle 3.5-6 Hz arası frekansta diken, çoklu diken-yavaş dalga boşalımları şeklindedir. Fragmante veya değişken yerleşimli fokal deşarjlar izlenebilir. Özellikle belirgin bir biyoelektrik yavaşlama söz konusu ise olguların progresif myoklonik epilepsiler açısından da değerlendirilmesi faydalı olabilir. Hiperventilasyon, uyku deprivasyonu ve uykunun kendisi deşarjları artırabilir veya ortaya çıkmasını sağlayabilir. Olguların üçte birinde fotoparoksizmal yanıtlar kaydedilir, uyku deprivasyonu olan bireylerde kısa uykuyu takiben uygulanan aralıklı ışık uyaranı bu fotoparoksizmal yanıtların kaydedilmesini kolaylaştırabilir.[38]

Prognoz açısından bakıldığında, nöbetler göreceli olarak kolayca kontrol altına alınabilse de, JME'nin ömür boyu süren ve nöbet önleyici ilaç kullanımı gerektiren bir sendrom olduğu var sayılmaktadır. Ancak yakın zamanda yapılan çalışmalar JME olgularının aslında hayli heterojen olduğunu ve ömür boyu tedavinin her hastada gerekli olmayabileceğini düşündürmektedir.[39] Olgular tetikleyiciler konusunda eğitilmeli, uykusuzluğun, menstürasyonun, stresin, alkol kullanımının ve duyarlı olgularda çakan ışıklar ile çeşitli kognitif aktivitelerin nöbetleri tetikleyebileceği açıklanmalıdır. Tedavide en başarılı ajanlardan biri valproik asit olup, erkek olgularda ilk seçenek olarak düşünülmelidir. Genç kadınlarda teratojenite ile ilgili olumsuz etkiler valproik asitin kullanımından mümkün oldukça kaçınmayı gerekli kılmaktadır. Levetirasetam, lamotrijin gibi ajanlar denenebilir ancak lamotrijinin bazı olgularda miyoklonileri kötüleştirebileceği akılda tutulmalıdır. Karbamazepin gibi fokal nöbetlere etkili ajanlar myoklonik nöbetleri kötüleştirir. Dirençli miyoklonileri olan vakalarda her ne kadar ilk tercih edilecek ilaçlar arasında olmasa da klonazepam güçlü bir alternatiftir.

2.B. Yalnız Jeneralize Tonik Klonik Nöbetler ile Şekillenen İJE

Yalnız jeneralize tonik klonik nöbetler ile seyreden idiyopatik jeneralize epilepsi tablosu, isminden de anlaşılacağı üzere tek nöbet tipinin seyrek JTKN olduğu bir sendromdur. Myoklonik nöbetler ve absans nöbetlerinin eşlik etmesi beklenmez. Başlangıç yaşı çocukluk döneminden erişkinliğe kadar uzanabilir. Tanı, öyküde JTKN varlığı ve EEG'de jeneralize epileptiform deşarjların tespiti ile konulur. Ayrıntılı bir soy geçmiş sorgulaması önemli sayıda olguda ailede İJE varlığını ortaya koyacaktır.

Bu tabloda zorlayıcı olan şey sadece JTKN nöbetler tarif eden fokal epilepsi hastalarının ayrıştırılmasıdır. Dolayısıyla anamnez ve laboratuvar çalışmaları fokal etyolojiyi dışlamaya yönelik olarak incelikle planlanmalıdır.

Nöbetler sıklıkla sabah uyanmayı takiben ilk bir iki saat içinde veya akşam saatlerinde dinlenirken ortaya çıkar. Uyku deprivasyonu, kısa bir uykuyu takiben dış etmenlerle uyandırılma, stres ve yorgunluk gibi faktörler klasik tetikleyicilerdir.

EEG kayıtlarında seyrek jeneralize epileptiform deşarjlar kaydedilir. Dikkatli bir hiperventilasyonla fantom absans nöbetlerinin tetiklenebildiği olgular olabilir. Fotosensitivite bir EEG bulgusu olarak olguların beşte biri ila onda birinde karşımıza çıkabilir.

Tablonun tıpkı JME gibi ömür boyu sürdüğü varsayılır. Nöbet önleyici ilaçlara yanıt genellikle tatmin edici olsa da bu sendromda nöbetlerin çok seyrek görülüyor olması bazı hastalarda ilaç kullanmak konusunda çekincelere yol açabilir.

2.C. Jüvenil Absans Epilepsisi

Jüvenil absans epilepsisi yukarıda ayrıntılı bir biçimde ele alınmış olup, konu bütünlüğünün sağlanması için burada da anılmıştır.

3. Refleks Epilepsiler

Çeşitli duysal veya kognitif uyaranların nöbetleri tetiklemesi hemen her tür epilepsi sendromunda karşımıza çıkabilecek bir fenomendir. Örneğin fotosensitive çoğu idiyopatik jeneralize epilepsi sendromuna eşlik eder. Dolayısıyla refleks nöbet ve refleks epilepsi eş değer kavramlar değildir. Yalnız refleks uyarana cevaben nöbetlerin görüldüğü veya spontan nöbetlerin çok nadir eşlik ettiği durumlarda ancak refleks epilepsilerden söz edilebilir.

3.A. Fotosensitivite ve Diğer Görsel Uyaranlar

Fotosensitivite birçok fokal ve jeneralize epilepsi sendromu tab-

losunda karşımıza çıkar. Jüvenil myoklonik epilepsi, günebakan çiçeği sendromu gibi jeneralize veya fotosensitif oksipital lob epilepsisi gibi fokal tablolarda en önde gelen bulgular arasında yer alabilirken, Dravet sendromu, myoklonik atonik epilepsi gibi tablolarda da eşlikçi bir bulgu olarak karşımıza çıkabilir. Progresif myoklonik epilepsi tablolarında çok düşük frekanslı aralıklı ışık uyaranlarla dahi uyarılabilir. Bu tablolar ilgili bölümlerinde tartışılmış olup bu bölümde fiksasyon kaybı ve patern-desen duyarlılığı ele alınacaktır.

3.A.I. Fiksasyon Kaybı Duyarlılığı

Santral görmenin ve fiksasyonun kaybı ile tetiklenen nöbetler veya paroksizmlerle karakterize olan fiksasyon kaybı duyarlılığı, başta çocukluk çağının oksipital paroksizmli (otonom nöbetli kendiliğinden sonlanan epilepsi – Panayiotopoulos sendromu ve çocukluk çağının oksipital görsel epilepsisi – Gastaut sendromu) epilepsi tablolarında olmak üzere birçok fokal ve jeneralize epilepsi sendromunda karşımıza çıkabilir. Hatta tıpkı fotoparoksizmal yanıtlar gibi, epilepsisi olmayan bireylerde dahi bildirilmiştir.[40] Aydınlık bir günde görece karanlık bir odaya girince geçirilen nöbetler veya gariplik hissi, gözleri kapatınca ellerde, yüzde seğirmeler gibi anamnez özellikleri fiksasyon kaybı duyarlılığını akla getirmelidir. Bu durumda EEG kaydı esnasında hastadan beş veya onar saniyelik aralıklarla göz açma kapama yapması istenmeli, Frenzel gözlükleri ve karartılmış gözlükler aracılığı ile odaklanmanın kaybının etkileri etraflıca araştırılmalıdır. Prognoz ve tedavi altta yatan sebebe bağlıdır.

3.A.II. Patern Duyarlılığı

Desen duyarlılığı jeneralize veya fokal epilepsilerde karşımıza çıkabilen ilginç bir bulgudur. Tıpkı fotosensitivitede olduğu gibi kızların daha sık olarak etkilendiği bilinmektedir. Kontrastı yüksek, iyi aydınlatılmış, çizgili ve değişim gösteren desenlerin epileptojenik potansiyelleri yüksektir, buna örnek olarak yürüyen merdivenlerin çizgileri veya çizgili giysiler gösterilebilir.

Tedavide, fotosensitiviteye benzer yaklaşımlar uygulanır. Uyaranlardan kaçınma, mavi lensli gözlük kullanma ve tek gözü kapama gibi önlemler alınabilir. Eğer bunlar yeterli gelmez ise valproik asit ve lamotrijin gibi ajanlar kullanılabilir.

3.B. İşitsel Refleks Nöbetler

İşitsel refleks nöbetler dendiğinde akla ilk gelen tablo müzikojenik epilepsilerdir. Bunun haricinde kompleks işitsel uyaranlarla tetiklenen olgular hayli nadir olup literatürde vaka bazında bildirimler bulunmaktadır.

3.B.I. Müzikojenik Epilepsi

Müzikojenik epilepsi tabloları genellikle genç erişkinlik, orta yaş döneminde karşılaşılan bir tablodur. Hastaların küçük bir kısmında yalnızca müzikle tetiklenen refleks nöbetler olsa da, çoğunda spontan nöbetler de eşlik eder. Hastaların önemli bir kısmının müziğe meraklı veya müzik konusunda yetenekli olması ilginç bir veridir.[41]

Nöbetler herhangi bir müzikle veya sesle tetikleniyor olabileceği gibi, türe özgü hatta şarkıya özgü tablolar da görülebilir. Duygusal açıdan yüklü parçaların nöbetleri tetiklemek hususunda öne çıktığı bilinmektedir. Olguların çoğunda lokalizasyon temporal lobdur ve klinik olarak farkındalığın da etkilendiği fokal nöbetler görülür. Görüntülemelerde yapısal lezyon beklenen bir bulgu olmamakla birlikte ayırıcı tanı ve etyoloji açısından görüntüleme yapılması önerilir.

3.C. Kognitif Fonksiyonlarla İlişkili

3.C.I. Dil Becerileri - Okuma Epilepsisi

Okuma ile tetiklenen nöbetlerle seyreden epilepsi tablosu nadir bir sendrom olup hem fokal, hem de jeneralize özellikler gösterir. Genelde geç ergenlik döneminde başlayan bu tablodan erkekler, kadınlardan daha sık etkilenir. Ailede epilepsi, özellikle de idiyopatik jeneralize epilepsi öyküsü sıktır.

Bu sendromda bireylerin gelişimlerinin, muayenelerinin, nörogörüntülemelerinin normal olması beklenir. Okuma esnasında özellikle ağız çevresinde ve yüzde myoklonik atımlar görülür. Konuşma, yazma gibi diğer dil işlevleri de olguların bir kısmında nöbetleri tetikleyebilir. Myoklonik atımların başlamasını takiben aktivite sürdürülür ise myoklonik atımlar giderek yayılır, artar, jeneralize tonik klonik nöbetlere evrilebilir.

EEG'de normal bir temel aktivite beklenir, bu zeminde özellikle uyku ve uyanma veya dil ilişkili fonksiyonlarla tetiklenen jeneralize veya bilateral asimetrik/fokal deşarjlar izlenir. Unilateral deşarjlar varsa hemen tüm vakalarda dominant hemisferdedir.[19]

Her ne kadar ömür boyu süren bir tablo olarak kabul edilse de nöbet önleyici ilaçlar ve tetikleyicilerden kaçınılması ile görece yüz güldürücü bir tedavi yanıtı sağlanabilir. Ancak dil becerilerinin önemi göz önünde tutulduğunda, tetikleyicilerden kaçınma çabasının bireylerin hayatında ciddi kısıtlamalar yaratabileceği göz önünde tutulmalıdır.

3.C.II. Praksis İlişkili Nöbetler

Yüksek zihinsel aktivite ve eylemler ile tetiklenen nöbetler bu grupta yer alır. Aritmetik epilepsisi, satranç epilepsisi, rubik küp epilepsisi gibi tablolar literatürde bildirilmiştir. Bu tarz refleks nöbetler iyi tanımlanmış epilepsi sendromlarında da karşımıza çıkabilir, örneğin JME olgularında kognitif ve praksis ilişkili nöbetler şaşırtıcı olmayan bulgulardandır.

3.D. Diğer Uyaranlar

3.D.I. Sıcak Su Epilepsisi

Sıcak su epilepsisi iktal zevkin ve oto-indüksiyonun ön planda olduğu ilginç bir tablodur. Erken çocukluktan erişkinliğe geniş bir zaman aralığında başlayan bu nöbetler erkeklerde daha sık görülür. Nöbetler genellikle farkındalığın da etkilendiği fokal nöbetler şeklindedir, jeneralize tonik klonik nöbetlere evrim karşımıza çıkabilir.

EEG, olguların yarısında normaldir. İktal kayıt elde etmek, gerekli şartların laboratuvar koşullarında sağlanmasının güçlüğünden ötürü hayli zorlu olsa da olguların yarısında spontan nöbetler de eşlik ettiği için zaman zaman başarılabilir. Bu durumda nöbetlerin temporal lob kökenli olduğu gözlenecektir. Nörogörüntüleme çalışmalarında nadiren meziyal temporal skleroz veya kortikal gelişim anomalileri saptanır.[42]

Olguların çoğunda uyarandan kaçınma ve tek ilaçla düşük doz monoterapi nöbetlerin kontrol altına alınmasını sağlar. Büyük bir çoğunlukta nöbetler üçüncü dekad ve sonrasında spontan sonlanma eğilimindedir.

3.D.II. İrkilme Nöbetleri – "Startle Seizures"

İrkilme nöbetleri beklenmeyen ani ses veya dokunma gibi uyaranlarla ortaya çıkan nöbetlerdir. Nöbetler stimulusu takip eden bir myoklonik ve ardından gelen tonik nöbetler şeklinde olup, sadece myoklonik veya atonik tablolar da ortaya çıkabilir. Fokal veya jeneralize sendromlarda karşımıza çıkabilen bu nöbetlerde eğer fokal bir kaynak söz konusu ise bu genellikle suplementer sensorimotor alandır. Olguların çoğunda altta yatan ciddi beyin hasarı mevcuttur ve tabloya başka nöbet tipleri de eşlik eder.

Progresif Myoklonik Epilepsiler

Progresif myoklonik epilepsiler (PME) oldukça nadir rastlanan tablolardır. Tablo temelde myoklonus, ilerleyici motor ve kognitif yıkım, duysal ve serebellar bulgular, EEG'de temel aktivitede yavaşlama ve epilepsiden oluşur. Klinik açıdan oldukça heterojen olan bu tablolar, farklı genetik mutasyonlar sonucu ortaya çıkabilirler.

En sık görülen PME tabloları aşağıda daha ayrıntılı olarak ele alınmış olmakla birlikte, PME etyolojisinde birçok genetik hastalığın yer alabileceği unutulmamalıdır, bunlara örnek olarak dentato-rubro-pallido-luysiyan atrofi, jüvenil Huntington hastalığı, aksiyon myoklonusu böbrek yetmezliği sendromu, pantotenat kinaz ilişkili nörodejenerasyon, kaybolan ak madde hastalığı, Angelman Sendromu, GM2 gangliosidoz, Niemann Pick tip C ve hatta çölyak hastalığı verilebilir.[19]

1. Unverricht-Lundborg Hastalığı

Progresif myoklonik epilepsiler arasında en sık rastlananı olan Unverricht Lundborg hastalığı (ULH), vakaların çoğunda sistatin B (CSTB-EPM1) geninde artmış tekrar sayısından kaynaklanan ve otozomal resesif kalıtım gösteren bir tablodur. CSTB mutasyonu negatif olan hastalarda PRICKLE1, SCARB2 ve KCN1 genlerinde de mutasyonlar gösterilmiştir. Başlangıç yaşının 6 ila 18 arasında olması beklenir.

Hastalık sürecinde myoklonik ve jeneralize tonik klonik nöbetler görülür. Bu hastalıkta miyokloniler en çok engellilik yaratan durumlardan biridir. Taktil veya aralıklı ışık uyaranı miyoklonileri tetikleyebilir, uykudan yeni uyanılan dönem hastaların bu miyoklonilere en yatkın olduğu dönemdir.

EEG'de başlangıçta normal bir zemin aktivitesi izlenirken, zamanla temel aktivitenin giderek yavaşladığı dikkati çeker. İnteriktal jeneralize diken ve çoklu diken-yavaş dalga deşarjları görülür. Çoğu olguda aralıklı ışık uyaranıyla fotoparoksizmal yanıtlar elde edilir. Uyku elemanları korunmuştur ancak REM uyku evresinde çoklu dikenler izlenebilir.[43] Hastalarda artmış kortikal eksitabiliteyi gösterir şekilde dev somatosensöryel uyandırılmış potansiyeller (SUP) kaydedilebilir. Zamanla hastalık aktivitesindeki sakinleşmeye paralel olarak EEG bulgularının da silikleşme eğilimine girdiği bilinmektedir.

Nörogörüntüleme çalışmaları hastalık sürecinin başında normal olmakla birlikte zaman ilerledikçe hafif bir atrofi ayırt edilebilir.

Adolesan dönemde tabloda progresyon gözlenir, ataksi ortaya çıkar, nöbetler sıklaşır, çok hafif bir kognitif yıkım ve emosyonel labilite eklenebilir. Erken erişkinlik döneminde hastalarda kötüleşme durur, hatta miyokloniler ve atakside bir miktar iyileşme gözlenebilir. Belirgin dizartri, disfaji ve tremor varlığı ile bariz bir demansın sürece eşlik etmemesi diğer PMElerden ayırt ettirici bulgulardır. Tanı için en iyi yöntem genetik incelemedir.

Tedavide semptomatik yaklaşım uygulanır. Fenitoin gibi ajanların hem miyoklonileri ciddi bir biçimde kötüleştirebileceği, hem de ataksiyi kötüleştirebileceği akılda tutulmalıdır. Benzer sebeplerle diğer sodyum kanal blokajı yapan ajanlardan, tiagabin, vigabatrin gibi GABAerjik preparatlardan ve gabapentin-pregabalin gibi seçeneklerden kaçınılmalıdır. Tedavide valproik asit ilk tercih olmakla birlikte hastanın ihtiyaçları doğrultusunda klonazepam, yüksek doz pirasetam, levetirasetam, topiramat ve zonisamid gibi ajanlar kullanılabilir.

2. Lafora Hastalığı

Lafora hastalığı, laforin (EPM2A) ve malin (EPM2B) genlerindeki mutasyonlardan kaynaklanan ve otozomal resesif kalıtım gösteren bir tablodur. Bulgular ULD gibi 6 ila 19 yaşları arasında başlar.

Kognitif yıkım Lafora hastalığında çok ön plandadır. İstirahat ve aksiyon miyoklonileri, serebellar bulgular, görme kaybı, JTKN ve atipik absanslar gibi çeşitli nöbetler diğer eşlik eden komponentlerdir. Görsel semptomlu fokal nöbetler sıktır ve genellikle de hastalığın en erken bulgularındandır. Hastalık süresince fokal ve jeneralize nöbetler, atonik nöbetler, atipik absanslar izlenebilir.

Hastalık sürecinin başlangıcında EEG'de temel aktivite normal olsa da zaman içinde takiplerde hızla yavaşladığı görülür. Aralıklı ışık uyaranında çok düşük frekanslarda dahi fotoparoksizmal yanıtlar dikkat çekicidir. Erken dönemde uyku elemanlarının kaybolmaya başlaması da ayırıcı tanıda Lafora'yı düşünmesi açısından klinisyeni uyarıcı bir bulgu olmalıdır. Klinik ve elektrofizyolojik olarak özellikle erken dönemde JME veya POLE ile benzer özellikler gösterse de, JME'den farklı olarak uyku jeneralize deşarjları aktive etmez ancak posterior hemisfer bölgelerindeki fokal diken ve keskinlerin uyku ile belirginleştiği görülebilir. Yine JME'den farklı olarak elektrofizyolojik bulguların eşlik etmediği erratik miyokloniler görülebilir. Klinik olarak erken dönemde Lafora'yı POLE'den ayırt etmek güçtür, ancak izlemde POLE'de progresif kognitif yıkım, temel aktivitede yavaşlama gibi bulgular beklenmez. Lafora'da da dev SUP yanıtlarına rastlanabilir.

Nörogörüntüleme çalışmaları zaman içerisinde ilerleyen atrofiyi ortaya koyar. Beyin PET incelemesinde hastalık şiddeti ile korele olarak azalmış glukoz alımı dikkat çekici bir bulgudur. Yine MR spektrometri yapılırsa çeşitli bölgelerde NAA/kreatin oranının hayli düşmüş olduğu görülür. Tanı için genetik çalışmaların yanı sıra apokrin ter bezlerini içeren cilt biyopsileri de yol gösterici olabilir. Uygun alınmış örneklerde glikojen birikimi olan PAS pozitif Lafora cisimcikleri gösterilebilir.

Yaklaşık 10 yıllık bir süreci takiben miyokloniler ve diğer nöbetler kontrol edilemez hale gelir, hastaların kognitif yıkımı çok belirgindir, bu raddeye gelindiğinde çoğu olgu vejetatif durumdadır. Başlangıçta görsel bulgulu fokal nöbetlerin varlığı, demansın ön planda olması ve hızlı progresyon diğer PMElerden ayırt ettirici olabilir.

Prognozu hayli kötü olan bu tablo genellikle 5 ila 10 yılda ölümle sonuçlanır. Tedavi semptomatik ve destek tedavi olanakları ile sınırlıdır. Ancak hastalık süreci ilerledikçe nöbetler kontrol edilemez hale gelir. Bu tabloda da ULH'de olduğu gibi sodyum kanal blokörlerinden, GABAerjik ajanlardan ve gabapentin ila pregabalinden kaçınmak gerekir. Valproik asit, klonazepam, levetirasetam, topiramat, zonisamid ve pirasetam tedavide denenebilecek ajanlar arasındadır. Özellikle akraba evliliği olasılığı olan ailelerde genetik danışmanlığın önemi oldukça fazladır.

3. Nöronal Seroid Lipofuksinoz

Batten hastalığı olarak da bilinen ve lizozomal depo hastalığı olan nöronal seroid lipofuksinozlar (NSL), başlangıç yaşlarına göre infantil, geç infantil, jüvenil ve erişkin başlangıçlı olmak üzere dört grupta toplanırlar. İnfantil başlangıçlı olan Fin formu bir PME olarak sınıflanmaz. Kalıtım otozomal resesif, otozomal dominant veya sporadik olabilir.

Geç infantil form en sık görülen NSL tablosudur. Önceden Jansky-Bielschowsky hastalığı olarak adlandırılan bu tablo şimdilerde genetik mutasyonuna göre sınıflandırılmaya başlamıştır. CLN2 genindeki bir mutasyon sonucunda tripeptidil peptidaz 1 enziminde eksiklik ortaya çıkar, bu eksiklik nöronlarda ve diğer hücrelerde lipofuksin birikimi ile sonuçlanır. Dil gelişimi gecikmiş bir çocukta 2 ila 4 yaş arası başlayan nöbetlerde CLN2 akla gelmelidir. Birçok farklı nöbet tipi tabloya eşlik edebilir. Hastalığın sebep olduğu hızlı yıkım çocukların birkaç yıl içerisinde dil ve motor becerilerini kaybetmeleri ile sonuçlanır. İlerleyen yıllar içerisinde görme de kaybedilir. EEG'de diğer PME tablolarına benzer şekilde yavaş bir zemin aktivitesi, diken, çoklu diken-yavaş dalga boşalımları görülür. Çok düşük frekanslı aralıklı ışık uyaranında hemisfer arka yarılarında fotoparoksizmal yanıtların varlığı ilginç bir bulgudur. Elektroretinografi yanıtları hastalık başlangıcından itibaren kayıpken vizüel uyandırılmış potansiyeller (VUP) yanıtları erken dönemde hayli geniş olarak kaydedilir, zaman içerisinde ise kayboldukları gözlenir. Nörogörüntüleme progresif atrofiyi ortaya koyar. Cilt, sinir veya rektal mukoza biyopsilerinde elektron mikroskobunda kurvilinear granüler inklüzyonlar görülür. Prognozu hayli kötüdür, genelikle ilk dekadın sonlarında hastalar kaybedilir. Ancak tanı konulabildiğinde, özellikle erken dönemde başlanan enzim replasman tedavisi hastalık gidişatını yavaşlatabilir. Bunun dışında tedavi yaklaşımı semptomlara yönelik ve destekleyici olmalıdır. Valproik asit ve benzodiazepinler ilk tercihler arasındadır. Lakin özellikle geç infantil formda lamotrijinin hem miyoklonileri hem de mobiliteyi olumsuz etkileyebileceği akılda tutulmalıdır.

Önceden Spielmeyer-Vogt-Sjögren hastalığı olarak bilinen jüvenil formda ilk bulgular 4 ila 10 yaş arasında başlar. CLN3 geninde mutasyon sonucunda ortaya çıkan bu tabloda genin fonksiyonu kısmen korunduğu için bulgular daha geç ortaya çıkar. Maküla dejenerasyonu, optik atrofi ve retinitis pigmentosa nedeniyle görme kaybı çok hızlı gelişir. ERG ve VEP yanıtları hastalık başlangıcından itibaren kayıptır ya da hızla kaybolur. Görme kaybını takiben ekstrapiramidal bulgular, ataksi ve piramidal bulgular tabloya eklenir. Farklı nöbet tipleri görülebilir. Genetik incelemelerin yanı sıra kanda vakuollü lenfositler ve deri biyopsisinde tipik parmak izi profilinin görülmesi de tanıya yardımcıdır. Klinik olarak infantil forma benzese de yaşam süresi biraz daha uzundur, bazı olguların hastalık başlangıcından 30 yıl sonra hala hayatta olabildiği bildirilmektedir.

Erişkin form (Kufs hastalığı) çok daha nadir görülür ve sporadik bir tablo olduğu düşünülmektedir. Başlangıç yaşı 11 ila 50 arasında geniş bir yelpazededir. PME gibi giden A formunun yanı sıra demans ve hareket bozukluğu gibi seyreden B formu da mevcuttur. Görme bozukluğu beklenmez. Patolojik preparatlarda geç infantil ve jüvenil forma benzer bulgular izlenir. Prognozu kötüdür, 10 yıl içerisinde ölümle sonuçlanır.

4. Myoklonik Epilepsi – Çatlak Kırmızı Lifler (Ragged Red Fibers)

Çatlak kırmızı liflerin eşlik ettiği myoklonik epilepsi, mitokondriyal bir bozukluktur. Mitokondriyal ensefalopatilerin hayli az bir kısmını oluşturan nadir bir sendromdur. Çoğu olguda maternal mitokondriyal olarak aktarılır ve üst soylarda da silik bulgular olabilir. Hastalık 3 yaşından 65 yaşa kadar geniş bir aralıkta başlayabilir. Mitokondriyal DNA'nın heteroplazmi göstermesi nedeniyle hastalık başlangıç yaşı da, klinik gidiş de aynı aile içinde dahi belirgin farklılıklar gösterebilir.

Mitokondriyal bir hastalık olduğu için nöbetlere sistemik bulgular sıklıkla eşlik eder. Sağırlık, miyopati, laktik asidoz, optik atrofi, kardiyak bulgular sıkça görülen eşlikçi bulgulardır.[44] Bu sebeple tanı için genetik çalışmalara ek olarak kas biyopsilerinden de faydalanılabilir, bu örneklerde "çatlak kırmızı lifler (ragged red fibers)" gözlenir.

Nöbetler genellikle jeneralize olsa da fokal nöbetler de izlenebilir. EEG'de temel aktivitede yavaşlama, jeneralize çoklu dikenler, delta paroksizmleri, fotosensitivite gibi bulgular görülür. Uykunun fizyolojik elemanları kaybolmuştur. Dev vizüel ve somatosensöryel uyandırılmış potansiyeller elde edilebilir.

Prognoz vakalar arasında değişkenlik arzeder, birkaç yıl içinde ölümle sonuçlanan olgular da, on yıllarca yavaş progresif seyir gösteren olgular da mevcuttur. Tedavi daha çok semptomatiktir. Koenzim Q10 ve L-karnitin takviyelerinin mitokondriyal fonksiyona katkıda bulunabileceğini düşündüren yayınlar mevcuttur.

5. Sialidoz Tip 1 ve 2

Sialidozlar nadir lizozomal depo hastalıklarıdır, otozomal resesif aktarım gösterirler. Göz bulguları nedeniyle "kiraz kırmızı benekli miyokloni" olarak da anılırlar. Nöraminidaz eksikliği nedeniyle ortaya çıkan bu tablonun tip 1 ve tip 2 olmak üzere iki alt tipi bulunur. İki tip de PME kliniğine yol açar. Tip 1'de kemik defektleri bulunmaz, hastaların mental durumları iyidir, tip 2'de ise dismorfik bulgular, gelişim geriliği, dizostozis ve optik atrofiyle seyreden daha ağır bir tablo söz konusudur. Tanı idrarda sialiloligosakkaritler artışı ve lökosit veya fibroblastlarda lizozomal enzim eksikliği gösterilerek konur.

Tip 1 sialidoz 8 ila 25 yaş arasında başlar, tabloya görme sorunları, miyokloniler, jeneralize nöbetler ve ataksi hakimdir. Ellerde ayaklarda yanma tipik bir bulgudur. Tip 2 sialidozda ise başlangıç yaşı biraz daha geçtir, 10 ila 30 yaş arasında başlangıç bildirilmiştir. EEG'de çoklu diken dalgalar ile hızlı aktiviteler görülür. Yüksek amplitüdlü SUP görülebilir, artmış kortikal eksitabiliteye işaret eder.

Tedavide valproik asit, benzodiazepinler, levetirasetam veya zonisamid gibi ajanlar denenebilir. Prognoz genel olarak kötüdür, has-

talar birkaç yıl içinde tekerlekli sandalyeye bağımlı hale gelir.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemiştir.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Declaration of Interests: The authors declare that there are no competing interests.

Kaynaklar

1. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. *Epilepsia*. 1993;34(3):453-68. **[Crossref]**
2. Grinton BE, Heron SE, Pelekanos JT, Zuberi SM, Kivity S, Afawi Z, et al. Familial neonatal seizures in 36 families: Clinical and genetic features correlate with outcome. *Epilepsia*. 2015;56:1071-1080. **[Crossref]**
3. Dedek K, Kunath B, Kananura C, Reuner U, Jentsch TJ, Steinlein OK. Myokymia and neonatal epilepsy caused by a mutation in the voltage sensor of the KCNQ2 K+ channel. *Proc Natl Acad Sci* USA. 2001;98(21):12272-12277. **[Crossref]**
4. Heron SE, Crossland KM, Andermann E, Phillips HA, Hall AJ, Bleasel A, et al. Sodium-channel defects in benign familial neonatal-infantile seizures. *Lancet*. 2002;360(9336):851-852. **[Crossref]**
5. Ramos-Lizana J, Martinez-Espinosa G, Rodriguez-Lucenilla MI, Aguirre-Rodriguez J, Aguilera-Lopez P. Frequency, semiology and prognosis of benign infantile epilepsy. *Rev Neurol*. 2018;16:254-260. **[Crossref]**
6. Guerrini R, Mari F, Auvin S, Dravet C. Chapter 11. Myoclonic Epilepsies In Infancy And Early Childhood. In: Bureau M, Genton P, Dravet C, Delgado-Escueta A, Guerrini R, Tassinari C, et al., eds. *Epileptic syndromes in Infancy Childhood and Adolescence*. 6th ed. Montrouge: John Libbey Eurotext;2019.
7. ILAE Classification & Definition of Epilepsy Syndromes in the Neonate and Infant: Position Statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions, https://www.ilae.org/guidelines/definition-and-classification/archive-of-draft-guidelines/proposed-classification-and-definition-of-epilepsy-syndromes
8. Burgess R, Wang S, McTague A, Boysen KE, Yang X, Zeng Q, et al. The Genetic Landscape of Epilepsy of Infancy with Migrating Focal Seizures. *Ann Neurol*. 2019;86(6):821-831. **[Crossref]**
9. Caraballo RH, Fontana E, Darra F, Cassar L, Negrini F, Fiorini E, et al. Migrating focal seizures in infancy: analysis of the electroclinical patterns in 17 patients. *J Child Neurol*. 2008;23(5):497-506. **[Crossref]**
10. Korff CM, Nordli DR Jr. West Syndrome In: Panayiotopoulos C.P. eds. *Atlas of epilepsies* Vol 2. Springer London; 2010: 885-889. **[Crossref]**
11. Riikonen R. A long-term follow-up study of 214 children with the syndrome of infantile spasms. *Neuropediatrics*. 1982;13(1):14-23. **[Crossref]**0
12. Gambardella A, Marini C. Clinical spectrum of SCN1A mutations. *Epilepsia*. 2009;5:20-23. **[Crossref]**
13. Nordli DR Jr. Febrile Seizures In: Panayiotopoulos C.P. eds. *Atlas of epilepsies* Vol 2. Springer London 2010. p.856-859. **[Crossref]**
14. Demirbilek V, Bureau M, Cokar O, Panayiotopoulos CP. Self-limited focal epilepsies in childhood. In: Bureau M, Genton P, Dravet C, Delgado-Escueta A, Guerrini R, Tassinari C, et al., eds. *Epileptic syndromes in Infancy Childhood and Adolescence*. 6th ed. Montrouge: John Libbey Eurotext;2019. p. 219-260.
15. Akca Kalem S, Elmali AD, Demirbilek V, Oktem O, Yapici Z, Saltik S, Gokcay A, Dervent A, Baykan B. Panayiotopoulos syndrome and Gastaut syndrome are distinct entities in terms of neuropsychological findings. *Epilepsy Behav*. 2019;99:106447. **[Crossref]**
16. Taylor I. Juvenile myoclonic epilepsy and idiopathic photosensitive occipital lobe epilepsy: is there overlap? *Brain*. 2004;127(8):1878-1886. **[Crossref]**
17. ILAE Classification and Definition of Epilepsy Syndromes with Onset at a Variable Age: Position Statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions https://www.ilae.org/guidelines/definition-and-classification/archive-of-draft-guidelines/proposed-classification-and-definition-of-epilepsy-syndromes
18. Brodtkorb E, Picard F. Tobacco habits modulate autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2006;9(3):515-520. **[Crossref]**
19. ILAE Classification and Definition of Epilepsy Syndromes with Onset in Childhood: Position Paper by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions https://www.ilae.org/guidelines/definition-and-classification/archive-of-draft-guidelines/proposed-classification-and-definition-of-epilepsy-syndromes
20. Arsov T, Mullen SA, Rogers S, Phillips AM, Lawrence KM, Damiano JA, et al. Glucose transporter 1 deficiency in the idiopathic generalized epilepsies. *Ann Neurol*. 2012;72(5):807-815. **[Crossref]**
21. Yang Z, Xue J, Li H, Qian P, Liu X, Jiang Y, Zhang Y. Early childhood myoclonic epilepsy: An independent genetic generalized epilepsy with myoclonic seizures as the main seizure type. *Clin Neurophysiol*. 2017;128(9):1656-1663. **[Crossref]**
22. Berg AT, Shinnar S, Levy SR, et al. Newly diagnosed epilepsy in children: presentation at diagnosis. *Epilepsia* 1999; 40(4): 445-452. **[Crossref]**
23. Hirsch E, French J, Scheffer IE, Zuberi SM, Trinka E, Specchio N, et al. ILAE definition of idiopathic generalized epilepsy syndromes: position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*. 2021; 63(6): 1475-1499. **[Crossref]**
24. Elmali AD, Auvin S, Bast T, Rubboli G, Koutroumanidis M. How to diagnose and classify idiopathic (genetic) generalized epilepsies. *Epileptic Disord*. 2020;22(4):399-420. **[Crossref]**
25. Mullen SA, Suls A, De Jonghe P, Berkovic SF, Scheffer IE. Absence epilepsies with widely variable onset are a key feature of familial GLUT1 deficiency. *Neurology*. 2010;75(5): 432-440. **[Crossref]**
26. Wirrell EC, Camfield CS, Camfield PR, et al. Long-term prognosis of typical childhood absence epilepsy: remission or progression to juvenile myoclonic epilepsy. *Neurology*. 1996;47(4): 912-918.**[Crossref]**
27. Koutroumanidis M, Arzimanoglou A, Caraballo R, Goyal S, Kaminska A, Laoprasert P, Oguni H, Rubboli G, Tatum W, Thomas P, Trinka E, Vignatelli L, Moshé SL. The role of EEG in the diagnosis and classification of the epilepsy syndromes: a tool for clinical practice by the ILAE Neurophysiology Task Force (Part 1). *Epileptic Disord*. 2017;19(3):233-298. **[Crossref]**
28. Genton P, Guerrini R, Dravet C. The Lennox-Gsataut syndrome. In: Meinardi H, ed. *Handbook of clinical neurology: The epilepsies*. Amsterdam: Elsevier; 2000. p. 211-22.
29. Vignoli A, Oggioni G, De Maria G, Peron A, Savini MN, Zambrelli E, et al. Lennox-Gastaut syndrome in adulthood: Long-term clinical follow-up of 38 patients and analysis of their recorded seizures. *Epilepsy Behav*. 2017;77:73-78. **[Crossref]**
30. Patry G, Lyagoubi S, Tassinari CA. Subclinical "electrical status epilepticus" induced by sleep in children. A clinical and electroencephalographic study of six cases. *Arch Neurol*. 1971;24(3):242-252. **[Crossref]**
31. Tassinari CA, Cantalupo G, Dalla Bernardina B, Darra F, Bureau M, Cirelli C, Tononi G, Rubboli G. Chapter 14. Encephalopathy Related to Status Epilepticus During Slow Sleep (ESES) Including Landau-Kleffner Syndrome. In: Bureau M, Genton P, Dravet C, Delgado-Escueta A, Guerrini R, Tassinari C, et al., eds. *Epileptic syndromes in Infancy Childhood and Adolescence*. 6th ed. Montrouge: John Libbey Eurotext;2019. p. 219-260.

32. Kramer U, Chi C-S, Lin K-L, Specchio N, Sahin M, Olson H, et al. Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): Pathogenesis, treatment, and outcome. *Epilepsia*. 2011;52(11):1956-1965. **[Crossref]**
33. Hon KL, Leung AKC, Torres AR. Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome (FIRES): An Overview of Treatment and Recent Patents. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov*. 2018;12(2):128-135. **[Crossref]**
34. Lagarde S, Boucraut J, Bartolomei F. Medical treatment of Rasmussen's Encephalitis: A systematic review. *Rev Neurol (Paris)*. 2022:S0035-3787(22)00035-2.
35. Caraballo RH, Jallon P. Chapter 16. Isolated Focal (Formerly Partial) Seizures In Adolescence. In: Bureau M, Genton P, Dravet C, Delgado-Escueta A, Guerrini R, Tassinari C, et al., eds. *Epileptic syndromes in Infancy Childhood and Adolescence*. 6th ed. Montrouge: John Libbey Eurotext;2019. p. 219-260.
36. Vorderwülbecke BJ, Kowski AB, Kirschbaum A, Merkle H, Senf P, Janz D, Holtkamp M. Long-term outcome in adolescent-onset generalized genetic epilepsies. *Epilepsia*. 2017;58(7):1244-1250.**[Crossref]**
37. Elmali AD, Auvin S, Bast T, Rubboli G, Koutroumanidis M. How to diagnose and classify idiopathic (genetic) generalized epilepsies. *Epileptic Disord*. 2020;22(4):399-420. **[Crossref]**
38. Elmalı AD, Kurucu H, Ertürk Çetin Ö, Çokar Ö, Matur Z, Dervent A, Benbir Şenel G, Gürses C, Demirbilek V. Increased photosensitivity following short sleep in sleep deprived patients. *Neurophysiol Clin*. 2017;47(3):239-245. **[Crossref]**
39. Baykan B, Martínez-Juárez IE, Altindag EA, Camfield CS, Camfield PR. Lifetime prognosis of juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2013;28(1) Suppl 1:S18-24. **[Crossref]**
40. Koutroumanidis M, Tsatsou K, Sanders S, Michael M, Tan SV, Agathonikou A, Panayiotopoulos CP. Fixation-off sensitivity in epilepsies other than the idiopathic epilepsies of childhood with occipital paroxysms: a 12-year clinical-video EEG study. *Epileptic Disord*. 2009;11(1):20-36. **[Crossref]**
41. Inoue Y and Wolf P. Chapter 28. Complex Reflex Epilepsies in Infancy, Childhood and Adolescence. In: Bureau M, Genton P, Dravet C, Delgado-Escueta A, Guerrini R, Tassinari C, et al., eds. *Epileptic syndromes in Infancy Childhood and Adolescence*. 6th ed. Montrouge: John Libbey Eurotext;2019. p. 219-260.
42. Accogli A, Wiegand G, Scala M, Cerminara C, Iacomino M, Riva A, Carlini B, Camerota L, Belcastro V, Prontera P, Fernández-Jaén A, Bebek N, Scudieri P, Baldassari S, Salpietro V, Novelli G, De Luca C, von Stülpnagel C, Kluger F, Kluger GJ, Wohlrab GC, Ramantani G, Lewis-Smith D, Thomas RH, Lai M, Verrotti A, Striano S, Depienne C, Minetti C, Benfenati F, Brancati F, Zara F, Striano P. Clinical and Genetic Features in Patients With Reflex Bathing Epilepsy. *Neurology*. 2021;97(6):e577-e586. **[Crossref]**
43. Tassinari CA, Bureau-Paillas M, Grasso E, Roger J. Etude électro-encéphalographique de la dyssynergie cérébelleuse myoclonique avec épilepsie (syndrome de Ramsay-Hunt) [Electroencephalographic study of myoclonic cerebellar dyssynergia with epilepsy (Ramsay-Hunt syndrome)]. *Rev Electroencephalogr Neurophysiol Clin*. 1974;4(3):407-428. **[Crossref]**
44. Roger J, Bureau M, Dravet C, Genton P, Tassinari CA, Michelucci R. La place des encéphalopathies mitochondriales dans les épilepsies-myoclonies progressives [The role of mitochondrial encephalopathies in progressive myoclonus epilepsy]. *Rev Neurol (Paris)*. 1991;147(6-7):480-490.

IUC UNIVERSITY PRESS

BÖLÜM 2.5
EPİLEPTOGENEZ, TEMEL MEKANİZMALAR VE ETİYOLOJİLER

Bengi Gül TÜRK
Seher Naz YENİ

DOI: 10.5152/5825

Epileptogenez, Temel Mekanizmalar ve Etiyolojiler

Epileptogenesis, Basic Mechanisms, and Etiologies

BÖLÜM HAKKINDA

Epileptogenez, genetik veya edinsel faktörler tarafından tetiklenebilen, önceden normal olan bir nöral ağın işlevsel olarak değişerek spontan tekrarlayan nöbetler oluşturma olasılığının arttığı kronik bir süreçtir. Serebral korteksteki "inhibitör-eksitatör" dengenin; moleküler ve nöral ağlar seviyesinde eksitatör yöne kaydığı aktif bir süreç olarak tanımlanabilir. Bu süreçte yer alan bazı mekanizmalar tanımlanmış olsa da henüz net bir şekilde tüm basamaklar ortaya konamamıştır. Etiyolojik açıdan epilepsiyi ele aldığımızda, klinik ve prognostik açıdan oldukça heterojen olan bu tabloda epilepsiye yol açan etiyolojik etkenler 6 başlık altında sıralanmıştır; i. Yapısal bozukluklar, ii. Genetik nedenler, iii. Enfeksiyöz tablolar, iv. Metabolik nedenler, v. İmmün sistem kaynaklı nedenler, vi. Nedeni bilinmeyen durumlar

Anahtar kelimeler: Epileptogenez, iktogenez, etiyoloji

ABOUT the CHAPTER

Epileptogenesis is a chronic process where there is an increased probability of developing spontaneous recurring seizures due to the functional alteration of a previously normal neural network triggered by genetic or acquired factors. It can be defined as an active process where the "inhibitory-excitatory" balance in the cerebral cortex shifts towards excitatory direction at the molecular and neural network levels. While some mechanisms involved in this process have been identified, all steps have not yet been clearly elucidated. When considering epilepsy from an etiological perspective, the factors leading to epilepsy in this clinically and prognostically heterogeneous condition are classified into six categories: i. Structural abnormalities, ii. Genetic causes, iii. Infectious conditions, iv. Metabolic causes, v. Causes related to the immune system, vi. Conditions of unknown etiology.

Keywords: Epileptogenesis, ictogenesis, etiology

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ T.C. CERRAHPAŞA 1453

Epileptogenez, genetik veya edinsel faktörler tarafından tetiklenebilen, önceden normal olan bir nöral ağın işlevsel olarak değişerek spontan tekrarlayan nöbetler oluşturma olasılığının arttığı kronik bir süreçtir.[1] Günümüzde epileptogenez bir tedavi endikasyonu olmamak ile birlikte klinikte epileptogenez riski taşıyan bireyleri tedavi edecek herhangi bir tedavi seçeneği de henüz bulunmamaktadır. Ancak devam etmekte olan aktif araştırmalar sayesinde, epileptogenezin moleküler mekanizmalarının araştırılması ve daha iyi anlaşılabilmesi için çok sayıda hayvan modeli oluşturulmuştur. Bu çalışmalar, epileptogeneze özgü tedavilerin ve biyobelirteçlerin geliştirilmesini hedeflemektedir. Ancak epilepsinin heterojenitesi ve epileptogenezin moleküler değişikliklerin devamlı olduğu dinamik bir süreç olması üstesinden gelinmesi gereken zorluklar olarak karşımıza çıkmaktadır.[2]

Bu bölümde epileptogenez ile ilişkili temel mekanizmalar ve epilepsiye yol açan etiyolojik süreçler anlatılacaktır.

A. Epileptogenez İlişkili Temel Mekanizmalar

Epileptogenez; pragmatik ve operasyonel bir terim olarak, epileptojenik bir olay ile ilk klinik nöbetin ortaya çıkışı arasındaki zamana atıfta bulunulan latent dönem olarak düşünülmüştür. Ancak daha sonra yapılan birçok çalışma göstermiştir ki, ortaya çıkan ilk nöbetten sonra da beyinde 'Spontan Tekrarlayan Nöbet (STN)' oluşturma kapasitesi katlanarak artmaktadır. [3-6] Bu da bize epileptogenezin devamlı ve dinamik bir süreç olduğunu ispat etmektedir. Epileptogenezin bu farklı kavramsal yaklaşım ile ele alınması ile Uluslararası Epilepsi Ligi (International League Against Epilepsy – ILAE)'ne ait bir çalış-

Bengi Gül Türk
Seher Naz Yeni

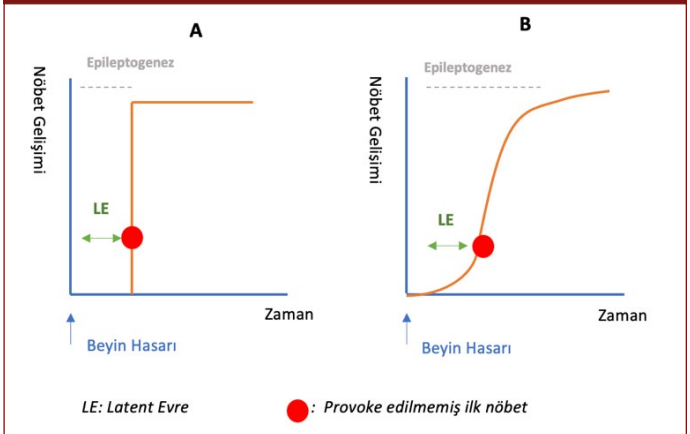
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
E-posta: alpaslanbengigul@gmail.com
snaz@iuc.edu.tr

Bu bölümü alıntıla / Cite this chapter as:
Türk BG, Yeni SN. Epileptogenez, temel mekanizmalar ve etiyolojiler. Siva A, Kızıltan M, Yeni SN, Karaali Savrun F, ed. *Nöroloji Ders Kitabı II: Sinir Sistemi Hastalıkları ve Tedavi* içinde. İstanbul: İÜC Üniversite Yayınevi; 2024: 106-110. Cilt II.

CC BY 4.0: Telif hakkı yazarlardadır. Bu kitabın içeriği Creative Commons Atıf 4.0 Uluslararası lisans altında lisanslanmıştır.

ma grubu tarafından da yeni terminoloji geliştirilmiştir. Yeni terminolojiye göre epileptogenez, epileptik bir durumun gelişmesi ve/veya epilepsinin ortaya çıktıktan sonra ilerlemesi ile sonuçlanan, STN üretebilen dokunun gelişmesi olarak tanımlanmıştır. Önceki konseptten en büyük farkı, "epileptogenez" teriminin artık sadece epileptojenik olay ile epilepsi teşhisi arasındaki zaman periyodu değil (Şekil 1A); daha ziyade epilepsi başladıktan sonra da devam edebilen ilerleme mekanizmalarını içeren bir süreci ifade etmesidir (Şekil 1B).

Şekil 1. Epileptogenezin zaman içinde gelişimi[a]



[a]Pitkänen, A., Lukasiuk, K., Dudek, F. E., & Staley, K. J. (2015). Epileptogenesis. Cold Spring Harbor perspectives in medicine, 5(10), a022822 kaynağından uyarlanmıştır.[2]

Epileptogenez ile ilgili yapılan çalışmaların sonuçları moleküler düzeyde mekanizmalar ile ilgili değişikliklerin varlığını göstermiştir. Moleküler mekanizmalar in vivo olarak post-travmatik beyin hasarı sonrası epilepsili modellerde, inme sonrası epilepsili modellerde ve status epileptikus oluşturulmuş hayvan modellerinde çalışılmıştır. Hayvan modellerinde 'epileptojenik olay' ile ekspresyonu değişen yüzlerce gen gösterilmiştir. Ancak bunlardan oldukça az bir kısmı farklı model ve çalışmalarda tekrar gösterilebilmiştir.

Hayvan modelleri dışında, bugün elimizde olan insan sonuçlarının çok büyük bir kısmı ameliyat olan hastaların materyallerinden elde edilmiştir. Bu nedenle elde edilen sonuçlar sürecin erken döneminden ziyade hastalığın son evresine dair bulguları göstermektedir.

Epilepsinin patofizyolojisine yönelik araştırmalar, eksitasyon ve inhibisyon mekanizmaları arasındaki dengelerin incelenmesi üzerine yoğunlaşmıştır. Meziyal temporal lob epilepsili hayvan modellerinin geliştirilmesiyle, dengenin her iki tarafında da hücreyi "kolay uyarılabilir" bir duruma çevirecek değişiklikler olduğu gösterilmiştir. Limbik sistemdeki çeşitli bölgelerde, GABAA ve GABAB bileşenlerinde belirgin azalmalar ile inhibitör potansiyellerin azaldığı tespit edilmiştir. Bu azalma, nöronların spontan uyarılabilirliğini arttırmaktadır.[7,8] Ayrıca, glutamat, GABAA ve GABAB reseptör alt birimlerinin ekspresyonlarında da farklılıklar olduğu gösterilmiştir.[9] Reseptör çalışmalarının yanısıra, iyon kanallarının ekspresyonunda değişiklikler de epileptogenez sürecinde tanımlanmıştır. Özellikle voltaj kapılı sodyum kanallarının çoklu izoformlarının keşfedilmesi, bir dizi sodyum kanalı mutasyonunun epilepsi ile ilişkili olduğunun gösterilmesi ve bazı nöbet önleyici ilaçların mekanizmasında yer almaları nedeniyle çalışmalarda voltaj kapılı sodyum kanallarındaki değişikliklere odaklanılmıştır.[10,11] Epileptik hayvan modellerinde hipokampus ve entorinal korteksteki sodyum kanallarının ekspresyonunda değişiklik ile nöronların daha kolay uyarılabilir bir hale gelerek hipereksitatör bir sürece girdiği gösterilmiştir.[12,13] Nöronal uyarılabilirlik düzenleyici reseptör ve iyon kanalları ile nöroinflamasyonda yer alan birtakım proteinler de epileptogenez özelinde çalışılmıştır. Nöropeptid Y, beyin nörotrofik faktör (BDNF), miRNA146, CHF, HMGB1, ILB17 gibi inflamasyonda yer alan çeşitli proteinlerin epileptogenezde rolü olduğu gösterilmiştir. [14,15]

Özetle; epileptogenez serebral korteksteki "inhibitör-eksitatör" dengenin; moleküler ve nöral ağlar seviyesinde eksitatör yöne kayarak STN üretir hale geldiği dinamik ve aktif bir süreç olarak tanımlanabilir. Bu süreçte yer alan bazı mekanizmalar tanımlanmış olsa da henüz net bir şekilde tüm basamaklar ortaya konamamıştır.

• Nöronal Hasar

Hipokampusta CA1-CA4 bölgesinde belirgin piramidal ve inhibitör nöronların kaybı temporal lob epilepsisinde en sıklıkla tanımlanan süreçtir.[16] Nörodejenerasyon başka beyin bölgelerinde de gelişebilir. Buna eşlik eden aksonal hasar da tanımlanmıştır ve epileptogeneze olan etkisi bilinmemektedir.

• Gliozis

Nöron kaybını glial hücrelerde aktivasyon izler. Astrositlerdeki aktivasyon ekstrasellüler potasyum regülasyonunu, glutamat geri-alımını, sinaptik glutamat konsantrasyonları etkileyerek epileptogeneze katılmaktadır. Mikroglia da aktive olmakta ve ortama çeşitli enflamatuvar mediyatörler salgılamaktadır. Bunların bazıları protektif, bir grubu ise zararlı etkilere yol açmakta ve epileptogeneze katılmaktadır.

• Nörogenezis

Deneysel modellerde artmış nörogenezis saptanmıştır. Gelişen nöronlar nöronal ağa katılmakta ve genellikle eksitatör sinapslara neden olmakta ve epileptogeneze katkıda bulunmaktadır.

• Kan beyin bariyeri disfonksiyonu ve enflamasyon

Nöbetler kan beyin bariyerini bozup serum albüminin beyin dokusuna girişine neden olabilmektedir. Bu şekilde nöronal zarara neden olurken, kan beyin bariyerinin bozulması beyinden toksik maddelerin uzaklaştırılmasını da zorlaştırmaktadır.

• Aksonal ve dendritlerde plastisite

Epilepsili hastaların hipokampuslarında entorinal korteks veya CA1 piramidal hücrelerinde ve de granüler tabakada anormal aksonal büyüme gözlenmiştir. Hem glutamaterjik hem de GABAerjik aksonlarda bu durum tespit edilmiştir.

• Genetik etmenler

Epilepsi genetik bir hastalıktır. Edinilmiş epilepsilerde dahi genetik yatkınlığın olduğu iddia edilmektedir.[17] Kanalopati epilepsi gelişiminde edinilmiş kanalopatininde nöronların elektriksel aktivitesini bozarak etki edebileceği öne sürülmektedir.

Epilepside bulunan ilk gen 1990'larda otozomal dominant geçişli fokal bir epilepside bildirildi.[18] Bu gen nikotinik asetil kolin reseptörlerindeki bir mutasyon ile ilişkiliydi. Bunu izleyerek mendelyan epilepsilerde iyon kanallarındaki mutasyonlar bildirilmeye başlandı. Sodyum, potasyum kalsiyum iyon kanalları vb. Bu bulgu epilepsilerin bir süre iyon kanalopatisi olarak tanımlanmasına neden oldu. Ancak ilerleyen yıllarda epilepsi genetiğinin sadece bununla tümden açıklanamayacağı anlaşıldı. Genom-wide assosiyasyon çalışmaları epilepsiye yatkınlığa neden olan pek çok gen tanımlanmasını sağlamıştır. Pek çok epilepside nadir varyantlar, çok nadir varyantların etken olabileceği ve bunların muhtemelen birden fazla enteraksiyonu sonucu epilepsilerin ortaya çıktığı anlaşılmaya başlandı. İlerleyen yıllarda gelişimsel ve epileptik ensefalopatilerde genetik etkiler incelenmeye başlandı. Bu epilepsiler erken çocukluk çağında ortaya çıkan ve mental retardasyona da neden olan ağır, tedaviye dirençli epilepsi nöbetleri ile presente olan klinik tablolardır. Bu epilepsilerde belirlenmiş genlerde nadir ve ultra nadir zararlı yanlış anlamlı (missense) mutasyonlar gösterilmektedir ve bunlar özellikle GABA A reseptör genlerinde dikkat çekicidir. Önemli bir bulgu ise azımsanmayacak bir kısmında tanımlanan mutasyonların "de novo" olduğunun gösterilmiş olmasıdır. İyon kanalları iki çeşittir: Voltaj kapılı ve ligand kapılı. Voltaj kapılı olanlar ya membranlar arasında voltaj değişiklikleri ile ya da bir ligand bağlanması ile açılıp kapanırlar. Voltaj kapılı sodyum kanalları nöronlardaki aksiyon potansiyellerinin oluşunda çok önemlidir. Epilepsilerde sıklıkla bu genlerde mutasyonlar gösterilmektedir (SCN1A vb.). Voltaj kapılı potasyum kanalları ise hücresel sinyallerin oluşumunda, nörotransmiterlerin salınımında önemlidir ve mutasyonları bazı epilepsilerde sorumlu bulunmuştur (KCNQ2 vb.). Kalsiyum önemli bir sinyal molekülüdür ve epilepsi genetiğinde başrollerden birisi de voltaj kapılı kalsiyum kanalları ile ilişkilendirilmektedir (CACNA1A vb.). Ligand kapılı iyon kanalları ise GABAerjik ve glutamaterjik olarak epilepsi genetiğinde dikkati çekmektedir. GABA sinaptik inhibisyondan sorumludur. Glutamat reseptörleri ana eksitatör nörotransmiterdir ve farklı bazı reseptörleri vardır; iyonotropik reseptörleri AMPA, kainat, NMDA'dır. Sinaptik plastisitenin modülasyonda önemlidir.

Noniyonik kanal gen mutasyonları LGI1, PRICKLE, DEPDC5 ve yenileri de ilave olmaktadır. LGI1 mutasyonlarının sinaptik akımları değiştirerek epilepsi nöbetlerine neden olduğu iddia edilmektedir. Epilepside pek çok mutasyon tanımlanmış olsa da kalıtımın rolü azdır. Epilepsi gelişiminde genlerle birlikte çevresel etmenlerde etkileşim içerisindedir. Epigenetik mekanizmalar da epilepsi gelişiminde etkili olabilir. Epigenetik mekanizmalar yaş, beslenme gibi çevresel faktörlerden etkilenmektedir. DNA metilasyonu, kodlamayan RNA(mikro RNA'lar)epigeneziste önemli mekanizmalardır.[19]

B. Etiyoloji

Epilepsi, epileptik nöbetler üretmek için kalıcı bir yatkınlık gösteren bir beyin ile bu durumun ortaya çıkardığı nörobiyolojik, bilişsel, psikolojik ve sosyal sonuçlarını kapsayan bir bozukluktur. Klinik ve prognostik açıdan oldukça heterojen olan bu tabloda etiyolojik nedenler de birbirinden farklıdır. ILAE tarafından 2017 ve 2022 yıllarında nöbet tipi, epilepsi tipi ve epilepsi sendromlarının sınıflama önerisi yayınlanmıştır.[20-22] Bu rehberlere göre epilepsiye yol açan etiyolojik etkenler 6 başlık altında sıralanmıştır:

1. Yapısal bozukluklar
2. Genetik nedenler
3. Enfeksiyöz tablolar
4. Metabolik nedenler
5. İmmün sistem kaynaklı nedenler
6. Nedeni bilinmeyen durumlar

Yapısal bozukluklar epilepsiye yol açan klinik durumlar içinde sıklıkla karşımıza çıkan nedenler içinde yer almaktadır. Serebral neoplaziler (düşük grade'li glial tümörler, glioblastomamultiforme, menenjioma vb.), sekel ensefalomalazi alanları, fokal kortikal displazi ve hipokampal skleroz sık gözlenen nedenler olarak sıralanabilir. Yapısal etiyoloji ve belli epilepsi tipleri arasında iyi tanımlanmış birliktelikler yer almaktadır (Tablo 1).

Tablo 1. Yapısal etiyolojik nedenler ve onlarla ilişkili epilepsi/sendrom tipleri

Yapısal Lezyon	Nöbet/Epilepsi/Sendrom Tipi
Hipokampal skleroz	Mezial Temporal lob epilepsi
Hipotalamik hamartom	Jelastik nöbetler
Rasmussen sendromu	Hemipleji-hemikonvüzyon-epilepsi

Yapısal bir anormalliğin altında yatan temel neden; genetik, edinilmiş veya her ikisi olabilir. Örneğin polimikrogiri, GPR56 gibi genlerdeki mutasyonlara ikincil olabilir veya intrauterin sitomegalovirüs enfeksiyonuna ikincil olarak edinilmiş olabilir.[23] Edinilmiş yapısal nedenler arasında hipoksik-iskemik ensefalopati, travma ve felç yer alır. Bir yapısal etiyolojinin, sırasıyla hamartin ve tüberini kodlayan TSC1 ve TSC2 genlerindeki mutasyonların neden olduğu tuberoskleroz kompleksi gibi iyi tanımlanmış bir genetik temele sahip olduğu durumlarda hem yapısal hem de genetik etiyolojik etmenler kullanılabilir.

Genetik etiyolojilere baktığımızda ise epilepsi bağlamında klinik bir spekturm ile karşı karşıya kaldığımızı görüyoruz. Bu başlık altında semiyolojik ve prognostik olarak iyi tanımlanmış, kendine spesifik başlangıç yaşı, elektroensefalografi bulguları ve klinik özellikleri bulunan idiopatik/genetik jeneralize epilepsiler yer almaktadır. Aynı zamanda mental retardasyon ve / veya diğer sistemik patolojiler ile birliktelik gösterebilen tek gen defektleri, kromozomal anomalilerinden kaynaklanan epilepsi tabloları da mevcuttur. Genetik bir etiyolojinin rol oynadığı epilepsiler oldukça çeşitlidir ve çoğu durumda altta yatan genler henüz bilinmemektedir.

Enfeksiyonlar tüm dünya genelinde epilepsiye sebep olan en sık etiyolojik nedenlerdir.[20] Vücutta herhangi bir sistemik enfeksiyon döneminde nöbet eşiği düşerek nöbet gelişebilir. Ancak bu durum enfeksiyon tablosu kaybolduktan sonra ortadan kalktığı ve süregiden bir nöbet geçirme yatkınlığı devam etmediği için epilepsi olarak adlandırılmaz. Spontan olmayan, altta yatan metabolik değişiklik, kafa travması, merkezi sinir sistemi enfeksiyonu gibi sekonder nedenlerle ortaya çıkan epilepsi nöbetlerinin gözlendiği bu klinik durum akut semptomatik nöbet olarak adlandırılır. Santral sinir sisteminde ortaya çıkan bir enfeksiyonun iyileşme döneminin ardından, aylar-yıllar içerisinde epileptogenez indüklenerek epilepsi ortaya çıkabilir.[14] Meningoensefalitler (Herpes ensefaliti gibi), beyin apsesi, tüberkülomlar, mantar enfeksiyonları ve santral sinir sistemi parazitik infeksiyonları bu duruma örnek verilebilir. Epilepsiye sıklıkla yol açan enfeksiyöz ajanlar: nörosistiserkosis,

tüberküloz, HIV, serebral toksoplasmosis, serebral malaria ve subakut sklerozan panensefalit olarak sıralanabilir.

Elektrolit imbalansı, hipoglisemi, tiroid hormon seviyelerindeki düzensizlikler gibi metabolik bozukluklar akut semptomatik nöbetlere yol açabilirler. Epilepsiye yol açan metabolik nedenler ise, porfiri, üremi, aminoasidopatiler veya piridoksine bağlı nöbetler gibi vücutta biyokimyasal değişikliklere sebep olan bu bozukluklar olarak sıralanabilir.

Bağışıklık sistemi kaynaklı etiyolojiler sistemik bir immün hastalığın santral sinir sistemi tutulumu (sistemik lupus eritematosus gibi) veya izole santral sinir sistemini etkileyen (multipl skleroz, MOG ilişkili hastalık gibi) immün aracılı bir klinik durum olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu grup içerisinde ayrıca özellikle ele alınması gereken bir tablo otoimmün ensefalitlerdir. Bir dizi nöronal veya glial proteinlere karşı oluşturulmuş antikorlar neticesinde ortaya çıkan, epilepsi nöbetlerinin yanısıra bilişsel, davranışsal değişiklikler, fokal nörolojik bulguların gözlenebildiği klinik tablolardır. Otoimmün ensefalit seyrinde epilepsi nöbetlerinin prognozu değişkendir. Nöbetler medikal tedaviye iyi yanıtlı olabildiği gibi dirençli nöbetler olarak da ortaya çıkabilirler; hatta bazı durumlarda nöbetler status epileptikus olarak da başlayabilir.[24] Nöbetlerin eşlik ettiği tablolara örnek olarak NMDA-reseptör ensefaliti ve LGI-1 ensefaliti örnek verilebilir.[25]

Tüm bu sebeplerin araştırılması neticesinde herhangi bir sebep bulunamadığında, nedeni bilinmeyen epilepsi olarak sınıflandırmaktayız. Bu tanım değerlendirmenin yapıldığı merkezin olanaklarına göre değişiklik gösterebilmektedir. Örneğin genetik bir tanı için incelemenin yapıldığı genetik laboratuvarının donanımlı olması gerekmekte; yine küçük bir sulkus dibi-fokal kortikal displazi varlığını gösterebilmek için uygulanan görüntüleme yöntemlerinin yeterli olması gerekmektedir. Aksi takdirde bu nedenler ortaya konamaz ve hastalar nedeni bilinmeyen epilepsi olarak izlenmeye devam ederler.

Etyolojik sınıflama ile ilgili özet Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Epilepsilerin etiyolojik sınıflaması ve örnek klinik durumlar

YAPISAL	GENETİK	ENFEKSİYON	METABOLİK	İMMUN
Hipokampal skleroz	Tek gen mutasyonları	Meningoensefalit (Herpes, HIV)	Porfiri	Otoimmun ensefalit (Anti-NMDAR, AntiLGI-1)
Kortikal gelişimsel malformasyonlar	Kromozom anomalileri	Beyin absesi	Üremi	SLE
Serebral neoplazmlar	İdiopatik/genetik jeneralize epilepsiler	Nörosistiserkosis	Amino asidopati	MS
Travma/inme sonrası ensefalomalazi		Tüberkuloz (Tüberkulomlar)	Piridoksine bağlı nöbetler	MOGAD

HIV: Human İmmune Deficieny virüs, SLE: Sistemik Lupus Eritematosus, MS: Multipl skleroz, MOGAD: MOG-ilişkili hastalık

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemiştir.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Declaration of Interests: The authors declare that there are no competing interests.

Kaynaklar

1. Dudek FE, Staley KJ. The time course and circuit mechanisms of acquired epileptogenesis. In Jasper's basic mechanisms of the epilepsies (ed. Noebels JL, et al.). *Na- tional Center for Biotechnology Information*. 2012: Bethesda, MD **[Crossref]**
2. Pitkänen, A., Lukasiuk, K., Dudek, F. E., & Staley, K. J. Epileptogenesis. Cold Spring Harbor perspectives in medicine, 2015: 5(10), a022822. **[Crossref]**
3. Bertram EH, Cornett J. The ontogeny of seizures in a rat model of limbic epilepsy: Evidence for a kindling process in the development of chronic spontaneous sei- zures. *Brain Res.* 1993: 625(2);295-300. **[Crossref]**
4. Bertram EH, Cornett JF. The evolution of a rat model of chronic spontaneous limbic seizures. Brain Res. 1994:661(1-2);157 - 162. **[Crossref]**
5. Hellier JL, Patrylo PR, Buckmaster PS, Dudek FE. Recurrent spontaneous motor seizures after repeated low-dose systemic treatment with kainate: Assessment of a rat model of temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res.*1998:31(1); 73-84. **[Crossref]**
6. Williams PA, White AM, Clark S, Ferraro DJ, Swiercz W, Staley KJ, Dudek FE. Development of spontaneous recurrent seizures after kainate-induced status epilepti- cus. *J Neurosci.* 2009:29(7); 2103-2112. **[Crossref]**
7. Mangan, P. S., & Lothman, E. W. Profound disturbances of pre-and postsynaptic GABAB-receptor-mediated processes in region CA1 in a chronic model of temporal lobe epilepsy. *Journal of Neurophysiology,* 1996:76(2): 1282-1296. **[Crossref]**
8. Mangan, P. S., & Bertram III, E. H. Shortened-duration GABAA receptor-mediated synaptic potentials underlie enhanced CA1 excitability in a chronic model of temporal lobe epilepsy. *Neuroscience.* 1997:80(4):1101-1111. **[Crossref]**
9. Aronica, E., Van Vliet, E. A., Mayboroda, O. A., Troost, D., Da Silva, F. H. L., & Gorter, J. A. Upregulation of metabotropic glutamate receptor subtype mGluR3 and mGluR5 in reactive astrocytes in a rat model of mesial temporal lobe epilepsy. *European Journal of Neuroscience,* 2000:12(7): 2333-2344. **[Crossref]**
10. Ketelaars, S. O. M., Gorter, J. A., Van Vliet, E. A., da Silva, F. L., & Wadman, W. J. Sodium currents in isolated rat CA1 pyramidal and dentate granule neurones in the post-status epilepticus model of epilepsy. *Neuroscience.* 2001:105(1);109-120. **[Crossref]**
11. Remy, S., & Beck, H. (2006). Molecular and cellular mechanisms of pharmacoresistance in epilepsy. *Brain.* 2006:129(1);18-35. **[Crossref]**
12. Aronica, E., Yankaya, B., Troost, D., Van Vliet, E. A., Da Silva, F. H. L., & Gorter, J. A. Induction of neonatal sodium channel II and III α-isoform mRNAs in neurons and microglia after status epilepticus in the rat

hippocampus. *European Journal of Neuroscience*, 2001:13(6);1261-1266. **[Crossref]**

13. Hargus, N. J., Merrick, E. C., Nigam, A., Kalmar, C. L., Baheti, A. R., Bertram III, E. H., & Patel, M. K. Temporal lobe epilepsy induces intrinsic alterations in Na channel gating in layer II medial entorhinal cortex neurons. *Neurobiology of disease*. 2011:41(2);361-376. **[Crossref]**
14. Vezzani, A., & Sperk, G. Overexpression of NPY and Y2 receptors in epileptic brain tissue: an endogenous neuroprotective mechanism in temporal lobe epilepsy?. *Neuropeptides*, 2004:38(4);245-252. **[Crossref]**
15. Tongiorgi, E., Domenici, L., & Simonato, M. What is the biological significance of BDNF mRNA targeting in the dendrites? Clues from epilepsy and cortical development. *Molecular neurobiology.* 2006;33:17-32. **[Crossref]**
16. Blümcke, I., Thom, M., Aronica, E., Armstrong, D. D., Bartolomei, F., Bernasconi, A., ... & Spreafico, R. International consensus classification of hippocampal sclerosis in temporal lobe epilepsy: a Task Force report from the ILAE Commission on Diagnostic Methods. *Epilepsia*. 2013:54(7);1315-1329. **[Crossref]**
17. Perucca, P., Bahlo, M., & Berkovic, S. F. (2020). The genetics of epilepsy. Annual review of genomics and human genetics. 2020: 21;205-230. **[Crossref]**
18. Steinlein, O. K., Mulley, J. C., Propping, P., Wallace, R. H., Phillips, H. A., Sutherland, G. R., ... & Berkovic, S. F. A missense mutation in the neuronal nicotinic acetylcholine receptor α4 subunit is associated with autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Nature genetics*, 1995:11(2); 201-203. **[Crossref]**
19. Chen, T., Giri, M., Xia, Z., Subedi, Y. N., & Li, Y. Genetic and epigenetic mechanisms of epilepsy: a review. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 2017:13;1841-1859. **[Crossref]**
20. Scheffer, I. E., Berkovic, S., Capovilla, G., Connolly, M. B., French, J., Guilhoto, L., ... & Zuberi, S. M. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, 2017:58(4):512-521. **[Crossref]**
21. Fisher, R. S. The new classification of seizures by the International League Against Epilepsy 2017. *Current neurology and neuroscience reports*. 2017:17;1-6. **[Crossref]**
22. Wirrell, E., Tinuper, P., Perucca, E., & Moshé, S. L. Introduction to the epilepsy syndrome papers. *Epilepsia,* 2022:63(6);1330-1332. **[Crossref]**
23. Guerrini, R., & Dobyns, W. B. Malformations of cortical development: clinical features and genetic causes. *The Lancet Neurology,* 2014:13(7);710-726. **[Crossref]**
24. Tian, L., Li, Y., Xue, X., Wu, M., Liu, F., Hao, X., & Zhou, D. Super-refractory status epilepticus in W est C hina. *Acta neurologica Scandinavica*. 2015:132(1);1-6. **[Crossref]**
25. Lancaster, E., & Dalmau, J. Neuronal autoantigens-pathogenesis, associated disorders and antibody testing. Nature Reviews Neurology, 2012:8(7);380-390. **[Crossref]**

IUC UNIVERSITY PRESS

BÖLÜM 2.6
EPİLEPSİ TEDAVİSİNDE KULLANILAN YÖNTEMLER

Rabia Gökçen GÖZÜBATIK ÇELİK
Çiğdem ÖZKARA

DOI: 10.5152/5826

Epilepsi Tedavisinde Kullanılan Yöntemler

Treatments Used in Epilepsy Management

BÖLÜM HAKKINDA

Epilepsi tedavisi, hastalığın tipine, şiddetine ve hastanın bireysel özelliklerine bağlı olarak değişir. Tedavide ilk basamak genellikle nöbet önleyici ilaçlardır. Nöbet özellikleri, epilepsi tipleri, ilaçların etki mekanizmaları, yan etkileri ve hastaların özel durumlarına göre tedaviler mono yada politerapi şeklinde verilir. Hastaların % 30-35 kadarı medikal tedaviye cevap vermeyen dirençli epilepsi hastasıdır. Bu durumda epilepsi cerrahisi, vagus sinir stimülasyonu, ketojenik diyet, davranışsal tedaviler gibi diğer tedavi basamakları düşünülebilir. Tedavi başlama ve sonlandırma her zaman düzenli takiple ve nöroloji uzmanı kontrolünde yapılmalıdır.

Anahtar kelimeler: epilepsi tedavisi, nöbet önleyici ilaçlar, epilepsi cerrahisi, özel durumlarda tedavi

ABOUT the CHAPTER

Epilepsy treatment varies depending on the type and severity of the disease, as well as individual patient characteristics. The first line of treatment typically involves anti-seizure medications. Depending on seizure characteristics, epilepsy types, mechanisms of action, side effects of the medications, and specific patient conditions, treatments may be administered as monotherapy or polytherapy. Approximately 30-35% of patients fall into the category of drug-resistant epilepsy, unresponsive to medical treatment. In such cases, other treatment options such as epilepsy surgery, vagus nerve stimulation, ketogenic diet, and behavioral therapies may be considered. Initiation and discontinuation of treatment should always be conducted with regular follow-ups and under the supervision of a neurology specialist.

Keywords: epilepsy treatment, anti-seizure medications, epilepsy surgery, specific conditions and treatment

Giriş

Epilepsi nöbeti; anormal aşırı deşarjlara ve senkron nöronal aktiviteye bağlı çeşitli bulgu ve işaretlerin geçici olarak ortaya çıkması olarak tanımlanır. Nöbet bir semptomdur. Epilepsi ise beynin nöbet geçirme potansiyeli varlığı ve bunun neden olduğu nörobiyolojik, kognitif, psikolojik ve sosyal sonuçları içeren bir durumdur. Uluslararası epilepsi derneğinin (International League Against Epilepsy; ILAE) tanımı ile epilepsi kriterleri 24 saatten fazla arayla meydana gelen en az iki provoke edilmemiş (veya refleks) nöbet varlığı veya bir provoke edilmemiş (veya refleks) nöbet ve 10 yıl içinde meydana genel tekrarlama riskine benzer (en az %60) başka nöbet olasılığı veya bir epilepsi sendromunun teşhisi ile epilepsi tanısı konulur.[1,2]

Epilepsi genç yaşta yaşam kalitesini olumsuz etkileyen, istihdam sorununa neden olabilen bir hastalıktır. Bu nedenle klinisyenin hastaya yaklaşımı ve doğru zamanlarda doğru tedavi seçimi yapması büyük önem taşır. Epilepsi hastalarının yönetiminde amaç nöbetleri kontrol etmek, tedavi yan etkilerinden kaçınmak veya en aza indirmek ve yaşam kalitesini arttırmak veya bozulmasını önlemektir. [2,3]

Bu bağlamda nöbetleri oluşturan etyolojinin araştırılması çok önemlidir, bir yandan nöbet önleyici ilaçlarla nöbet tekrarı engellenmeye çalışılırken öte yandan altta yatan nedenlerin tamamen ortadan kaldırılıp kaldırılamayacağı bilgisine ulaşmaya çalışılmalıdır. Nöbetleri oluşturan etyoloji ortadan kaldırılabilecek özellikte ise (örn rezektif cerrahiye uygun lezyonla ilişkili nöbetler, otoimmun ensefalitler vb.) bu durum da mutlaka göz önüne alınmalıdır.[2,3,4]

CC BY 4.0: Telif hakkı yazarlardadır. Bu kitabın içeriği Creative Commons Atıf 4.0 Uluslararası lisans altında lisanslanmıştır.

Rabia Gökçen Gözübatık Çelik[1]
Çiğdem Özkara[2]

[1]S.B.Ü Prof Dr Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji İstanbul
[2]İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
E-posta: gokcen3@hotmail.com
cigdem.ozkara@gmail.com

Bu bölümü alıntıla / Cite this chapter as:
Gözübatık Çelik RG, Özkara Ç. Epilepsi tedavisinde kullanılan yöntemler. Siva A, Kızıltan M, Yeni SN, Karaali Savrun F, ed. *Nöroloji Ders Kitabı II: Sinir Sistemi Hastalıkları ve Tedavi* içinde. İstanbul: İÜC Üniversite Yayınevi; 2024: 112-122. Cilt II.

Nöbet geçiren bir hastada tedavi yaklaşımları 4 ana başlık altında özetlenecektir: 1. Nöbet önleyici ilaç tedavileri, 2. Epilepsi cerrahisi 3. Etyolojiye yönelik yaklaşımlar, 4.Diğer tedaviler

2. Nöbet Önleyici İlaç Tedavileri

Nöbet önleyici ilaç (NÖİ) tedavisinde temel hedef nöbet deşarj eşiğini yükselterek nöbet oluşumunu ve yayılımını engellemektir. Öncelikle terminolojideki bir değişikliğe dikkat çekmek gerekir. Bu grup ilaçlar yakın zamana kadar antiepileptik ilaçlar olarak isimlendirilmekteyken, etki mekanizmaları da göz önüne alınınca (bu ilaçların epilepsiyi değil nöbetleri engellemesi) kavramsal olarak daha doğru olduğu bilinen, "antiseizure" terimi yerleşmeye başlamıştır. Biz de bölümümüzde Türkçe'ye uygunluk açısından nöbet önleyici ilaç terimini ve NÖİ kısaltmasını kullanacağız.

NÖİ tedavilerinde önemli nokta uygun ilaç seçimidir. Bu seçimi yaparken hasta bağımlı faktörler (yaş, genetik, cins, komorbidite, sağlık sigortası varlığı vb), ülke bağımlı faktörler (ilacın bulunabilirliği, fiyatı vb), ve kullanılacak ilacın özellikleri (nöbet/epilepsi tipi, doz bağımlı yan etkiler, kronik toksisite, teratojenite, farmakokinetik, ilaç interaksiyonları, formulasyonlar) göz önüne alınmalıdır. Doğru yaklaşımla ve uygun nöbet önleyici tedavilerle hastaların %70'inde nöbetler mevcut tedavilerle kontrol altına alınabilir.[5]

NÖİ tedavisinin başarı şansı çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. Daha önce tedavi almamış 470 epilepsi hastasıyla yapılan bir araştırmada kullanılan ilk ilaçla nöbetsiz kalma oranı %47 iken, ikinci bir ilaçla nöbetsiz kalan hastalar %13, üçüncü bir ilaçla veya politerapi ile nöbetsiz kalan hastalar %4 olduğu gösterilmiştir.5 Sonraki çalışmalarda bu rakam %35,4 ve %24,7 olarak bildirilmiştir. [6,7]

Araştırmalardan da anlaşılabileceği gibi yeni ilaçların kullanıma girmesine karşın ilaç tedavisine dirençli %30-40 civarında bir hasta grubu var olmaya devam etmektedir. Dirençli grupta olan hastalara daha sonra bahsedilecek diğer tedavi seçenekleri (cerrahi tedavi, vagal sinir uyarımı, ketojenik diyet, davranışsal tedavi) uygulanabilir.[8]

NÖİ tedavisi epilepsi nöbetinin, etyolojisinin doğru tanısından sonra başlanmalıdır. Örneğin, absans veya myoklonileri olan hastanın nöbetini fokal nöbet olarak ele alıp karbamazepin (CBZ) verilirse nöbetler daha da artabilir.

Geçmişten günümüze NÖİ tedavilerine bakıldığında fenobarbital, pirimidon, fenitoin, karbamazepin, valproat, benzodiyazepinler eski /klasik/ konvansiyonel ilaçlar olarak ele alınırken; lamotrijin, levetirasetam, okskarbazepin, topiramate, vigabatrin, gabapentin, pregabalin, zonisamid daha yeni; eslikarbazepin, felbamat, lakozamid, perampanel, tiagabin, birivarasetam, stripentol, rufinamid, retigabin, senobamat en yeni nöbet önleyici tedaviler grubunda yer alır. Ancak, bu kadar ajan olmasına rağmen günümüzde epileptogeneze etki ederek tam sağaltım sağlayabilen ideal bir tedavi edici ilaç malesef bulunmamaktadır.[8,9]

İlaçların tedavide kullanım zamanına göre nöbet önleyici tedaviler 'kuşaklar' şeklinde sınıflandırılmaktadır (Tablo 1).

Bu bölümde nöbet önleyici ilaçlar klinik kullanımlarına göre jeneralize ve fokal nöbetlere etkili olanlar olarak iki ana grupta incelenmiştir:

Tablo 1. Nöbet Önleyici İlaçlar

1. Kuşak	2. Kuşak	3. Kuşak
fenobarbital	lamotrijin	eslikarbazepin
pirimidon	levetirasetam	felbamat
fenitoin	okskarbazepin	lakozamid
karbamazepin	topiramate	perampanel
valproat	vigabatrin	tiagabin
ethosuksimid	gabapentin	birivarasetam
benzodiyazepinler	pregabalin	stripentol
	zonisamid	rufinamide
		retigabin
		cenobamat

2a. Jeneralize Başlangıçlı Epilepsi Nöbetlerinde Medikal Tedaviler:

Bu gruptaki ilaçlar: Benzodiyazepinler (BZD), etosüksimid (ESM), lamotrijin (LTG), levetirasetam (LEV), topiramat (TOP), valproat (VPA), zonisamid (ZNS)dir. Tablo 1 ve 2 'de ilaçların etki mekanizmaları ve endikasyonları özetlenmiştir.[10,11]

2a.1.Benzodiazepinler (BZP): Benzodiazepinler esas olarak GABA-A reseptörüne etki eder, GABA aracılı klorür kanalının açılma sıklığını arttırarak inhibisyonu sağlar. Kronik epilepsi tedavisinde en sık kullanılan benzodiazepinler klonazepam (CLZ) ve klobazamdır (CLB). Her ikisinin de iyi oral biyoyararlanımı vardır ve yüksek miktarda protein bağlandıkları için ilaç etkileşimleri açısından dikkat edilmesi gereken moleküllerdir. Klonazepam inaktif metabolitlere dönüştürülürken, klobazam karaciğerde aktif N-desmetilklobazam'a metabolize edilir.[12]

Jeneralize ve fokal nöbetlerde tercih edilirken monoterapi kullanımı için sınırlı veriye sahiptir. Adjuvant tedavide, Lennox-Gastaut sendromu ile ilişkili nöbetlerde ve diğer epilepsi sendromlarında tercih edilirler.[13]

Artan dozlarda nistagmus, koordinasyon bozukluğu ve dizartri oluşabilir. BZP'lerin terapötik etkisine tolerans gelişebilir, ancak bu CLB ile daha az olası görünmektedir. Genelde BNZ lerin aniden bırakılması ile çekilme nöbetleri ortaya çıkabilir. Ancak Klobazam ile katamenial nöbetlerde aralıklı tedavi yöntemi kullanılabilir. Yan etki profili açısından tercih edilebilse de CLB ülkemizde bulunmadığı için temin etmede zorluklar yaşanabilmektedir.[14] Diazepamın IV formu ve Midozolamın IV ve IM formları status tedavisinde kullanılır.

a.2. Ethosüksimid (ESM): T tipi kalsiyum akımlarını bloke ederek absans tipi nöbette ilk tercih olan nöbet önleyici ilaçtır. %90'dan fazla oral biyoyararlanımı vardır. Proteinlere çok az bağlanır, büyük bölümü karaciğerde metabolize olur. 30-60 saatlik uzun bir yarı ömre sahiptir.[13]

ESM, jeneralize absans nöbetleri için seçici olan dar spektrumlu bir nöbet önleyici ajandır. Başlangıç dozu 3-6 yaş arası hastalarda günde 250 mg, 6 yaşından büyük hastalarda günde 2 kez 250 mgdır. Doz, günde 3 kez 500 mg'ı geçmemek üzere, gerekirse haftalık 250 mg artırılabilir.

Yan etkilerinden doz ilişkili olanlar, mide bulantısı, karın ağrısı, anoreksi, kusma, ishal, uyuşukluk, uykusuzluk, sinirlilik, baş dönmesi, yorgunluk, ataksi ve davranış değişiklikleridir. Bölünmüş doz ugulaması önerilir. Baş ağrısı, psikoz, depresyon ve halüsinasyonlar ise doz bağımlı olmayan yan etkiler arasındadır. Olgu sunumları şeklinde nadir görülen yan etkiler bildirilmiştir. Bunlar arasında döküntü, Stevens-Johnson sendromu, sistemik lupus eritematozus, nadir aplastik anemi, trombositopeni, agranülositoz ve nadir otoimmün tiroidit bulunur. Ülkemizde bulunmadığı için gerekli durumlarda rapor çıkartılarak getirtilebilmektedir. [13]

2a.3. Lamotrijin (LTG): Bu ilaç, fenitoin ve karbamazepin gibi sodyum kanallarını bloke eder. Oral preparat olarak mevcuttur olup oral biyoyararlanımı çok iyidir. Büyük kısmı glukuronidasyon ile karaciğerde metabolize edilir ve daha sonra idrarla elimine olur. Yarı ömür monoterapide yaklaşık 24 saattir, valproat ile kullanıldığında yarı ömrü uzayıp ve en az iki katına çıkarken bir enzim indükleyici ile kullanıldığında yaklaşık yarısı kadar olur. Östrojen ve gebelik lamotrijin klirensini artırır. [15]

LTG fokal nöbetler ve jeneralize tonik-klonik nöbetler için önemli bir birinci basamak nöbet önleyici ilaçtır. Jeneralize absans nöbetlerinde ise VPA ve ESM'den sonra tedavide yerini alır. Bazı hastalarda miyoklonik nöbetlere karşı etkili olabilirken, bazılarında bu nöbetleri şiddetlendirebilir. Diğer oral tedavilere göre daha az sedatiftir ve daha az bilişsel yan etkiye sahiptir. Teratojenite etkisi de diğer nöbet önleyici ilaçlara göre düşük olup, doğurganlık çağındaki kadınlarda kullanımı uygundur. [10,15]

LTG, döküntü gelişimini önlemek için çok yavaş bir titrasyon gerektirir. Monoterapide 1- hafta 25 mg/gün ile başlanmalı, ardından her hafta 25 mg arttırarak 100 mg/gün ile tedavi sürdürülmeli gereğinde doz artışı yapılmalıdır. Valproatın yanına eklenmesi halinde 2 haftalık aralarla daha yavaş titrasyonlar uygun olacaktır. Lamotrijin, diğer klasik sodyum kanal blokerleri ile farmakodinamik etkileşimlere sahip olabilir ve bu da beklenenden daha düşük serum konsantrasyonlarında hem nöbet önleyici etkisinin artmasına hem de kullanılan dozda beklenmeyen advers etkilere neden olabilir.[16]

Yan etkiler: Doza bağlı yan etkiler arasında baş dönmesi, bulanık görme, çift görme, dengesizlik, bulantı ve kusma, baş ağrısı sayılabilir. Döküntü hastaların yaklaşık %3'ünde gözlenir. Bu yan etki için olası risk faktörleri valproik asidle birlikte kullanım, hızlı titrasyon, anamnezde karbamazepin veya fenitoin kullanımında döküntü, hastanın çocuk yaşta olması şeklinde sıralanabilir. Ayrıca son zamanlarda LTG kullanımı sırasında ciddi aritmiler bildirilmesi nedeniyle hekimlerin bu konuda dikkatli olması ve başlamadan önce öyküde kardiyak sorunları sorgulaması gerekmektedir. Özellikle miyokard iskemisi veya kalp hastalığı olanlarda yavaş ventriküler atım (geniş QRS) ve proartimi nedeniyle ani ölüm riskini arttırabilir.[17] Ciddi ancak nadir görülen diğer yan etkiler Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz, aşırı duyarlılık sendromu ve hemofagositik lenfohistiyositozdur. [15]

2a.4. Levetirasetam (LEV): Levetirasetam'ın ana etki mekanizması, sinaptik vezikül proteini 2A (SV2A) ya bağlanmasıdır. Bu protein aracılığı ile nöronal hiperaktivasyon durumunda nörotransmitter salınımında spesifik olmayan bir azalma ile nöbet engelleyici etkisini oluşturduğu düşünülmektedir. Oral ve intravenöz formu mevcuttur. Oral biyoyaralanımı iyidir, proteinlere çok düşük oranda bağlanır, %66'sı idrarla değişmeden atılır ve geri kalanı inaktif bileşiklere hidrolize edilir. Hepatik metabolizması olmaması nedeniyle önemli farmakokinetik etkileşimleri yoktur. Yarı ömrü 6-8 saattir.

LEV, fokal nöbetlere, jeneralize tonik-klonik nöbetlere ve jeneralize miyoklonik nöbetlere karşı etkili geniş spektrumlu bir ilaçtır. Miyoklonik nöbetlere karşı etkinlik için Sınıf I kanıtı olan tek nöbet önleyici ilaçtır. İlaç etkileşimi olmaması ve güvenirliliği nedeniyle adjuvan tedavide sık tercih edilir. Intravenöz formu, status epileptikus tedavisinde ikinci basamak tedavide kullanılır. 250-3000 mg/gün dozlarda kullanımı uygundur. [18]

En yaygın yan etkiler somnolans, baş dönmesidir. Sinirlilik, anksiyete, dürtü kontrolünde bozulma, depresyon hatta psikoz bulgularına yol açabilmesi nedeniyle bu semptomlara karşı hastalar uyarılmalı ve önceden yatkınlığı olanlarda ilk seçenek olarak tercih edilmemelidir. [13]

2a.5. Topiramat (TPM): Topiramat, a-amino-3-hidroksi-5-metilizoksazol-4-propiyonik asit (AMPA)/kainat reseptörler antagonisti, GABA aktivitesinin arttırılması ve voltaj kapılı sodyum kanallarının bloke eder. Aynı zamanda zayıf bir karbonik anhidraz inhibitörüdür. Tablet formu mevcuttur. Oral biyoyararlanımı iyidir. Karaciğerde kısmen metabolize edilir, %70'i değişmeden idrarla atılır. Yarı ömrü yaklaşık 21 saattir.

TPM, fokal ve jeneralize tonik klonik nöbetlere, absans nöbete, Lennox Gastaut Sendromu'na karşı etkili geniş spektrumlu bir nöbet önleyici ilaçtır; ancak yan etkileri nedeniyle daha çok ek tedavide kullanılır. Tedaviye 25 mg/gün ile başlanması ve dozun her hafta 25 mg artırılarak 100 mg/güne kadar yükseltilmesi önerilir. [19,20]

TPM, bilişsel yavaşlama, dikkat ve hafıza azalması, yürütme işlevinde bozulma, kelime bulma güçlüğü ve sözel akıcılığın azalması gibi bilişsel yan etkilerinin yanı sıra sedasyon, yorgunluk, baş dönmesi, ataksi ve depresyon, böbrek taşı oluşumu, parestezi, çocuklarda daha sık olmak üzere oligohidroz, hipertermi ve metabolik asidoza neden olabilir. Akut miyopi ve ikincil (sekonder) dar açılı glokom nadiren bildirilmiştir. Valproat ile kullanımında hiperamonyemiye dikkat edilmelidir. Konjenital malformasyon oranı %3,9-4,3 arasındadır. Gebelikte TPM kullanımına bağlı intrauterin gelişim geriliği ve baş çevresinde küçüklük bildirilmiş olup; kognitif ve gelişimsel bozukluklar (lit ekte yapıştırdım) yeni nöbet önleyici ilaçlarla kıyaslandığında daha sık malformasyona neden olduğu gözlenmiştir. En sık görülen malformasyonlar, yarık dudak ve/veya yarık damak ve hipospadias olarak tespit edilmiştir Özellikle TPM ile kombine politerapi alan hastalarda, malformasyon riskinin daha yüksek olduğu gözlenmiştir. [21,22,23]

2a.6. Valproat (Valproik Asit, Sodyum Valproat, VPA): Valproat, gaba aminobutirik asit (GABA) uyarılması, T-tipi kalsiyum kanallarının bloke edilmesi (absans nöbetlerine karşı etkinliğinin tahmini mekanizması) ve sodyum kanallarının bloke edilmesi dahil olmak üzere birçok etki mekanizmasına sahiptir. Oral ve parenteral formları mevcuttur. Oral biyoyararlanım neredeyse tama yakındır. Proteinlere %90 oranında bağlanır. Erişkinlerde yarı ömür 13-16 saattir, ancak enzim indükleyici ilaçlarla yaklaşık 9 saatte kadar kısalabilir. Fenobarbital, lamotrijin, rufinamid ve karbamazepin VPA klirensini azaltan güçlü birer indükleyicidir.[10]

VPA, jeneralize absans ve miyoklonik nöbetler dahil tüm jeneralize ve fokal nöbetlere karşı geniş bir etkinlik yelpazesine sahiptir. VPA, jeneralize tonik-klonik nöbetleri olan idiyopatik jeneralize epilepsi için en etkili AEİ olmaya devam etmektedir ve özellikle primer jeneralize epilepsisi olan erkeklerde ilk tercih ilaç olarak kullanılır. Yine fokal ve bilateral tonik-klonik nöbetler (sekonder jeneralize tonik-klonik nöbetler) ile farkındalığın bozulduğu fokal nöbetler için kısmen daha az etkilidir. [10,11]

Tolerabiliteyi arttırmak için düşük dozda başlanmalıdır. Minimum 250 mg/gün maksimum 2000 mg/gün dozlarda verilir. Teratojenik risk nedeniyle çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda kullanılmamalıdır.[11]

Yan etkiler: Gastrointestinal yan etkiler (bulantı, kusma, ishal); yorgunluk, uyuşukluk, titreme, kilo alımı, saç dökülmesi, periferik ödem, doz bağımlı trombositopeni, endokrinolojik yan etkiler (polikistik over sendromu, hiperandrojenizm, hiperinsülinemi ve insülin direnci), kronik kullanıma bağlı yaşlıda parkinsonizm, yürüme bozukluğu, demans, beyin atrofisi; politerapide ensefalopati ve hiperamonyemi sayılabilir.[24] Daha ciddi ancak nadir görülen yan etkileri idiosenkratik hepatotoksisite ve pankreatittir. Ayrıca, intrauterin >800 mg/gün maruziyette major malformasyon, azalmış sözel IQ ve otizm ile ilişkili olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur.[25,26, 27]

2a.7. Zonisamid (ZNS): Zonisamid, yapısal olarak sülfonamid grubunda yer alır. T-tipi kalsiyum kanallarını ve sodyum kanallarını bloke ederek ve karbonik anhidraz enzim inhibisyonu ile etkir. Tablet formu vardır. Karaciğerde metabolize edilir. Yaklaşık 60 saatlik uzun bir yarı ömre sahiptir. Hepatik enzim indükleyicisi veya inhibitörü değildir.

ZNS, geniş spektrumlu bir nöbet engelleyici ilaçtır. Başlangıç dozu 100 mg/gündür; gerektiğinde 2 haftada bir 100 mg artışlarla maksimum 600 mg/gün'e kadar verilebilir.

ZNS, Avrupa'da fokal nöbetler, Japonya'da jeneralize nöbetler için monoterapi endikasyonu almıştır. Food and Drug Administration (FDA) endikasyonu ise fokal nöbetlerde ek tedavidedir. [13]

Yan etkiler arasında sedasyon, ataksi, baş dönmesi, mide bulantısı, yorgunluk, ajitasyon/sinirlilik ve anoreksi sayılabilir. Bilişsel yavaşlama ve konsantrasyon güçlüğü özellikle yüksek dozlarda görülür, ancak bunlar topiramattan daha az belirgindir. Nadiren depresyon ve psikoz ortaya çıkabilir. Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz gibi ciddi döküntüler nadiren görülür. Böbrek taşları hastaların %4'ünde meydana gelir ancak yeterli hidrasyon ile önlenebilir. Oligohidroz, hipertermi ve metabolik asidoz nadirdir ve çocuklarda daha sık görülür. Hipertansiyon, obezite ve yeme bozukluklarında da etkili olduğu bilinmektedir. [28,29,30]

2b. Fokal Başlangıçlı Epilepsi Nöbetlerinde Medikal Tedaviler:

Etosüksimid hariç tüm nöbet önleyici ilaçlar fokal başlangıçlı nöbetlere de etkilidir. Bu nedenle bir önceki bölümde bahsedilmeyen ancak fokal nöbetlerde kullanılan diğer ajanlara bu bölümde yer verilecektir. Tablo 1 ve 2 'de ilaçların etki mekanizmaları ve endikasyonları özetlenmiştir. [10,11]

2b.1. Brivarasetam (BRV): Yapısal olarak LEV'e benzer, ancak SVA2'ye 20 kat daha yüksek afinitede bağlanır ve LEV'e göre daha fazla seçici ve beyne daha fazla permeabldır. Oral ve IV formu bulunur. Oral uygulamadan sonra mükemmel biyoyararlanıma sahiptir, plazma proteinlerine zayıf bağlanır, yarılanma ömrü yaklaşık 9 saattir. Esas olarak hidroliz ve daha az ölçüde CYP 2C19 yoluyla hidroksilasyon yoluyla böbrekler yoluyla metabolize edilir. Levetirasetamdan daha fazla etkileşime sahiptir. Enzim indükleyiciler tarafından klirensi arttırılır, karbamazepin epoksit ve fenitoin konsantrasyonunu %20'ye kadar artırabilir.

Fokal nöbetlerin tedavisinde onay almıştır. 16 yaş üstünde monoterapisi ve adjuvant tedavide önerilir. Başlangıç dozu, günde 2 kez 50 mg, ardından tedavi yanıtı ve tolere edilebilirliğe göre günde 2 kez 100 mg'a kadar yükseltilebilir.

Yan etkiler arasında en sık somnolans, baş dönmesi ve yorgunluk, sinirlilik sayılabilir. LEV ile birlikte kullanımında daha fazla bir yarar görülmemiştir. Küçük bir açık etiketli çalışma, levetirasetamın davranışsal yan etkilerinin brivarasetama geçtikten sonra düzelebileceğini öne sürmüştür.[10,11]Ülkemizde bulunmamaktadır.

2b 2. Eslikarbazapin (ESL): Eslikarbazepin, sodyum kanallarını bloke ederek ve voltaj kapılı sodyum kanallarının yavaş inaktivasyonunu arttırır. %50'si idrarla değişmemiş eslikarbazepin olarak atılır. Yarı ömrü plazmada 13-20 saattir. Eslikarbazepin asetat, fokal nöbetlere karşı etkilidir. 400-1600mg/gün dozlarında kullanılır.[31]

Doza bağlı en yaygın yan etkiler baş dönmesi, uyuşukluk, baş ağrısı, çift görme, bulantı, kusma, yorgunluk ve ataksidir. Nadiren hiponatremi (%1,5), döküntü (%3) yapabilir.

Fokal nöbetlerde etkilidir, OXC gibi, idiyopatik jeneralize epilepside kullanılması önerilmez Okskarbamazepine benzer ve daha iyi tolere edilebilir bir tedavidir. Ülkemizde bulunmamaktadır.[13]

2b.3.Felbamat (FBM): N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör antagonizması, GABA agonisti ve sodium kanal blokajı gibi birçok etki mekanizmasına sahiptir. Karaciğerde metabolize edilir. Fenobarbital, fenitoin, valproat, karbamazepin epoksit ve varfarinin metabolizmasını inhibe eder, karbamazepin düzeylerini düşürür ve doğum kontrol haplarının etkinliğini azaltır.

Felbamat, Lennox-Gastaut sendromu durumunda jeneralize nöbetlerin yanı sıra fokal nöbetlere karşı da etkili geniş spektrumlu bir ajandır. Önerilen doz 1200-3600 mg/gündür.

Felbamatın en yaygın yan etkisi, gastrointestinal yan etkileridir. Ayrıca uykusuzluk, sinirlilik, baş ağrısı ve kilo kaybına neden olabilir. Aplastik anemi ve karaciğer yetmezliği gibi ciddi toksik yan etkisi nedeniyle diğer uygun ve daha güvenli seçenekler başarısız olduğunda yardımcı tedavi veya alternatif monoterapi olarak düşünülebilir. Ülkemizde bulunmamaktadır.[13]

2b.4. Fenfluramin: Fenfluramin (3-trifulormetil-N-etilamfetamin), 5-HT2B reseptör agonist aktivitesine sahip amfetamin türevi serotonerjik etkili bir ilaçtır. Valvüler kapak hastalığı ve pulmoner arteriyel hipertansiyon önemli yan etkileri arasındadır Tedavi öncesinde, sırasında ve sonrasında ekokardiyogram değerlendirmeleri gereklidir. Oral solüsyonu, 2 yaş üstündeki Dravet Sendromu ve Lennox Gastaut Sendromlu hastalarda FDA ve EMA tarafından

onay almıştır ve dirençli nöbetlerin tedavisinde özellikle atonik nöbetler için önerilir. En sık yan etki ishal, iştah azalması, yorgunluk ve kusmadır.[32]

2b.5. Fenitoin (PHT): Fenitoin, hızlı inaktive durumunu uzatmak için sodyum kanalının aktif durumuna bağlanır, böylece normal aksiyon potansiyellerinin ortaya çıkmasına izin verirken, bir nöbet sırasında meydana gelebilecek yüksek frekanslı ateşlemeyi azaltır. Oral preparat ve parenteral solüsyon olarak formu IV mevcuttur ayrıca fosfenitoin adlı bir önilaç formu IV ve IM uygulama için geliştirilmiş olmakla birlikte ülkemizde bulunmamaktadır. Yaklaşık %90 oranında proteine bağlanır. Karaciğerde çoğunlukla sitokrom P450 (CYP) 2C9 ve daha az ölçüde CYP 2C19 tarafından metabolize edilir. Güçlü bir enzim indükleyicidir. Bir çok ilaçla etkileşime girer (amiodaron, fluoksetin, fluvoksamin, izoniazid ve azol antifungal ajanlar). Non lineer farmakokinetiği olması ve büyük oranda kişisel değişiklikler gösterebilmesi nedeniyle ilacın kanda izlenmesi pek değerli olmasa da plazma referans aralığı 10 - 20 mg/L'dir.[30]

PHT, fokal nöbetlere ve jeneralize tonik-klonik nöbetlere karşı etkili iken jeneralize miyoklonik veya jeneralize absans nöbetlerine karşı etkili değildir ve hatta bu nöbetleri şiddetlendirebilir; bu nedenle idiyopatik jeneralize epilepside tercih edilen bir ilaç değildir.

PHT'nin intravenöz (IV) formu, yanma ağrısı, flebit, selülit ve nadiren mor eldiven sendromu gibi lokal reaksiyonlarla ilişkilidir, kesinlikle kas içine uygulanmaması gerekir.[32]

2b.6. Fenobarbital (PB): Ana etki mekanizması, ilgili klorür kanalının açılmasını uzatan γ-aminobütirik asit (GABA)-A reseptörünü bağlamaktır. Oral preparat ve parenteral solüsyon olarak mevcuttur. Proteinlere az bağlanır. Karaciğerde metabolize edilir, ancak dozun yaklaşık dörtte biri değişmeden idrarla atılır. Yaklaşık 80 ila 100 saatlik uzun bir yarı ömre sahiptir. Enzim indükleyicisi olması nedeniyle beraberinde kullanılan tedavilerin plazma konsantrasyonlarını azaltır. [31]

Önerilen idame dozu 1 mg/kg/gün ila 2.5 mg/kg/gün'dür. Fenobarbital, fokal nöbetlere ve jeneralize tonik-klonik nöbetlere karşı etkilidir, ancak jeneralize absans nöbetlerine karşı etkili değildir. Status epileptikus için parenteral solüsyon kullanılabilmesine karşın ülkemizde bulunmamaktadır . [13]

PB'nin ana yan etkileri sedasyon, konsantrasyon azalması ve özellikle depresyon olmak üzere duygudurum değişiklikleridir. Çocuklarda hiperaktiviteye neden olabilir. Uzun süreli kullanım, kemik yoğunluğunda azalma, Dupuytren kontraktürleri, plantar fibromatoz ve donmuş omuz ile ilişkilidir. Teratojenite riskini arttırması nedeniyle gebelikte önerilmez.[33]

2b.7.Ganaksolon (Ganaxolone; GNX): GABA-A'nın pozitif bir allosterik modülatörü olan GNX, benzodiazepinlerden farklı olarak, hem sinaptik hem de ekstrasinaptik GABA-A reseptörlerini etkileyerek nöbet ve anksiyete tedavisinde kullınılır. Genellikle güvenilir terapötik aralıktadır ve iyi tolere edilir. En sık bildirilen yan etkiler sedasyon, baş dönmesi ve yorgunluktur. Bu ilaç, X kromozomu üzerinde bulunan sikline bağımlı kinaz benzeri 5 geninin (cyclin-dependent kinase-like 5 gene) (CDKL 5)

mutasyonunu sonucu oluşan dirençli nöbetlerin ve nörogelişimsel bozukluğuna neden olan, ciddi ve nadir görülen bir genetik bozukluk CDKL5 Hastalığında Mart 2022'de FDA onayı almıştır.[34] Intravenöz, kapsül ve solusyon formları mevcuttur.[35]

2b.8. Karbamazepin (CBZ): Voltaj bağımlı sodium kanal blokörüdür. Oral biyoyararlanımı yüksektir. %75 proteinlere bağlanır. Karaciğerde metebolize edilir. Yan etkilerden sorumlu tutulan aktif metaboliti karbamazepin-10,11-epoksittir. CBZ aynı zamanda ilaç düzeylerini de azaltan güçlü bir enzim indükleyicidir. Ayrıca, otoindüksiyon olarak bilinen ve 2-4 hafta boyunca artan klirensle sonuçlanan, yarılanma ömrünün kısaldığı ve serum konsantrasyonunun azaldığı bir süreç olan kendi metabolizmasını da indükler. CBZ, eritromisin ve diğer makrolid antibiyotikler (azitromisin hariç), fluoksetin, propoksifen ve greyfurt suyu gibi CYP 3A4 inhibitörleri ile birlikte uygulandığında vücutta birikebilir. Yine, VPA ve felbamate (FBM) gibi bazı inhibitörlerin eşzamanlı kullanımı ile karbamazepin seviyeleri artar. [31]

Fokal ve bilateral tonik-klonik nöbetler (sekonder jeneralize tonik-klonik nöbetler) ile fokal farkındalığın bozulduğu nöbetlerde kullanılır. Ancak absans, miyoklonik ve atonik nöbetleri şiddetlendirebilir. Bu nedenle idiyopatik jeneralize epilepsilerde iyi bir seçim değildir. Başlangıç dozu günde 200 mg'dır.

CBZ ile kaydedilen yan etkiler mide bulantısı, baş ağrısı, baş dönmesi, sedasyon, yorgunluk, hiponatremidir. Yüksek dozlarda bulanık görme, çift görme, nistagmus, koordinasyon bozukluğu ve titreme oluşabilir. Uzun süreli kullanımda kilo alımı ve kemik yoğunluğunda azalma bildirilmiştir. Hastaların %10 ila %20'sinde görülen hafif lökopeni, kalıcı olmasına rağmen genellikle iyi huyludur; daha ciddi aplastik anemi nadirdir. Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz, lupus benzeri bir sendrom, hepatotoksisite ve ateş, döküntü ve organ tutulumu ile birlikte aşırı duyarlılık sendromu çok daha nadir görülen olgu bazında bildirilen yan etkileridir. Intrauterin politerapide karbamazepin maruziyetinde yüksek dozlarda artan spina bifida ve hipospadias riski ile ilişkilendirilmiştir. [36]

Her ne kadar CBZ ile absans ve miyoklonik nöbetler artsa da JTK nöbetlere etkisi nedeniyle kimi zaman idyopatik jeneralize epilepsilerin tedavisinde kullanılabilmektedir.[37]

2b.9. Lakozamid (LCM): Lakozamid, hızlı inaktivasyonu etkileyen geleneksel sodyum kanalı blokörlerinin aksine, seçici olarak yavaş inaktivasyonu artırıp sodyum kanallarını bloke eder. Oral ve parenteral formu mevcuttur. Karaciğerde inaktif metabolitlere dönüştürülür, %40'ı değişmeden idrarla atılır. Yarı ömür yaklaşık 13 saattir. 100-400mg/gün kullanılması önerilir.

LCM, monoterapi ve fokal nöbetler için ek tedavi olarak endikedir. Parenteral formu oral alamayan hastalar için kısa süreli önerilir. Status epileptikus tedavisinde henüz onay almamıştır.

En yaygın yan etkiler baş dönmesi, baş ağrısı, mide bulantısı, kusma, diplopi, yorgunluk ve sedasyondur. LCM diğer sodyum kanal blokerleri ile birlikte kullanıldığında da bu yan etkiler daha olasıdır. LCM, PR aralığında klinik olarak anlamlı olabilecek doza bağlı uzamaya neden olabilir.[38]

2b.10. Okskarbazepin (OXC): Okskarbazepin, CBZ'nin yapısal bir analoğudur. Karbamazepin ve fenitoin gibi, okskarbazepin de sodyum kanalına bağlanarak yüksek frekanslı tekrarlayan nöronal

ateşlemeyi engeller. Tablet formu vardır. Yarı ömrü sadece 1-3,7 saattir. Genellikle 900 mg/günden daha yüksek dozlarda oral kontraseptif hapın etkinliğini azaltır ve fenitoin seviyesini yükseltir. Kendi metabolizmasını indüklemez. CBZ'den farklı olarak eritromisin, fluoksetin, propoksifen ve greyfurt suyu gibi CYP 3A4 inhibitörlerinden etkilenmez. Karbamazepin, lamotrijin ve fenitoin gibi diğer sodyum kanal blokerleri ile kombine edilmesi baş dönmesi, diplopi ve ataksi gibi nörotoksik yan etkileri arttırabilir.[13,31]

OXC, fokal nöbetler için birinci basamak monoterapide kullanılır. Benzer etkiye sahip fenitoin ve karbamazepine göre daha iyi tolere edilir; ancak miyoklonik nöbetleri şiddetlendirebilir ve jeneralize epilepsili hastalarda kaçınılmalıdır. 300 mg /gün ile tedavi başlanır, maksimum doz 2400 mg/gündür.[39]

Sık görülen yan etkileri, baş ağrısı, ve yorgunluktur. Yüksek dozlar baş dönmesi, bulanık görme, çift görme, bulantı, kusma ve ataksiye neden olabilir. Döküntü bireylerin %2 ila %4'ünde meydana gelebilir; okskarbazepin, karbamazepin ile %25 çapraz reaktiviteye sahiptir. OXC'nin hiponatremiye neden olma olasılığı karbamazepinden daha fazladır; semptomatik hiponatremi daha yaşlı bireylerde ve diüretik kullananlarda daha sıktır.[40]

2b.11. Perampanel (PER): Perampanel, seçici bir AMPA glutamat reseptör antagonistidir. %95 proteine bağlanır, karaciğerde metabolize edilir. Yaklaşık 105 saatlik uzun bir yarı ömre sahiptir. 12 mg dozunda kullanılması önerilir. Oral kontraseptiflerden levonorgestrelin metabolizmasını hızlandırır.[41]

Fokal nöbetler ve jeneralize tonik-klonik nöbetler için etkilidir. Yan etkileri arasında baş dönmesi, somnolans, baş ağrısı, yorgunluk, ataksi ve bulanık görme sıktır. Saldırganlık ve düşmanlık düşünceleri 12 mg/gün dozlarında bildirilmiştir.[42] Ülkemizde bulunmamaktadır.

2b.12. Pregebalin (PGB): Voltaj kapılı kalsiyum kanallarının alfa-2-delta alt birimine bağlanır ve aşırı uyarılabilir koşullar altında kalsiyum akışını ve ilişkili nörotransmiter salınımını azaltır. Proteine bağlanmaz, bilinen bir etkileşimi yoktur. İdrarla değişmeden atılır. Yarı ömrü yaklaşık 6 saattir.

PGB, fokal nöbetlere karşı dar spektrumlu bir ilaçtır. Resmi FDA epilepsi endikasyonu, fokal başlangıçlı nöbetleri olan yetişkin hastalar için ek tedavidir. Jeneralize miyoklonik ve absans nöbetlerini şiddetlendirebilir. Başlangıç dozu 75mg/gündür. Maksimum 300 mg/gün verilebilir.[31]

PGB'nin yan etkileri arasında baş dönmesi, uyuşukluk, iştah artışı, kilo alımı ve periferik ödem bulunur. Bazı kişilerde daha yüksek dozlarda miyoklonus oluşabilir. PGB, kötüye kullanım potansiyeli nedeniyle kontrollü bir maddedir.[13,31]

2b.13. Retigabin (RGB): Potasyum kanal agonisti olarak yeni bir etki mekanizmasına sahip umut verici bir NÖİ arasındaydı. Ancak uzun süreli kullanımda ciltte, tırnaklarda ve retinada mavimsi pigmentasyon yan etkisi gözlenmesi nedeniyle 2017'de piyasadan geri çekilmiştir. [10,11,34]

2b.14. Rufinamid (RFM): Lennox- Gastaut sendromunda kullanılan "yetim ilaç" grubundan bir NÖİ dır. Etki mekanizması tam bilinmemekle birlikte sodyum kanallarının inaktivitesini uzattığı gösterilmiştir Yiyeceklerle birlikte alındığında biyoyararlanımı yüksektir. Sadece oral formu mevcuttur. Enzimatik hidroliz ile idrarla atılan inaktif bir metabolite dönüşür. Yarı ömrü yaklaşık 6-10 saattir. CYP 2E1'in zayıf inhibitörü ve CYP 3A4 ve üridin difosfat glukuroniltransferazın (UDP-GT) zayıf bir indükleyicisidir. Bu nedenle VPA, rufinamid klirensini azaltarak kan rufinamid seviyelerini %70'e kadar artırabilir. Başlangıç dozu günde 400 mg'dır, daha sonra nöbet kontrolüne kadar veya günlük 3200 mg doza ulaşılana kadar, iki bölünmüş dozda gün aşırı 400 mg artırılır. [10,11]

Yan etkileri baş dönmesi, yorgunluk, uyuşukluk ve baş ağrısı gibi nonspesifik bulgulardır. Çocuklarda kusma görülebilir. Rufinamid, QT aralığının kısalmasına neden olabilir. Geniş spektrumlu NÖİ arasındadır, ancak yetersiz klinik veri nedeniyle fokal nöbetlerde FDA onayı yoktur, sadece Lennox-Gastaut sendromuyla ilişkili nöbetlerde adjuvant tedavide onay alabilmiştir.[11]

2b.15. Senobamat (Cenobamate; (CNB): GABAerjik inhibisyon ve voltaj kapılı Na kanalını inaktive ederek etki gösterir. Oral formu vardır. Biyoyararlanımı yüksektir. Böbreklerden glukuranidasyon ve CYP P450 aracılığıyla elimine edilir. Günde bir kez 200-400 mg doz şeklinde uygulanır. Fokal nöbetlerde önerilir. Yan etkileri doza bağımlı baş dönmesi, uyuklama, yorgunluk, çift görmedir.[10]

2b.16. Stiripentol (STP): Dravet sendromun'da Clobazam (CLB) ve VPA'ya ek tedavi olarak kullanılmaktadır. GABA-A reseptörleri üzerinden GABA yı arttırarak etkisini gösterir. Vücut ağırlığına göre hesaplanan ve ikiye veya üçe bölünmüş dozlarda uygulanan günlük doz 50mg/kg/gün olup maksimum doz 3000 mg/ gündür. Yan etki olarak iştah kaybı, kilo kaybı, ataksi gözlenebilir.[11] Ülkemizde bulunmamaktadır.

2b.17. Tiagabine (TGB): Sinaptik aralıkta GABA geri alımını inhibe eder. %96 proteine bağlanır karaciğerde metabolize edilir. Yarı ömrü 7-9 saattir. Yalnızca fokal nöbetlere karşı dar bir etkinlik spektrumuna sahiptir. Jeneralize absans ve miyoklonik nöbetleri şiddetlendirebilir. 4-24 mg/gün dozlarında endikedir.[13]

En yaygın yan etkiler, titrasyon sırasında daha sık görülen baş dönmesi, asteni, sinirlilik, titreme, depresyon ve duygusal dengesizliktir. Ülkemizde bulunmamaktadır.[43]

2b.18. Vigabatrin (VGB): Vigabatrin, GABA birikimine neden olan geri dönüşümsüz bir GABA transaminaz inhibitörüdür. Oral formülasyon olarak mevcuttur. Proteine bağlanmaz, büyük kısmı idrarla değişmeden atılır. Yarı ömür genç erişkinlerde 10,5 saat ve bebeklerde 5-6 saattir. Bununla birlikte, etki süresi serumdaki varlığından daha uzun sürer.[44]

VGB, fokal nöbetlere karşı etkili dar spektrumlu bir ilaçtır. İnfantil spazmları olan bebeklerde birkaç alternatif tedavi ve monoterapide başarısız olan hastalarda ek tedavi için endikedir. İdiyopatik jeneralize epilepsi nöbetlerini ve miyoklonik nöbetleri kötüleştirebilir.[45]

VGB'nin sık görülen yan etkileri sedasyon, yorgunluk, baş dönmesi ve ataksidir. Sinirlilik, davranış değişiklikleri, psikoz ve depresyon da görülebilir. Kilo alımı oluşabilir. En önemli yan etkisi ise %30-40 oranında görülebilen retinopatiye bağlı ilerleyici ve kalıcı bilateral konsantrik görme alanı daralmasıdır. Artan günlük doz ve tedavi süresi ile risk de artar. Bu nedenle VGB kullanımı ileri derecede kısıtlandırılmıştır.[46]

Anakinra, CVL-865 yetersiz veri nedeniyle daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç duyan gelecekteki olası NÖİ adayları arasında yer alan ajanlardır.[10,11,34]

Tablo 2. Nöbet önleyici ilaçlar ve etki mekanizmaları

Hedef Bölge/Mekanizma	Nöbet Önleyici İlaçlar
Voltaj bağımlı sodyum kanal blokajı	Fenitoin,karbamazepin,senobamat lamotrijin, okskarbazapin, eslikarbazapin,lakozamid ve olası topiramat, zonisamid,rufinamid,fenobarbital
Voltaj bağımlı α2δ subuniti kalsiyum kanal blokajı	Gabapentin ve pregabalin
T tipi voltaj bağımlı kalsiyum kanal blokajı	Etosüksimid
GABA A reseptör aktivasyonu	Fenobarbital, benzodiazepinler ve olası topiramat, felbamat,retigabin, stiripentol
Selektif GABA A transporter inhibisyonu	Tiagabin
GABA transaminaz enzim inhibisyonu	Vigabatrin
Sinaptik vezikül protein 2 A modulasyonu	Levetirasetam ve brivarasetam
Birden fazla mekanizma	Valproat, felbamat,topiramat, zonisamid, cannabidiol
KCNQ2-5 (Kv7.2–Kv7.5) tipi voltaj bağımlı potasyum kanallarını açma	Retigabin
NMDA tip glutamat reseptör inhibisyonu	Felbamat, topiramat,fenobarbital
AMPA tip glutamat reseptör inhibisyonu	Perampanel

Tablo 3. Nöbet Önleyici İlaçlar ve Klinik Kullanım Alanları

Nöbet Önleyici İlaçlar	Fokal	Jeneralize Tonik-Klonik	Absans	Miyoklonik	Lennox-Gastaut Sendromu	İnfantil Spazm	Dravet Sendromu
Brivarasetam	+	+		+			
Kanabidiol					+	+ a	+
Karbamazepin	+	+	-	-			-
Cenobamat	+						
Klobazam	+	+			+		+ b
Klonazepam			+	+		+	
Eslikarbazepin	+		-	-			
Etosüksimid			+				
Felbamate	+ c				+		
Fenfluramin					+		+
Gabapentin	+	+?	-	-			-
Lakozamid	+	+					
Lamotrijin	+	+	+	+? d	+		
Levetirasetam	+	+	+	+?			
Okskarbazepin	+	+	-	-			-
Perampanel	+	+	+	+?			
Fenobarbital	+	+	-	+?			
Fenitoin	+	+	-	-			-
Pregabalin	+			-			
Pirimidon	+	+	-				
Retigabin (e)	+						
Rufinamid	+				+		
Stiripentol							+ f
Tiagabin	+		-	-			
Topiramat	+	+		+		+	+ b
Valproat	+	+	+	+ g		+	+ b

Tablo 3. Nöbet Önleyici İlaçlar ve Klinik Kullanım Alanları (devamı)

Nöbet Önleyici İlaçlar	Fokal	Jeneralize Tonik-Klonik	Absans	Miyoklonik	Lennox-Gastaut Sendromu	İnfantil Spazm	Dravet Sendromu
Vigabatrin	+	+?	-	-		+ a	
Zonisamid	+	+	+?	+		+	

+ Etkili; +? muhtemelen etkili; - kötüleşen nöbet. Bu nöbet türleri için bu ilaçların kullanımını destekleyen kanıtlar olmasına rağmen, ilaçlar, ABD Gıda ve İlaç Dairesi tarafından bu kullanım için endike olmayabilir. a. Özellikle tüberoskleroz kompleksi ile ilişkili olduğunda. b. Bunların hiçbiri Dravet sendromunda çok etkili değildir. c. Sadece diğer ajanlara zayıf yanıt veren hastalarda kullanılan aplastik anemiye ve şiddetli hepatite neden olabilir. d. Muhtemelen etkilidir ancak bazı durumlarda miyoklonik nöbetleri kötüleştirebilir. e. Üretici tarafından üretilmiyor ve artık mevcut değil. .f. Klobazam ve valproat ile kombinasyon halinde. g. Eşzamanlı jeneralize tonik-klonik veya miyoklonik nöbetleri olan hastalarda (miyoklonik absans nöbeti) tercih edilir.

2b 17. Politerapi:

Rasyonel politerapide ilaçların etki mekanizmaları, yan etkileri düşünülmeli ve mümkün olduğunca farklı etki mekanizmadaki ilaçlar tercih edilmelidir. Böylece ciddi nörotoksik etkilerden hasta korunmuş olur. Önerilen kombinasyonlar; VPA+ LTG; KBZ+ VPA/ VGB; LTG+TPM; VPA+ ESM; VPA +LTG+ TPM şeklinde sıralanabilir.33 Nöbetlerde kümeleşme eğilimi varsa oral clobazam veya buccal midozolam, rektal diyazepam, diyazomid (katamenyal nöbetler) kullanılabilir. Tedaviye dirençte öncelikle hastanın tanısı, kullanılan nöbet önleyici ilacın uygunluğu ve olası yan etkileri ve hastanın psikososyal durumu göz önüne alınmalıdır. Çok sayıda ilaç kullanmak her zaman işe yaramayabileceği gibi paradoksal olarak nöbet artışına da yol açabilir. Dirençli nöbetleri olduğu düşünülüyorsa hasta doğru zamanda cerrahi tedaviye yönlendirilmelidir.

3. Cerrahi Tedavi

Epilepsi cerrahisi; birincil hedefi ilaca dirençli nöbetleri ortadan kaldırmak, ilaç kullanımını sonlandırmak ve sonuçta hastanın yaşam kalitesini arttırmak olan cerrahi olarak tanımlanır

Hastaların % 30-35 kadarı medikal tedaviye cevap vermeyen dirençli epilepsi kategorisinde olup bunların üçte biri (tüm epilepsi hastalarının %5-10'u) epilepsi cerrahisine adaydır;[47] epileptik nöbetin/sendromun doğru tanısı koşulu ile; iki veya daha fazla uygun seçilmiş, uygun kullanılmış ve tolere edilebilen ilacın (monoterapi veya kombinasyon) kullanılmasına karşın nöbet kontrolünün sağlanamadığı durumlar olarak tanımlanır.[48]

Kontrol altına alınamayan nöbetlerin bilişsel, davranışsal, psiklolojik sonuçları ve nöbetlerden bağımsız olabilen ani ölüm riski (SUDEP) gibi olumsuz etkileri nedeniyle uygun hastalar zaman kaybetmeden epilepsi cerrahisine yönlendirilmelidir. Ayrıca NÖİ ilaç yan etkileri yaşayanlar, nöbetleri günlük yaşam açısından ciddi tehlike ve sınırlama getiren hastalar, özellikle 2 yaşından küçük ve görüntülemede nöbetle uyumlu lezyonu olan çocuklarda hızlı davranılmalı, öte yandan nöbetler kontrol altında olsa da tümor benzeri lezyonu olanlara acil olmasa da cerrahi adayı olma şansı verilmelidir. Cerrahi endikasyon daima her hastanın kendi özelinde değerlendirilmelidir. Cerrahi olarak tedavi edilebilen epilepsiler arasında hipokampal sklerozla ilişkili meziyal temporal lob epilepsisi, epilepsiye neden olan fokal epileptojenik (örn: gelişimsel tümörler-DNET, gangliogliома, vasküler malformasyon, kortikal displazi, post travmatik, post enfeksiyöz) lezyonlar ayrıca yaygın hemisferik, geniş destruktif / atrofik lezyonlar ve fokal nöbeti olan ve lezyonu olduğu düşünülen MRI negatif hastalar sayılabilir.

Epilepsi cerrahisi fonksiyonel bir cerrahi olup birincil hedef epilepsi nöbetleri ve bunlarla ilintili sorunların ortadan kalkması veya azaltılmasıdır. Hastalar cerrahi öncesi mutlaka bir ön inceleme aşamasından geçmelidir. Bu aşamada: epileptojenik alanın/şebekenin doğru belirlenmesi ve cerrahinin olası bilişsel ve psikolojik etkilerinin yordanabilmesi için çeşitli tetkikler yapılır.[49,50]

Faz 1 olarak adlandırılan non-invaziv tetkikler; hastalığın ayrıntılı hikayesini, fizik ve nörolojik muayene, elektrofizyolojik incelemeleri (iktal, interiktal Video EEG), yapısal görüntülemeyi (epilepsi protokolünde MR, Difüzyon Tensor Imaging-DTI), fonksiyonel görüntülemeyi [pozitron emisyonel tomografi-PET, single foton pozitron emisyonel tomografi-SPECT, fonksiyonel MR) ve nöropsikoloji / psikiyatri değerlendirmesini kapsar. Faz 2 yani invaziv tetkikler arasında ise intraserebral EEG incelemesi [intrakortikal elektrodlar, stereo EEG, subdural elektrodlar, fonksiyonel haritalama, elektrokortikografi (ECoG)] yer alır.48,51 Elde edilen veriler multidisipliner bir kurul (nöroloji, nöroşirurji, pediyatrik nöroloji, nöroradyoloji, nükleer tıp, nöropsikoloji) tarafından değerlendirilip endikasyona ve cerrahi uygulama yöntemine karar verilir. Cerrahi sonrası izlem de yine multidisipliner olarak sürdürülmelidir.[48,49,52]

4. Diğer Nöbet Önleyici Tedaviler

4.1. Ketojenik diyet (KD): Açlık sırasında meydana gelen metabolik değişiklikleri taklit eden, yüksek yağlı, düşük karbonhidratlı ve büyüme için yeterli proteinli bir diyettir. Klasik KD dışında, değiştirilmiş Atkins diyeti ve düşük glisemik indeks tedavisi de dahil olmak üzere değiştirilmiş muadilleri, lezzet ve uyumu artırmak için zemin kazanmıştır. Tüm muadiller için temel mekanizma, günde 60 gr dan daha az karbonhidrat alımı ile vücutta kan şeker konsantrasyonunu düşürmek ve tokluk insulin salınımı azaltmaktır. Aerobik enerji ihtiyacını endojen glikoz depolarından karşılamaya çalışan beyin, vücut depose bitince, serbest yağ asitlerinin parçalanması ile oluşan keton cisimlerini kullanmaya yönelir. Böylece vücutta nutrisyonel ketozis oluşur. Nöbet önleyici mekanizması hala tam anlaşılamamıştır. Özellikle Glut1 eksikliğine bağlı epilepside ve çeşitli dirençli epilepsilerde önerilen bir tedavi biçimidir.[53]

4.2 Vagal nerve stimülasyonu (VNS): Hem epilepsi hem de depresyonda FDA onaylı tedavidir. En yaygın olarak vagus sinirinin auriküler dalını veya boyundaki vagus sinirinin servikal dalını hedef alan, seçilen konumlarda yüzey elektrotları aracılığıyla elektrik akımlarının uygulanmasını içeren, invazif olmayan bir tekniktir. Büyük ölçüde vagus sinirinin nörobiyolojisi ile nöral aktivite üzerindeki etkileri arasındaki korelasyonlarla etkisi açıklanmaya çalışılır. Enflamasyonda sitokin salınımını düzenleyen en iyi karakterize edilen nöral refleks, vagus sinirinin anahtar rol oynadığı sözde

"inflamatuar refleks" tir. Vagus sinir stimülasyonu, dalaktaki doğuştan gelen bağışıklık hücrelerinden sitokin salınımını azaltır ve makrofaj fenotipini proinflamatuar formundan onarıcı forma kaydırabilir. Santral sinir sistemindeki proinflamatıvar aktiviteyi azaltarak lokal nöron alevlenmesini azaltabileceği hipotez edilmektedir.[54]

4.3 Davranışsal tedaviler: Bu grupta yer alan tedaviler ana tedavilerin yanında nöbet kontrolünde bilimsel olarak kanıtlanmış destekleyici tedaviler olarak söylenebilir. Bu grupta yoga, bio/nörofeedback ve müzik terapisi, hastalığa farkındalık yaratma ve progresif kas gevşemesi egzersizlerinin yaşam kalitesini arttırıp, stress faktörünü azaltarak nöbet kontrolünde ana tedaviyle birlikte önemli olumlu sonuç gösterdiği bildirilmiştir. Ayrıca, bilişsel davranışçı terapi ile yaşam kalitesi arttırılarak, bilişsel alanlar desteklenmekte ve hastaların özellikle ilaç uyumunda önemli gelişmeler sağladığı gösterilmiştir. 2018de Uluslararası Epilepsi Ligi (ILAE) Psikoloji çalışma grubu 'psikolojik yöntemlerin epilepsi tedavisinde dahil edilmesini önermişlerdir.[55]

5. Özel Durumlarda Nöbet Önleyici Tedaviler

Gebelikte Nöbetlere Yaklaşım ve Nöbet Önleyici Tedavi

Gebelikte vücuttaki metabolik ve hormonal değişimler nedeniyle hem fetus hem de hastanın güvenliği için hastalar daha sık kontrol edilmelidir. Öncelikle doğurganlık çağındaki kadınlara tedavi başlarken olası gebelik riski göz önüne alınmalı ve gebelikte kullanılabilen, malformasyon riski düşük ancak nöbetleri de kontrol edebilen ilaçlardan biri seçilmelidir. Prekonsepsiyon öncesi ve ilk trimesterde folik asit (Folik asid >0.4mg/gün) kullanılması önerilmektedir. Mümkün olduğunca monoterapi ile ve tedavinin hastaya uygun olabilen en düşük dozu ile gebelik izlenmeli ve kullanılan ilaçlar lamotrijin, levetirasetam ve okskarbazepin ise serumda ilaç düzeyi sık izlenmelidir. Gebelik başladıktan sonra ilaçlarda majör değişiklik yapılmasından kaçınmalıdır. Nöbet önleyici ilaç kullansa da annenin bebeğini emzirmesi teşvik edilmelidir. Benzodiazepin ve fenobarbital ilaç kullanımında emzirme sırasında bebekte sedasyona dikkat edilmelidir [56,57]

Yaşlilikta Nöbetlere Yaklaşım ve Nöbet Önleyici Tedavi

İlaç etkileşimi açısından en riskli grup ileri yaş epilepsi hastalarıdır. Hem ko-morbidite oranı yüksek olması nedeniyle tedavi seçiminde özellikle ilaç-ilaç etkileşimi düşük ilaçlar seçilmeli hem de yan etkilere karşı daha duyarlı olacaklarından ilaçlara düşük dozlarla başlanıp yavaş titrasyon yapılmalıdır ve laboratuar ve klinik dikkatli izlenmelidir.[58]

Epilepsi Nöbetlerinde İlaç Başlanma ve Tedaviyi Sonlandırma Önerileri

Alkol kesilme, akut bir hastalık (yüksek ateş, hipoglisemi vb) ya da olayla (travma vb.) ilişkili nöbetler, iyi huylu epilepsi sendromları, uykusuzlukla ilişkili nöbetlerde hasta kısa süreli klinik takibe alınabilir, hemen nöbet önleyici tedavi başlanmayabilir. Ancak tekrarlama riski yüksek (yapısal lezyon, ilk nöbet prezentasyonu status epileptikus olması, EEG de epileptiform aktivite olması, öncesinde bir semptomatik nöbet varlığı) olgularda tedavi hemen başlanmalıdır. Tedavi başlanmaya karar verildiğinde monoterapi ile başlanmalı, sık görülen yan etkileri konusunda hasta ve yakınları bilgilendirilmeli, daha az görülen ama ciddi yan etkileri konusunda uyarılmalı, nöbet kaydı tutulması, muhtemel tetikleyicilerden kaçınılmasının önemi anlatılmalıdır. Nöbet önleyici ilaçların epileptogenezi engelleyemediği, nöbet deşarjı için gerekli olan eşiği yükselterek ve nöbet yayılımını engelleyerek nöbetler üzerine etki ettikleri ve bu nedenle tedavideki başarı şansı hasta ile paylaşılmalıdır. Çocukluk çağı epilepsisi olan erişkinlerde, uzun süreli takiple belirlendiği üzere, nöbet önleyici ilaçların kesimini takiben hastaların üçte birinde nöbet tekrarı gözlenmektedir.58 Nöbet tekrarı açısından remisyon öncesi epilepsi süresi, epilepsi başlangıç yaşı, febril nöbet öyküsü, remisyon öncesi nöbet sıklığı, elektroensefalografik bulgular, psikososyal faktörler gibi bir çok etken göz önünde bulundurulmalı ve tedavi sonlanımı kararı her hasta özelinde değerlendirilmelidir.[59]

Genetik Epilepsilerde Tedavi Önerileri

Bu grup hastalıklarda çalışmalar sürmekte olup günümüzde önerilen tedaviler Tablo 4'te özetlenmiştir.[60]

Tablo 4. Genetik Epilepsi Tedavi Stratejileri

SCN1A	fenitoin ve lamotrijin önerilmez
SCN2A	yüksek doz fenitoin SCN8A
SCN8A	yüksek doz fenitoin
SLC2A1	ketojenik diyet
PRRT2	karbamazepin
PLCB1	inositol
ALDH7A1	piridoksin
PNPO	piridoksal-5-fosfat
KCNQ2	retigabin
KCNT1	quinidin
GRIN2A	memantin, dekstrometorfan
CDKL5	ganaxalon
TSC	everolimus
Fokal kortikal displazi ve diğer kortikal malformasyonlar	everolimus veya diğer mTOR inhibitörleri

6. Olgu Örnekleri

6.1. Olgu: 14 yaşında nöbetleri başlayan 18 yasında obez (110kg) erkek hasta genellikle bilgisayarda oyun oynarken ya da uykusuzlukla tetiklenen ayda 1-2 kez jeneralize tonik klonik nöbetler ve özellikle sabah erken kalktığında sıkça gözlenen sıçramalar (miyokloni) nedeniyle kliniğe başvurmuştur. Davranışsal sorunları nedeniyle psikiyatriden de takip edildiği öğrenilmiştir. Nörolojik muayenesi normal olup EEG tetkikinde fotosensitivite ve jeneralize çoklu diken yavaş dalga aktiviteleri izlenmiştir. Görüntüleme bulgusu (beyin MR) normal olup tedavi olarak 1500 mg VPA, 2000 mg LEV ve ayrıca 20 mg citopralam da kullanmaktaydı.

Yaklaşım: Hastanın epilepsi tanısı idiopatik jeneralize epilepsilerden fotosensitif juvenil myoklonik epilepsi (JME) ve ikili NÖİ kullanımına karşın nöbetlerinin devam etmekte. Bu durumda VPA obezite, LEV ise davranış bozukluğuna yol açmış olabileceğinden gerek yan etkiler gerekse nöbet kotrolünün yetersiz oluşu göz önüne alınarak başka bir ilaç tercihi düşünülebilir. Jeneralize epilepsi tedavisinde kullanılan diğer ilaçlardan topiramate veya

zonisamid iştah kesici özellikleri de düşünülerek tercih edilebilir.

Hastamıza Zonizamid başlanıp kademeli olarak VPA ve LEV kesilmiş, ardından antidepresan ilaç da gerek kalmaması nedeniyle bıraktırılmış olup 6 ay sonraki kontrolünde 200mg/gün ZNM ile nöbetsiz ve 10 kilo verdiği öğrenilmiştir.

Öte yandan bu hastamıza benzer özellikle genç hastalar uyku düzeni açısından uyarılmalı, fotosensitif olanların karanlık ortamda parlak ışıklara uzun süre maruz kalmamaları, uyarıcı oyunlardan, yanıp sönen ışıklardan uzak durmaları istenmelidir. Hastamızın düzelmesinde en önemli etkenlerden biri de yaşam şeklindeki düzelmeler olmuştur.

6.2. Olgu: 15 yaşında başlayan jeneralize tonik-klonik nöbetleri olan 29 yaşında kadın hasta, polikliniğe 4-5 gündür gözlerinde istemsiz oynama, dengesizlik şikayeti ile başvurdu. Anamnezde bu nöbetlerinin yılda 2-3 kez tekrarladığı ve VPA tedavisi başlandığı, 5 yıl boyunca nöbetsiz olduğu öğrenildi. Klinik ve elektrofizyolojik olarak stabil seyreden hastanın tedavisinin azaltılarak kesilmiş ancak nöbetlerinin tekrar başlaması nedeniyle hastaya Lamotrijin başlanmış 400 mg/gün'e kademeli yükseltilmiş ve nöbetlerin devam etmesi nedeniyle VPA (500 mg/gün) eklenmiş olduğu belirtildi. Yapılan nörolojik muayenesi bilateral horizontal nistagmus ve geniş tabanlı hafif ataksik yürüyüş dışında normaldi.

Yaklaşım: JTKN ile seyreden idyopatik jeneralize epilepsili bu hastadaki bulguların ilaç yan etkisi olabileceği düşünülmüştür. VPA ve LTG arasında etkileşim olduğu, VPA'ın LTG metabolizmasını inhibe ederek serum düzeyini arttırdığı ve zaten yüksek doz alınmakta olan LTG üzerinden nörotoksik yan etkiye sebep olabileceği öngörülmüş ve bu hastaya VPA kesilirken LEV tedavisi başlanmıştır. Sonrasında LTG tedavisi de tedricen azaltılarak 1000 mg/gün LEV monoterapisi ile idame ye geçilmiş 3 ay sonraki izlemde hastanın semptomlarının tamamen düzelmiş olup nöbet de geçirmediği öğrenilmiştir.

Yeni bir ilacın eklenmesinden sonra gelişen nörolojik belirtilerde ilaç etkileri veya etkileşimlerinin düşünülmesi uygun olacaktır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemiştir.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Declaration of Interests: The authors declare that there are no competing interests.

Kaynaklar

1. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia.* 2017;58(4):512-21. **[Crossref]**
2. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia.* 2014;55(4):475-8. **[Crossref]**
3. Beghi E. The Epidemiology of Epilepsy. *Neuroepidemiology.* 2020;54(2):185-91. **[Crossref]**
4. Giussani G, Canelli V, Bianchi E, Erba G, Franchi C, Nobili A, et al.; EPIRES Group. Long-term prognosis of epilepsy, prognostic patterns and drug resistance: a population based study. *Eur J Neurol.* 2016;23(7):1218-27. **[Crossref]**
5. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med.* 2000; 342:314-19 **[Crossref]**
6. Mohanraj R, Brodie MJ. Diagnosing refractory epilepsy: responce to sequential treatment schedules *European Journal of Neurology* 2006; 13:277-82. **[Crossref]**
7. Brodie MJ, Barry SJE, Bamagous GA, Norrie JD, Kwan P. Patterns of treatment responce in newly diagnosed epilepsy. *Neurology.* 2012; 78:1548-54. **[Crossref]**
8. Löscher W, Potschka H, Sisodiya SM, Vezzani A. Drug Resistance in Epilepsy: Clinical Impact, Potential Mechanisms, and New Innovative Treatment Options. *Pharmacol Rev* 2020; 72:606-38. **[Crossref]**
9. Kalilani L, Sun X, Pelgrims B, Noack-Rink M, Villanueva V. The epidemiology of drug-resistant epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsia.* 2018; 59:2179-93. **[Crossref]**
10. Hakami T. Efficacy and tolerability of antiseizure drugs. *Ther Adv Neurol Disord* 2021;14: 1-21. **[Crossref]**
11. Hakami T. Neuropharmacology of Antiseizure Drugs. *Neuropsychopharmacology* Reports. 2021; 41:336-51. **[Crossref]**
12. Riss J, Cloyd J, Gates J, Collins S. Benzodiazepines in epilepsy: pharmacology and pharmacokinetics. *Acta Neurol Scand.* 2008;118(2):69-86. **[Crossref]**
13. Bassel WA. Update on Antiepileptic Drugs 2019. *Continuum (minneap minn).* 2019;25(2):508-36. **[Crossref]**
14. Maguire MJ, Nevitt SJ. Treatments for seizures in catamenial (menstrual-related) epilepsy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019, Issue 10. Art. No.: CD013225. **[Crossref]**
15. Verrotti A, Tambucci R, Francesco LD, Pavone P, Iapadre G, Altobelli E, et al. The role of polytherapy in the management of epilepsy: suggestions for rational antiepileptic drug selection. *Expert Review of Neurotherapeutics.* 2020; 20:167-73. **[Crossref]**
16. Brigo F, Ausserer H, Tezzon F, Nardone R. When one plus one makes three: the quest for rational antiepileptic polytherapy with supraadditive anticonvulsant efficacy. Epilepsy Behav. 2013;27(3):439-42. **[Crossref]**
17. French JA, Perrucca E, Sander JW, Bergfeldt L, Baulac M, Auerbach DS, et al. FDA Safety Warning on the Cardiac Effects of Lamotrigine: An Advisory from the Ad Hoc ILAE/AES Task Force. American Epilepsy Society ILAE 2021. **[Crossref]**
18. Beuchat I, Novy J, Rossetti AO. Newer antiepileptic drugs for status epilepticus in adults: what's the evidence? CNS Drugs 2018; 32(3):259-67. **[Crossref]**
19. Kessler KS, McGinnis E. Practical Guide to Treatment of Childhood Absence Epilepsy. Pediatric Drugs. 2019; 21:15-24. **[Crossref]**
20. Piña-Garza JE, Schwarzman L, Wiegand F, Hulihan J. A pilot study of topiramate in childhood absence epilepsy. Acta Neurol Scand. 2011;123(1): 54-9. **[Crossref]**
21. Margulis AV, Hernandez-Diaz S, McElrath T, Rothman KJ, Plana E, Almqvist C, D'Onofrio BM, Oberg AS. Relation of in-utero exposure to antiepileptic drugs to pregnancy duration and size at birth. PLoS One. 2019;(5):14(8):e0214180. doi: 10.1371/journal.pone.0214180. **[Crossref]**
22. Veroniki AA, Rios P, Cogo E, Straus SE, Finkelstein Y, Kealey R, Reynen E ve ark. Comparative safety of antiepileptic drugs for neurological development in children exposed during pregnancy and breast feeding: a systematic review and network meta-analysis. BMJ Open. 2017;20;7(7):e017248. doi: 10.1136/bmjopen-2017-017248. **[Crossref]**
23. Holmes LB, Mittendorf R, Shen A, Smith CR, Hernandez-Diaz S. Fetal effects of anticonvulsant polytherapies: different risks from different drug combinations. Arch Neurol. 2011;68(10):1275-81. doi: 10.1001/archneurol.2011.133. **[Crossref]**

24. Verrotti A, Mencaroni E, Cofini M, Castagnino M, Leo A, Russo E, et al. Valproic acid metabolism and its consequences on sexual functions. Curr Drug Metab 2016;17(6):573-81. [Crossref]
25. Baker GA, Bromley RL, Briggs M, Cheyne CP, Cohen MJ, García-Fiñana M, et al. IQ at 6 years after in utero exposure to antiepileptic drugs: a controlled cohort study. Neurology. 2015; 84:382-90. [Crossref]
26. Mollema YH, Iterson LV, Oort FJ, Lindhout D, Rodenburg R. Neurocognition after prenatal levetiracetam, lamotrigine, carbamazepine or valproate exposure. Journal of Neurology. 2020; 267:1724-36. [Crossref]
27. Bjørk MH, Zoega H, Leinonen MK,Cohen JM, Dreier JW, Furu K, et al. Association of Prenatal Exposure to Antiseizure Medication With Risk of Autism and Intellectual Disability. JAMA Neurol. 2022;79(7):672-681. [Crossref]
28. Supuran CT. Acetazolamide for the treatment of idiopathic intracranial hypertension Expert Rev. Neurother. Early online 2015;15(8):851-6. [Crossref]
29. Fujioka K. Current and emerging medications for overweight or obesity in people with comorbidities review article Diabetes, Obesity and Metabolism 2015;17: 1021-32. [Crossref]
30. McElroy SL, Guerdjikova AI, Martens B, Keck Jr PE, Pope HG, Hudson JI. Role of Antiepileptic Drugs in the Management of Eating Disorders CNS Drugs 2009; 23 (2): 139-56. [Crossref]
31. Patsalos PN, Spencer EP, Berry DJ. Therapeutic Drug Monitoring of Antiepileptic Drugs in Epilepsy: A 2018 Update, Therapeutic Drug Monitoring. 2018;40(5): 526-48. [Crossref]
32. Gogou M, Cross JH.Fenfluramine as antiseizure medication for epilepsy. Dev Med Child Neurol. 2021;63(8):899-907. [Crossref]
33. Lee JW, Dworetzky. Rational Polytherapy with Antiepileptic Drugs. Pharmaceuticals (Basel).2010;3(8): 2362-79. [Crossref]
34. Löscher W, Klein P. The Pharmacology and Clinical Efficacy of Antiseizure Medications: From Bromide Salts to Cenobamate and Beyond. CNS Drugs (2021) 35:935-963. Doi. 10.1007/s40263-021-00827-8. [Crossref]
35. Yvette N Lamb. Ganaxolone : First Approval. 2022;82(8):933-40. [Crossref]
36. Stockis A, Chanteux H, Rosa M, Rolan P. Brivaracetam and carbamazepine interaction in healthy subjects and in vitro. Epilepsy Res. 2015:113:19-27. [Crossref]
37. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Guerreiro C, Kälviäinen R, et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. Epilepsia. 2013;54(3):551-63. [Crossref]
38. Sake JK, Hebert D, Isojärvi J, Doty P, De Backer M, Davies K, et al. A pooled analysis of lacosamide clinical trial data grouped by mechanism of action of concomitant antiepileptic drugs. CNS Drugs 2010;24(12): 1055-68. [Crossref]
39. Nolan SJ, Muller M, Tudur Smith C, Marson AG. Oxcarbazepine versus phenytoin monotherapy for epilepsy. Cochrane Database Syst Rev. 2013;(5):CD003615. [Crossref]
40. Berghuis B, van der Palen J, de Haan GJ, Lindhout D, Koeleman BPC, Sander JW, et al. Carbamazepine- and oxcarbazepine-induced hyponatremia in people with epilepsy. Epilepsia. 2017;58(7):1227-33. [Crossref]
41. Patsalos PN. The clinical pharmacology profile of the new antiepileptic drug perampanel: a novel noncompetitive AMPA receptor antagonist. Epilepsia. 2015;56(1):12-27. [Crossref]
42. Andres E, Kerling F, Hamer H, Kasper B, Winterholler M. Behavioural changes in patients with intellectual disability treated with perampanel. Acta Neurol Scand. 2017;136(6):645-53. [Crossref]
43. Koepp MJ, Edwards M, Collins J, Farrel F, Smith S. Status epilepticus and tiagabine therapy revisited. Epilepsia 2005;46(10):1625-32. [Crossref]
44. Ben-Menachem E. Medical management of refractory epilepsy-practical treatment with novel antiepileptic drugs. Epilepsia 2014; 55(suppl 1):3-8. [Crossref]
45. Perucca E, Gram L, Avanzini G, Dulac O. Antiepileptic drugs as a cause of worsening seizures. Epilepsia. 1998;39(1):5-17. [Crossref]
46. Kälviäinen R, Nousiainen I, Mäntyjärvi M, Nikoskelainen E, Partanen J, Partanen K, et al. Vigabatrin, a gabaergic antiepileptic drug, causes concentric visual field defects. Neurology. 1999; 53(5):922-6. [Crossref]
47. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. N Engl J Med 2000;3;342(5):314-319. [Crossref]
48. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Hauser WA, Mathern G, et al. Definition of drug-resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on therapeutic strategies. Epilepsia 2010; 51:1069-77. [Crossref]
49. Lüders HO, Najm I, Nair D, Widdess-Walsh P, Bingman W. The epileptogenic zone: general principles. Epileptic Disord. 2006;8(2):1-9. [Crossref]
50. Rugg-Gunn F, Miserocchi A, McEvoy A. Epilepsy surgery. Pract Neurol. 2020;20(1):4-14.
51. Beniczky S, Neufeld M, Diehl B, Dobesberger J, Trinka E, Mameniskiene R, et al. Testing patients during seizures: A European consensus procedure developed by a joint taskforce of the ILAE - Commission on European Affairs and the European Epilepsy Monitoring Unit Association. Epilepsia 2016; 57:1363-8. [Crossref]
52. Baxendale S. Neuropsychological assessment in epilepsy. Pract Neurol 2018; 18:43-8. [Crossref]
53. arnowska MI. Therapeutic Use of the Ketogenic Diet in Refractory Epilepsy: What We Know and What Still Needs to Be Learned. Nutrients 2020; 12(2616):1-23. doi:10.3390/nu12092616. [Crossref]
54. French JA, Koepp M, Naegelin Y, Vigevano F, Auvin S, Rho JM, et al. Clinical studies and anti-inflammatory mechanisms of treatments. Epilepsia. 2017;58(3):69-82. [Crossref]
55. Haut SR, Gursky JM, Privitera M. Behavioral interventions in epilepsy Curr Opin Neurol. 2019 Apr;32(2):227-36. [Crossref]
56. Razzaz N, Tomson T, Wikström AK, Cnattingius S. Association between pregnancy and perinatal outcomes among women with epilepsy. JAMA Neurol. 2017;74(8):983-91. [Crossref]
57. Tekin B, Özkara Ç. Epilepsili hastalarda gebelik ve laktasyonda anti-nöbet ilaç kullanımı. In: Dervent A, Onat F, Altındağ E. (eds). Epilepsi ve farmakoterapisi Klinik ve nörobiyolojik yaklaşım. 1. Baskı: İstanbul. Nobel tıp, 2022: 115-122
58. Kaur U, Chauhan I, Gambhir IS, Chakrabarti SS. Antiepileptic drug therapy in the elderly: a clinical pharmacological review. Acta Neurologica Belgica. 2019;119(2):163-73. [Crossref]
59. Sillanpa¨a¨ M, Schmidt D. Prognosis of seizure recurrence after stopping antiepileptic drugs in seizure-free patients: a long-term population-based study of childhood-onset epilepsy. Epilepsy Behav 2006; 8:713-719. [Crossref]
60. Schachter SC. Determining when to stop antiepileptic drug treatment. Curr Opin Neurol. Curr Opin Neurol. 2018;31(2):211-215. [Crossref]
61. Poduri A. When should genetic testing be performed in epilepsy patients?. Epilepsy Currents. 2017; (17): 16-22. [Crossref]

BÖLÜM 2.7
STATUS EPİLEPTİKUS

Bengi Gül TÜRK
Çiğdem ÖZKARA

DOI: 10.5152/5827

Status Epileptikus

Status Epilepticus

BÖLÜM HAKKINDA

Status epileptikus (SE) yüksek morbidite ve mortaliteye sebep olan bir medikal acil tablodur. Tanım olarak 5 dakika veya daha uzun bir süre devam eden jeneralize konvulsif nöbet veya aralarında bilincin tam olarak düzelmediği 2 veya daha fazla sayıda nöbetlerin olması durumudur. SE'nin birçok farklı nedeni olabilir. SE tanısı koyulduktan sonra hastanın vital bulgularını stabilize etmeye yönelik destek ve medikal tedaviye hızlı bir şekilde başlanırken bir yandan da SE'ye sebep olan etiyolojik faktörün ivedilikle tespit edilerek bu durumun ortadan kaldırılması büyük önem taşımaktadır.

Anahtar kelimeler: Status-epileptikus, nöbet, acil, epilepsi

ABOUT the CHAPTER

Status epilepticus (SE) is a medical emergency that leads to high morbidity and mortality. It is defined as a generalized convulsive seizure lasting 5 minutes or longer, or as two or more seizures occurring without full recovery of consciousness between them. There are many different causes of status epilepticus. Once SE is diagnosed, it is crucial to promptly initiate supportive and medical treatment to stabilize the patient's vital signs, while simultaneously identifying and addressing the etiological factor causing SE.

Keywords: Status-epilepticus, epilepsy, seizure, emergency

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ T.C. CERRAHPAŞA 1453

Tanım ve Sınıflama

Status epileptikus (SE) yüksek morbidite ve mortaliteye sebep olan bir medikal acil tablodur. Değişmeyen ve kalıcı bir epileptik durum oluşturacak şekilde yeterince uzun veya yeterince kısa aralıklarla tekrarlanan epileptik nöbet ile karakterize bir klinik tablodur. Bu kavramsal tanımın hasta ile karşı karşıya kaldığımızda pratik uygulamadaki operasyonel hali ise; 5 dakika veya daha uzun bir süre devam eden jeneralize konvulsif nöbet veya aralarında bilincin tam olarak düzelmediği 2 veya daha fazla sayıda nöbetlerin olması durumudur.[1]

Herhangi bir nöbet türü, status epileptikus (SE) olarak kendini gösterebilir. Status epileptikus genellikle ilk nöbet olarak gözlemlenir ve çoğunlukla çocuklarda görülür. Yenidoğan dönemi ve bebeklik, status ve ilgili morbidite riskinin önemli ölçüde yüksek olduğu dönemlerdir. Kronik epileptik hastaların %1.3-1.6'sının hastalıklarının herhangi bir evresinde status epileptikus geçirebileceği bildirilmektedir[2]. Alkol kullanımı, yüksek ateş, akut alkol ve madde yoksunluğu gibi durumlar statusu kolaylaştırıcı faktörlerdir. Merkezi sinir sistemi (MSS) enfeksiyonları, MSS neoplazmları, serebro-vasküler olaylar, kafa travmaları ve akut metabolik bozukluklar, semptomatik status epileptikus vakalarında yaygın etiyolojik nedenlerdir1. Status epileptikusta mortalite %8-32 arasında bildirilmiştir. Bunu etkileyen önemli faktörler bireyin yaşı, komorbiditeler ve statusun süresi olarak sıralanabilir. Bu oran genç bireylerde daha düşük olup, yaşlılarda %50 gibi yüksek bir orana ulaşabilir. Çocuklarda, özellikle uzun süren status durumunda nörolojik sekellerin ortaya çıkma olasılığı artar. En yüksek mortalite, semptomatik vakalarda görülür ve bu vakalarda ölüm, hem statusun kendisine hem de altta yatan nedene bağlıdır.[3,4]

Etkili tedaviye hızlı bir şekilde başlamak hayati öneme sahiptir. Önceden oluşturulmuş algoritmalar, status epileptikus hastasıyla karşılaşıldığında tanı ve tedavi önlemlerinin hızla uygulanmasını sağlar.

CC BY 4.0: Telif hakkı yazarlardadır. Bu kitabın içeriği Creative Commons Atıf 4.0 Uluslararası lisans altında lisanslanmıştır.

Bengi Gül Türk
Çiğdem Özkara

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
E-posta: alpaslanbengigul@gmail.com
cigdemoz@istanbul.edu.tr

Bu bölümü alıntıla / Cite this chapter as:
Türk BG, Özkara Ç. Status Epileptikus. Siva A, Kızıltan M, Yeni SN, Karaali Savrun F, ed. *Nöroloji Ders Kitabı II: Sinir Sistemi Hastalıkları ve Tedavi* içinde. İstanbul: İÜC Üniversite Yayınevi; 2024: 124-127. Cilt II.

Uluslararası Epilepsi ile Savaş Ligi'nin (ILAE) son tanım ve sınıflandırmasında, SE tanımına iki kritik zaman noktasının dahil edilmesi önerilmiştir[1]. Bu güncellenmiş tanıma göre:

Birinci zaman noktası (t1) tedavinin başlama zamanını temsil eder.

İkinci zaman noktası (t2) ise uzun vadeli sonuçların ortaya çıktığı zamanı belirtir.

Dolayısıyla, SE, nöbetleri sonlandıran mekanizmaların yetersizliği veya bu nöbetleri başlatan mekanizmaların işlevsizliği nedeniyle anormal derecede uzun süren nöbetlerle karakterize edilen klinik bir durum olarak tanımlanır (t1). Bu durumun uzayan süresi, nöronal ölüm ve nöbetin süresi ve türüne bağlı olarak değişen nöronal ağlardaki değişiklikler gibi önemli uzun vadeli etkilere yol açar (t2).

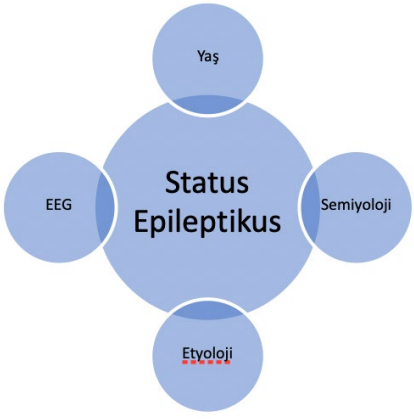
SE ve süre göz önüne alındığında sıklıkla kullanılan 2 ayrı klinik başlık göze çarpmaktadır: Refrakter SE (RSE) ve Süper Refrakter SE (SRSE). RSE; 60 dakikadan uzun süren, nöbet öncesi temel bilinç düzeyine dönemeden sürekli veya aralıklı olabilen konvülsif bir nöbeti veya en az bir benzodiazepin olmayan nöbet önleyici ilaç (NÖİ) dahil olmak üzere ≥2 NÖİ'ye yanıt vermeyen konvülsif nöbet olarak tanımlanır.[5] Anestetik ilaç uygulanmasına rağmen 24 saatten daha uzun süren SE tablosu ise SRSE olarak adlandırılmaktadır. Her iki durum da yüksek mortalite oranına sahip medikal acil tablolardır.[6]

SE sınıflamasında standart bir algoritma bulunmamaktadır. Ancak; semiyoloji, etiyoloji, elektroansefalografi (EEG) bulguları ve yaşa göre bir sınıflama yapılması önerilmektedir (Şekil-1)1. İdeal olanı her hastayı bu 4 aks ile değerlendirerek sınıflamak ama her zaman mümkün olmamaktadır. Yaş ve semiyoloji hemen her hasta için ilk anda ulaşılabilirdir; ancak etiyolojik değerlendirmeler zaman alır ve EEG de her merkezde her an uygulanabilen bir tetkik değildir. Bu nedenle pratikte SE sınıflamasında en sık semiyolojik bulgular kullanılmaktadır. Bu değerlendirmede ise iki ana taksonomik kriter değerlendirmeye alınır:

1. Motor belirtilerin varlığı/yokluğu

2. Bilincin etkilenme düzeyi

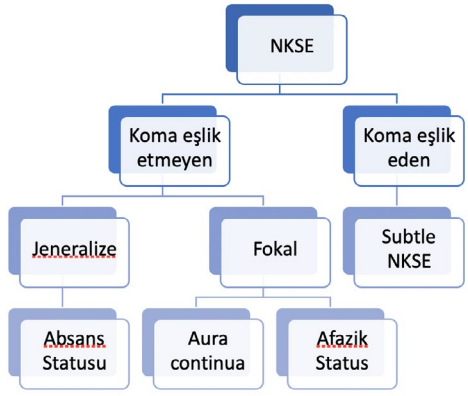
Şekil 1. SE sınıflamasında kullanılan parametreler



Buna göre motor fenomenler içeren ve bilincin etkilendiği bir SE tablosu, konvulzif SE olarak adlandırılırken, motor fenomenlerin olmadığı ve yalnızca bilincin etkilendiği tablo nonkonvulzif SE (NKSE) olarak adlandırılır.

NKSE etiyoloji, tedavi ve prognoz açısından farklı özelliklere sahip oldukça heterojen bir gruptur. NKSE sınıflaması Şekil 2'de gösterilmiştir. Güç fark edilen SE, koma ve devam eden elektrografik nöbet aktivitesi ile karakterizedir. Genellikle iyi tedavi edilmemiş jeneralize konvulsif SE hastalarında gelişir. NKSE için ortak kabul görmüş bir elektroklinik nöbet aktivitesi süresi yoktur ancak pratikte 30 dakikayı aşan aktivite NKSE olarak değerlendirilmektedir.[7]

Şekil 2. Nonkonvulsif Status Epileptikus Sınıflaması



Hastaya Yaklaşım ve Tedavi

Destekleyici Bakım

Solunum yolu güvenliği sağlanarak siyanoz gibi bir durum söz konusu ise oksijen desteği verilmelidir. Kan basıncı, nabız, elektrokardiyografi (EKG), vücut ısısı monitörizasyonu yapılmalıdır. İlk değerlendirme ve destekleyici bakım erken nöbet tedavisini geciktirmemelidir. Vital bulguların stabilizasyonun ardından hızla nöbet aktivitesini sonlandırma tedavisine geçilmelidir.

Nöbetin Sonlandırılması ve Rekürrensinin Önlenmesi

• Birinci Basamak Tedavi:

SE hastasına yaklaşımda ivedilikle uygulanması gereken ilk basamak intravenöz (IV) olarak uygulanan nöbet önleyici ilacı (NÖİ) ile nöbet aktivitesinin derhal sonlandırılmasıdır. Başlangıç aşaması hem hastane öncesi bakımı hem de hastaneye vardıktan sonraki ilk dakikaları kapsar. Bu dönemde en önemli NÖİ'ler benzodiazepinlerdir. Lorazepam ve diazepam gibi IV benzodiazepinlerin status epileptikusun sonlandırılmasında plaseboya göre üstünlüğü gösterilmiştir. Lorezepam ülkemizde bulunmayan bir ajan olduğu için ilk tercih diazepamdır. Benzodiazepinlerin hızlı ve yüksek etkinliğinden dolayı hastane öncesi dönem ve evde sağlık personeli olmayan bireyler tarafından kullanıma uygun, benzodiazepin içeren preparatlar geliştirilmiştir. Bunlar içinde en iyi bilineni ve en sık kullanılanı rektal diazepamdır. Özellikle pediatrik nöbetlerin hastane öncesi tedavisindeki etkinliği uzun süredir bilinmektedir. Bir diğer, görece daha yeni bir preparat olan bukkal midazolam ise hasta yakınları tarafından uygulanabilen etkili ve güvenli bir diğer ajandır. [8,9]

• İkinci Basamak Tedaviler:

IV Benzodiazepin'in ilk uygulamasından sonra kontrol altına alamazsa, verilmiş olan dozun tekrarlanması önerilir. Nöbetlerin devam etmesi durumunda veya benzodiazepinin etkisi azaldıktan sonra nüksetmeyi önlemek için ikinci basamak NÖİ uygulanmalıdır. IV ve hızla titre edilebilen bu ikinci basamak tedaviler arasında fosfenitoin, fenitoin, valproat, levetirasetam, lakosamid ve fenobarbital yer alır. Bu ajanlar arasında seçim yaparken yan etkileri ve bireylerde mevcut sistemik durumlar ve eşlik eden durumlar dikkate alınmalıdır. Bu ajanlar arasında seçilim için mevcut hiçbir çalışma bunların birbirine üstünlüğünü ortaya koymamıştır. Belirli klinik durumlarda biri öncelikle tercih edilirken bazı durumlarda ise özellikle kaçınılması gereken ajanlar yer almaktadır. Örneğin idiyopatik/genetik jeneralize epilepsi hastalarında valproat tercih edilirken, durumu kötüleştirebilecek fenitoinden kaçınılmalıdır. Benzer şekilde kardiyak aritmi veya iletim bloğu olan hastalarda fenitoin ve lakozamid kullanılmamalıdır. Serebral neoplazisi olan hastalarda, steroidlerin ve kemoterapinin etkinliğini azaltan CytP450 enzimlerini indükleyen ilaçlar (örn. fenitoin) tercih edilmemelidir. [8,9,10]

Birçok merkezde kontrendikasyon olmadığı sürece birinci basamak tedavi sırasında fenitoin veya fosfenitoin tedavisine hemen veya benzodiazepin uygulamasıyla eş zamanlı olarak başlanmaktadır. Valproatın ikinci basamak tedavideki etkinliğine rağmen, yarılanma ömrünün daha kısa olması, serum ilaç düzeylerinin daha stabil olması, kan sayımı ve karaciğer enzimlerinin daha az sıklıkta izlenmesini gerektirmesi nedeniyle fenitoin sıklıkla tercih edilmektedir.[9]

Lorazepam ve fosfenitoinin ülkemizde bulunmadığı için pratikte önerilen birinci basamak tedavi yöntemi şu şekildedir[8]:

o 5-10 mg IV diazepam bolusu ve ardından 18-20 mg/kg fenitoin (50 mg/dakika) uygulanır. Fenitoinin etkinliğinin tam olarak sağlanabilmesi için kg başına doz uygulamasına titizlikle uymak esastır. Bu ajanın en çok korkulan ve mutlaka monitorize edilmesi gereken kardiyak yan etkileri çok önemlidir ve infüzyon hızı bağımlı bir yan etkidir. Miyokard depresyonu ve kardiyak arresti önlemek için infüzyon hızı 50 mg/dk'yı (veya 0,5-1 mg/kg/dk) aşmamalıdır; fenitoin yüklemesi sırasında mutlaka kardiyak izleme gerektirir.

o Çeşitli kılavuzlar, 6 mg/kg/saat infüzyon hızıyla birlikte 40 mg/kg'lık yüksek doz valproat rejimini önermektedir. Valproat asemptomatik hiperamonyemi ve trombositopeniye neden olabilir, bu da koagülopatisi olan veya ameliyat gerektiren hastalarda dikkatli olunmasını gerektirir.

• Üçüncü Basamak Tedaviler:

Benzodiazepinler ve ikinci basamak NÖİ'ye yanıt vermeyen dirençli jeneralize konvülsif status epileptikus vakalarında yaklaşım, ikinci basamak NÖİ'yi tekrar denemek ve hastanın solunumunu genel anestezi altında yönetmeyi içerir. Bu aşamada, hastanın takibi ve tedavisi, anestezi uzmanları ile iş birliği içinde yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) gerçekleştirilmelidir. [8,9]

Tabloyu Oluşturan Nedenlerin Düzeltilmesi

Hastaneye ulaşmış olan bir hastada erken ve etkin tedavinin yanısıra düzeltilebilecek nedenler (hipoglisemi, elektrolit bozukluğu gibi) hızlıca saptanmalı ve düzeltilmelidir. Tedavi basamaklarının uygularken bir yandan da hastanın epilepsi öyküsü olup olmadığı, kullandığı nöbet önleyici ilaçlar, dozları ve tedavide herhangi bir kesinti veya ek bir tedavi olup olmadığı mutlaka öğrenilmelidir. Daha sonra, SE'ye neden olabilecek metabolik bozukluklar, zehirlenme, enfeksiyonlar veya yeni yapısal lezyonlar gibi potansiyel nedenler ayrıntılı bir şekilde araştırılmalıdır.

SE'nin altta yatan nedenlerini belirlemek için aşağıdaki tetkik ve müdahaleler yapılmalıdır:

- Laboratuvar Testleri: Damar yolu açıldıktan sonra, kan gazları, glukoz, elektrolitler, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, kalsiyum, magnezyum, tam kan sayımı ve NÖİ düzeylerini ölçmek için kan örnekleri alınmalıdır.
- İlaç ve Toksin Yönetimi: Nöbet tetikleyici bir ilaç veya toksin şüphesi varsa, ilaç kesilmeli ve vücuttan uzaklaştırılmasına yönelik çabalar gösterilmelidir. Hasta nöbet önleyici ilaçları kullanıyorsa, serum düzeyi kontrol edilmelidir. Yüksek ateş durumunda, agresif önlemlerle ateş düşürülmelidir.
- Kardiyak Değerlendirme: Miyokard enfarktüsü, ileti blokları ve aritmileri teşhis etmek için 12 derivasyonlu EKG çekilmeli ve troponin düzeyleri kontrol edilmelidir.
- Akciğer Grafisi: Potansiyel aspirasyonu teşhis etmek için çekilmelidir.
- Görüntüleme ve Lomber Ponksiyon: Klinik tabloya göre, beyin görüntüleme ve lomber ponksiyon gerekli görülürse planlanmalı ve etkin tedavinin başlatılmasını geciktirmeden uygulanmalıdır.

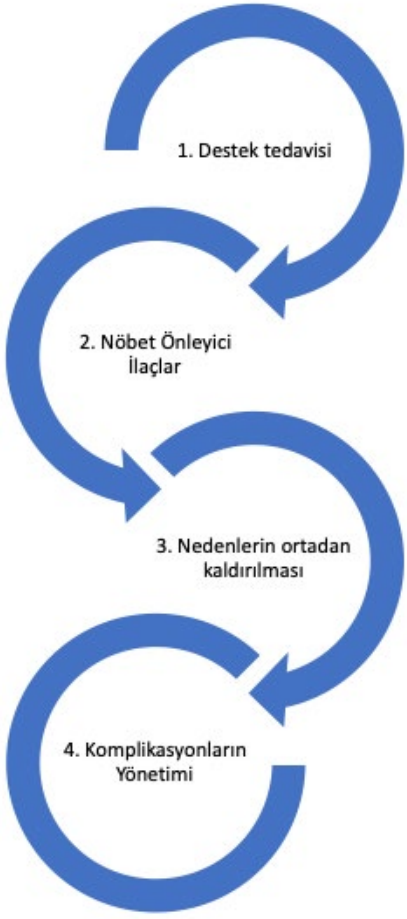
SE yönetiminde hızlı bir şekilde düzeltilebilir nedenlerin tanımlanması ve ortadan kaldırılması, potansiyel altta yatan faktörlerin araştırılması gibi kapsamlı bir yaklaşım gereklidir. Bu, tedavinin sadece nöbetleri kontrol etmede etkili olmasını değil, aynı zamanda durumu tetikleyebilecek veya kötüleştirebilecek her türlü katkıda bulunan durumun kontrol edilmesini sağlar.

Komplikasyonların Önlenmesi ve Gelişen Komplikasyonların Tedavisi

Komplikasyonların gelişmesini önlemek için, nöbetler hızla durup hasta açılsa bile en az 24 saat daha nüks olabileceği düşünülerek yakın monitörizasyonu ile hasta gözlem altında tutulmalıdır. Kardiyak ritim, serum biyokimya testleri, kan gazı, pıhtılaşma faktörleri, kan sayımı ve ilaç düzeyleri takip edilmelidir.

SE hastasına yaklaşım Şekil 3'te özetlenmiştir.

Şekil 3. SE hastasına yaklaşım



Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemiştir.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Declaration of Interests: The authors declare that there are no competing interests.

Kaynaklar

1. Trinka, E., Cock, H., Hesdorffer, D., Rossetti, A. O., Scheffer, I. E., Shinnar, S., ... & Lowenstein, D. H. (2015). A definition and classification of status epilepticus-Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia*, 56(10), 1515-1523. **[Crossref]**
2. Allan K. et all. Evidence-based guideline: Management of an unprovoked first seizure in adults. *Neurology*: 2015;84(16):1705-1713. **[Crossref]**
3. Betjemann JP, Lowenstein DH. Status epilepticus in adults. *Lancet Neurol* 2015;14(6): 615-624. **[Crossref]**
4. Lawrence JH, Gaspard N. Status epilepticus. *Continuum* (Minneap Minn) 2013; 19(3): 767-794. **[Crossref]**
5. Samanta, D., Garrity, L., & Arya, R. (2020). Refractory and super-refractory status epilepticus. *Indian pediatrics*, 57, 239-253. **[Crossref]**
6. Shorvon, S. (2011). Super-refractory status epilepticus: an approach to therapy in this difficult clinical situation. *Epilepsia*, 52(s8), 53-56. **[Crossref]**
7. Walker MC. Principles of treatment of Nonconvulsive Status Epilepticus. In: Kaplan PW, Drislane FW, ed. *Nonconvulsive Status Epilepticus*. New York: Demosmedical; 2009; 20: 263-270.
8. Altındag E. et al. Konvülzif status epileptikus ve nonkonvülzif status epileptikus tedavisi. *Epilepsi Çalışma Grubu Tanı ve Tedavi Rehberi*. 2015: 75-81.
9. Beldzinska MM, Szmuda M, Zawadka M, Matheisel A. Current treatment of convulsive status epilepticus-a therapeutic protocol and review. *Anaesthesiology Intensive Therapy* 2014; 46:293-300. **[Crossref]**
10. Trinka E, Höfler J, Leitinger M, Brigo F. Pharmacotherapy for status epilepticus. *Drugs* 2015; 75:1499-1521. **[Crossref]**

BÖLÜM 2.8
EPİLEPSİLİ HASTALARDA UZUN SÜRELİ İZLEM: FARKLI BİR PENCEREDEN BAKIŞ

Ayşın DERVENT

DOI: 10.5152/5828

Epilepsili Hastalarda Uzun Süreli İzlem: Farklı Bir Pencereden Bakış

Long-term Follow-up of Patients with Epilepsy: A Look from a Different Window

BÖLÜM HAKKINDA

Epilepsilerin klinik tanısında doğru bilgilenme ve uzun süreli izlemin artılarını vurgulamak amacıyla derlediğimiz bu bölümde belli bazı olgu örnekleriyle tanı, ayırıcı tanı, uzun süreli izlem, sendrom temelinde kavramsal yaklaşım, gerektiğinde hekimin kendisini sorgulayabilmesi gibi bazı konuları ele almaktayız.

Örneklemeler sırasıyla çocukluğun yaşla ilişkili fokal epilepsileri, bu tablolar gibi başlayarak daha dirençli durumlara evrilebilen ve EEG'de yavaş uykuda diken-dalga sürekliliği (ESES) ile giden sendromlar; aynı biçimde, idyopatik jeneralize epilepsi spektrumu içinde ele alınabilecek olan olgular aracılığıyla klinik semiyoloji ve EEG verilerinin epileptogeneze ilişkin değişimleri, fokal ve jeneralize epilepsiler arası geçişler, hastanın dürtüsel biçimde başlattığı (self-induced) nöbetler ve gelişimsel epileptik ensefalopatilerin geç dönem özelliklerini yansıtan olgulardan derlenmiştir.

Anahtar kelimeler: Epilepsi sendromu, EEG, uzun-süreli izlem, sendrom profilinde dönüşüm

ABOUT the CHAPTER

Aiming to display the profits of a better cognition and prospective insight in the long-term management of patients with epilepy, subjects like diagnosis and differential diagnosis, long-term follow-up, syndromic conceptualization and self-questioning of the physician from time time are discussed by means of available case reports.

Age-related focal epilepsies of childhood, epilepsies with continuous spike-and-wave during sleep (ESES) in the EEG, intra-individual transitions in the syndromic profile of patients in the long-run and its relation to epileptogenesis, compulsive-type self-induced seizures, as also, late-term consequences of childhood epileptic encephalopathies are the main topics included.

Keywords: Epileptic syndrome, EEG, long-term follow-up, transition in the syndromic profile

Sevgili öğrenciler, emekli bir öğretmeniniz olarak, bana, sizlere bir mesaj gönderme olanağı sunulduğunda aklıma gelen ilk şey olgu derlemeleri oldu. Çünkü bildiklerimi öncelikle hastalarımdan öğrendim. Hocalarımdan hastayı ele alış yöntemini, bilimsel yayınlardan nasıl hiçbir şey bilmediğimi, biraz bilmek için ne çok okumak gerektiğini,ve de, bir sürü yayın arasından hipotezi ve yöntemi güvenilir olanları seçmek gerektiğini öğrendim. Ancak, bilginin pekişmesi hastalarım sayesinde oldu. Bu nedenle, hekimin iyi bir dinleyici ve gözlemci olması ve yerine göre kararsızlık durumlarında hastadan tekrar tekrar bilgi almasının gerekliliğini vurgulamak istiyorum. Bu bölümde sunmayı amaçladığım olguların bir kısmını yüzeysel sorgulamalarla yaklaşıldığında, ya da dikkatlice izlenmedikçe tanıda yanılsamalara yol açabilecek olanların arasından seçtim. Olguların hiçbiri klinik bilgimizi çok ötelere taşıyacak, ya da bilgi dağarcığımıza yenilik ekleyecek değildir. Ancak, bu örnekler hastayı yakından ve tercihen, uzun yıllar izlemenin artılarını göstermek bakımından ilgi çekici kabul edilebilir. Vurgulamak istediğim şu ki, doğru analizler yardımcı muayene yöntemlerine başvurmadan önce doğru tanı ve doğru tedavi için gerekli alt yapıyı oluşturur. Sonraki biyokimyasal, metabolik (+/-genetik), elektrofizyolojik, görüntüleme vb yöntemleri ancak doğru alt yapı temelindeki algoritm izlendiğinde tanı ve tedaviye katkı sağlarlar. Tıp doktorları için zamanın ne denli değerli olduğunu hepimiz çok

Aysın Derven

Emekli Öğretim Üyesi; İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
E-posta: adervent@gmx.net

Bu bölümü alıntıla / Cite this chapter as: Dervent A. Epilepsili Hastalarda Uzun Süreli İzlem: Farklı Bir Pencereden Bakış. Siva A, Kızıltan M, Yeni SN, Karaali Savrun F, ed. *Nöroloji Ders Kitabı II: Sinir Sistemi Hastalıkları ve Tedavi* içinde. İstanbul: İÜC Üniversite Yayınevi; 2024: 129-146. Cilt II.

CC BY 4.0: Telif hakkı yazarlardadır. Bu kitabın içeriği Creative Commons Atıf 4.0 Uluslararası lisans altında lisanslanmıştır.

iyi biliyoruz. Yine de 'ekonomiyi anamnez süresinden yapmamaya özen gösterelim' diyor, temeli özellikle anamnez ve yıllar boyu izlemeye dayanan, kendilerini teşekkürle andığım bazı epilepsili olgu örneklerini sunmak istiyorum. Halen epilepside kişiye özel (tailored) tedavi oldukça yeni bir kavram sayılmakla birlikte, her hastanın değişik bir örnek oluşturduğu, tanılar ve tedaviler benzer olsa da, özgün bir yaklaşımı hak ettiği unutulmamalıdır.

Sunulan hasta özetleri sadece sunumun amacına yönelik bilgileri içermekte, gereğinde kısadan hisse (İng. take home message) alınacak noktalar vurgulanmaktadır.

A. Çocukluğun fokal başlangıçlı yaşla-ilişkili epilepsileri kapsamında örneklemeler ve EEG'de ESES kavramı

Çocukluğun yaşla ilişkili, iyi -gidişli fokal epilepsileri (İPE) sıklıkla okul öncesi ya da ilkokul dönemlerinde başlayan, genellikle seyrek fokal motor ± hissi veya otonomik nöbetlerle şekillenen, nöbetlerin seçtiği beyin bölgeleri yanısıra semiyolojik özellikleri temelinde bazı farklı sendrom isimleriyle bilinen ve sıklıkla puberte veya adolesansda kendiliğinden sonlanan tablolardır. Bunların en sık görülen örnekleri içinde iyi bilinen iyi-gidişli (benign) rolandik epilepsi (BRE) ve Panayiotopoulos sendromlu iki olgu aşağıda sunulmaktadır.

Olgu 1: Tipik bir **BRE** örneği: FA, erkek; hastalık başlangıç yaşı 8, şimdiki yaş 27; izlem süresi 19 yıl.

Öykü: Doğum ve gelişim normal. Altı yaşında başlayan tikler (burun çekme, göz kırpma), bazen yersiz gülmeler, ablası ve arkadaşlarına yönelik kıskançlık durumları, noktürnal enurezis, somnambulizm, bruksizm (son üç özellik baba tarafından birkaç akrabada mevcut) bildirilmekte. Takipte okul başarısı yüksek, iddialı bir öğrenci. Sekiz-9 yaşlarında 6 ay içinde 3 nöbet gözleniyor. Nöbet tipi: Gece, uykudan uyandıran, sol yüz yarısında çekilmeler, ağızdan salya gelmesi. Birinde bedende kasılma da oluyor (2-3 dk). EEG: (8 yaş): Sol sentro-temporal yerleşimli diken-dalga aktivitesi, NREM'de belirgin artış var. Dört yıl karbamazepin (CBZ) kullandıktan sonra, 12 yaşında CBZ 4 ayda azaltılarak sonlandırılıyor. İlacın sonlandırılmasını izleyen birer yıl aralıklı 2 uyku-uyanıklık EEG'si normal. Hastanın parasomnileri ve davranış kusurları ilaç tedavisine gerek olmaksızın zamanla azalıyor. FA'nın sonraki yıllarda akademik başarısı ve topluma uyumu normal seyrediyor. Tiklerde dönemsel geri dönüşler olmakla birlikte sorun düzeyine ulaşmıyorlar. Hasta halen üniversite mezunu, çalışıyor. Evli, bir çocuk babası.

BRE'de nöbetlerin yanı sıra geçici, ya da kısmen de olsa, kalıcı özellikler gösteren bilişsel ve davranışsal bozukluklar gözlenebilir. Beş-15 yaş arası çocukluğun epilepsi sendromları arasında en sık rastlananı (%15-25) olan BRE, rastlanma sıklığı açısından tepe noktasını 6-7 yaşları arasında yapar. Hastalığın tipik klinik belirtileri sıklıkla uykuda gelen ve uykudan uyandırabilen 1) tek taraflı oro-fasiyal tonik ya da klonik kontraksiyonlar; 2) konuşmada durma; 3) hipersalivasyon; 4) dil, dudaklar, damak ve yanak-içinde tek taraflı hissizlik veya uyuşma; 5) post-iktal parezinin de eklenebileceği tek taraflı kol ve bacakta klonik kasılmalar ve bazen eklenen 6) jeneralize nöbetlerdir. BRE'nin interiktal EEG bulguları oldukça özgün olup, uyanıklık ve uykudaki normal bir temel aktivite üzerine eklenen, ve uykuda artan ya da sadece uykuda gözlenen sentro-temporal yerleşimli, ünilateral, ya da sıklıkla asimetrik bilateral, yüksek voltajlı iki-fazlı, diken veya keskin dalgayı izleyen bir yavaş dalgadan oluşur (Resim 1a NREM interiktal; Resim 1 b NREM, iktal). Diken-dalga komplekslerinin diziler halinde görülmeleri mümkündür. Nöbetlerde ve varsa, bilişsel değişimlerdeki remisyon sıklıkla puberte yıllarında gözlenir. BRE'de kalıtımın kompleks olduğu düşünülmektedir. [1,2]

(Tüm EEG'lerde voltaj: 100 mikrovolt: 1cm'dir.)

Resim 1a. AEK 8 y erkek; BRE: interiktal asenkron C3, C4-T4 yerleşimli diken-dalga odakları (NREM)



Resim 1b. AEK 8 y erkek (aynı kayıt); BRE: C4 kaynaklı iktal aktivite (klinik nöbet solda perioral çekilme ile başlıyor)



Olgu 2: Bilinçte kısmi baskılanma ve otonom semptomların ön planda olduğu bir **Panayiotopoulos** sendromu (PS: Önceki adıyla 'çocukluğun erken başlangıçlı oksipital dikenli epilepsisi') olgusu;

EÇ, K, hastalık başlangıç yaşı 3,5, şimdiki yaşı 14; izlem süresi 10 yıl.

Öykü: Doğum ve gelişim normal. Toplam 3 nöbeti var. 1: Başvurudan 5 ay önce (başvuru: 4 yaş) uyanma sonrası sabah yatakta otururken annesinin sorularını yanıtlayamıyor; annenin yüzüne ve çevreye boş boş bakıyor. Mideden şiddetli bir gurultu sesi geliyor. Dudaklarda morarma ve gevşek bayılma oluyor. Yüzü yıkandığında kendisine geliyor (yaklaşık 10 dk). Hastanede dahili ve nörolojik muayene, kan biyokimyası, EEG (uyku+uyanıklık), kraniyal MR normal bulunuyor. 2: Birinciden 3 ay sonra: Sabah yataktan kalkıp salona gidiyor, büyüklere 'günaydın, masadaki tepside bir şey yürüyordu, nerede?' diyor. Masada duran bir tabağa yöneliyor, anlaşılamayan bir-iki sözcük daha söylüyor, dişleri kilitleniyor, mideden yine gurultu sesi geliyor. Yirmi saniye sonra çene serbestleşiyor, ışık istemiyor, gözlerini kapatıyor, yüzünü yastığa gömüyor, ağzından su geliyor. Halsiz yarı uykulu yatıyor. Arada konuşuyor, soruları kısmen yanıtlıyor; ağızdan sulu salya gelmesi ve öğürmeler arada sürüyor. Sonrasında 3 saat daha uyuyor. Uyandığında tama-

men normal. (Uyku hariç, toplam süre yaklaşık 1 saat : otonomik status). 3: Nöbet: İkinciden bir ay sonra. Sabah uykudan kalkıyor. Tüm odaları bir şey ararcasına dolaşıyor. Anneannesini balkonda görünce kucağına oturuyor. Sessizce ağlamaya başlıyor. Giderek bakışları donuklaşıyor; sorulara geç, zayıf, az sözcükle yanıtlar veriyor; o arada dışarıya dalgın bir şekilde bakmayı sürdürüyor. Yarım saat kadar sonra şiddetli bir geğirme, izleyerek, kusma oluyor. Kusarken tüm bedende anlık ürperme gibi bir titreme ve 15-20 dk uyku tanımlanıyor (nöbetin videosu izlendi). Uyanma kendiliğinden oluyor. Ense, kol ve midesinin çok ağrıdığını ifade ediyor, ağlıyor. Tekrar kusuyor. İki saat kadar uyuduktan sonra normal kalkıyor. Nöbet süresi öncekinden de uzun (İzleyen günlerde nöbeti kesintili olarak anımsıyor). EEG bulguları: Üç buçuk ve 4.5 yaş EEG'leri: Sağ ve sol sentro parieto-oksipital bölgelerde, seyrek olarak sentro-temporal bölgelerde senkron ya da asenkron diken- dalga odakları. Uyanıklıkta ender, NREM'de artış göstermekte. Temel aktivite normal. İlaç başlanmadı. Altı yaş ve sonraki EEG'leri normal. Şimdi 13 yaşında, başarılı bir öğrenci.

Olgunun özeti: Normal gelişmesi olan çocukta 3,5-4 yaşları arasında başlayan, dalgınlık haline eşlik eden otonom semptomlar ve otonomik status (+uykuya eğilim) ile şekillenen uzun süreli, uyanmayı izleyen ya da tetikleyen az sayıda nöbetle şekillenen fokal epilepsi. Birkaç yıl içinde spontan remisyon. Nöbet yıllarındaki EEG bulguları mültifokal, sentro-parieto-oksipital ağırlıklı diken-dalga odakları; sonrakiler normal. İlaçsız izleme ile 10 yıldır yakınmasız.

Resim 2 ve Resim 3'de PS'li iki farklı olgunun interiktal EEG örnekleri görülmektedir.

Resim 2. PS RÖ 12 yaş kız. EEG'de uyanma öncesi NREM'de O2>O1 diken-dalga odakları



Resim 3. PS: IG: 10 yaş K; İnteriktal EEG: NREM'de multifokal (O1, T3, P4, T4 ağırlıklı) diken-dalgalar



PS, sık rastlanan (3-6 yaş başlangıçlı epilepsilerin %13'ünde), iyi-gidişli ve yaşla-ilişkili bir fokal epilepsi tablosudur. Ön planda otonomik semptomlu nöbetler (hipersalivasyon, öğürme, kusma, renkte sararma / kızarma / morarma, midriazis /miozis, kalb, solunum ve ısı regülasyonuyla ilgili semptomlar, idrar / dışkı inkontinansı) gözlenir. Bu tabloda basit motor ve sekonder jeneralize nöbetler de görülebilir. Nöbet sırası ya da sonrasında lateralize ya da postüral hipotoni gözlenmesi ender değildir. Bu sendromda klinik tablo her zaman tanıya elverişli olmayabilir. Özellikle motor fenomenlerin belirgin olmadığı durumlarda tablonun gastroenterit, gastro-özofajiyal reflu hastalığı, ensefalit, senkop, migren, uyku bozukluğu ve metabolik hastalıklarla karıştırılması mümkündür. Tanıda EEG'nin büyük değeri vardır. Hastaların çoğunluğunda EEG'de oksipital bölgelerde diken-dalgalar gözlenir (Resim 2). Bunların yanı sıra, özellikle uykuda belirginleşen ekstra-oksipital diken-dalgalar da bu hastaların sık rastlanan EEG bulgularındandır (Resim3). EEG'nin normal olması tanıyı ekarte ettirmez. PS'de sıkça gözlenen otonomik status epileptikus da epilepsi tanısını güçleştiren bir tablodur. Bu tabloda bulantı, kusma gibi otonomik belirtiler ön planda olduğundan, ancak nöbetin sonuna doğru tipik motor belirtiler ortaya çıktığında tanı kolaylaşır.[3]

Benzer yaş gruplarında BRE (daha ender olarak diğer IPE'ler gibi) gibi başlaması mümkün olan bazı tablolar ise giderek tedaviye daha dirençli bir özellik kazanabilirler. Bunlarda EEG'de yavaş uykuda diken-dalga aktivitesi artan bir yoğunluk kazanır. Aynı zamanda hastada bilişsel ve davranışsal sorunlarda ortaya çıkabilir. EEG'de yavaş uykuda diken-dalga odaklarının çok artması, koşul olmamakla birlikte, NREM'in büyük kısmını kaplaması nedeniyle bu tablolara 'çocukluğun uykuda biyoelektrik statusla giden epileptik ensefalopatileri' kavramını simgeleyen 'ESES spektrumu bozuklukları' ya da 'gelişimsel epileptik ensefalopatiler (DEE: developmental epileptic encephalopathies) adı verilir. Bu spektrumun içinde yer alan bazı örneklere aşağıda değinilmektedir.

Olgu 3: ŞT, erkek. ESES spektrumuna örnek non-lezyonel bir ABPE (atipik selim (benign) parsiyel epilepsi) olgusu: Hastalık başlangıç yaşı 8, şimdiki yaşı 33, izlem süresi 25 yıl. Doğum, gelişim öyküsü normal, aile öyküsü epilepsiden yana negatif olan hastanın motor gelişimi hızlı, zihinsel başarısı yüksek. Sekiz yaşında 2 ay içinde 2'şer dakika süreli, 3 oro-fasiyal semptomlu motor, uykudan uyandıran nöbet gözleniyor. EEG: Sağ sentro-temporal bölgede uykuda artan diken-dalga. Erken tanı: BRE. Tedaviye CBZ ile başlanıyor. Sekiz aylık nöbetsiz bir süreden sonra gün içinde sıkça gelen, < 10 saniye süren dalmalar ortaya çıkıyor. CBZ dozu arttırılınca dalmalar sıklaşıyor, motor nöbetlerde nüks oluyor. Hasta kliniğe getirildiğinde EEG'de uyanıklıkta diken-dalga aktivitesinin önceki EEG'lerine göre sıklaşmış olduğu, uykuda iki taraflı yayılım ve süreklilik gösterdiği gözleniyor: ESES. ESES gelişmesinde kolaylaştırıcı rolü olabileceği düşüncesiyle CBZ azaltılırken tedaviye Na-valproat ekleniyor. O dönemde iki jeneralize tonik-klonik nöbet var (CBZ'nin kesilmesiyle ilgili?). Sonrasında iki aylık nöbetsiz bir dönemi izleyerek fokal nöbetlerde ve dalmalarda nüks oluyor. Tabloya sık düşmeler, ayrıca, akademik başarıda gerileme, hırçınlık ve saldırganlık şeklinde davranış değişikliklikleri ekleniyor. Tedaviye önce etosüksimid (ETX), sonra yerine klobazam (CLB) uygulandığı dönemlerde 2-3'er ay sürelerle nöbetler ara veriyor, sonra nüks gözleniyor. *Dalmalara eşlik eden ya da etmeyen düşmelerin - negatif myoklonus, atonik nöbetler? - hastanın okula devamını engelleyecek kadar artması nedeniyle tedaviye hidro-

kortizon ekleniyor. Sonraki aylarda VPA + hidrokortizon ile tedavi sürdürülüyor. Nöbetler hidrokortizon sonrası bir-iki hafta içinde sonlanıyor; hidrokortizon tedavisi 6 ay sürdürülüyor. Yaklaşık bir yıl gibi bir zamanda hasta premorbid yetilerini yeniden kazanıyor Yeni tanı: ABPE. İlk normal EEG 13 yaşında gözleniyor; normal EEG'yi izleyen bir yıl içinde tedavi sonlandırılıyor. Bir yıl arayla 2 kez daha EEG tetkiki sonrası hastadan yılda bir kez telefonla bilgi alınıyor. Hasta halen yüksek eğitimli, başarılı iş hayatı olan bir yetişkin.

ABPE: Bu tablo özellikle bilişsel sorunların kalıcı olabilmeleri nedeniyle ciddi bir epileptik durum olarak kabul edilmektedir. İki-6 yaşlarında BRE semiyolojisiyle başlayan ABPE'de zamanla tabloya farklı nöbetlerin eklendiği (atonik nöbetler, negatif myoklonus gibi) ya da mevcut nöbetlerde nüks olduğu, EEG'de ESES (yavaş uykuda biyoelektrik status) de denilen diken-dalga boşalımlarının uykuya dalmayla birlikte artmaları, yayılmaları ve sıklıkla yavaş uykuda süreklilik göstermeleriyle şekillenen bir tablodur. Bu tabloda bazen bilişsel ve /veya davranışsal bozukluklar ciddi boyutlarda olabilirler. Yine de, BRE'ye oranla daha ciddi bir tablo olmakla birlikte, ABPE büyük oranda 18 yaşa değin, sıklıkla puberte civarında, epilepsi ve EEG değişiklikleri, genellikle bilişsel ve davranışsal tutulum açısından da iyileşme gösteren bir elektro-klinik tablodur.

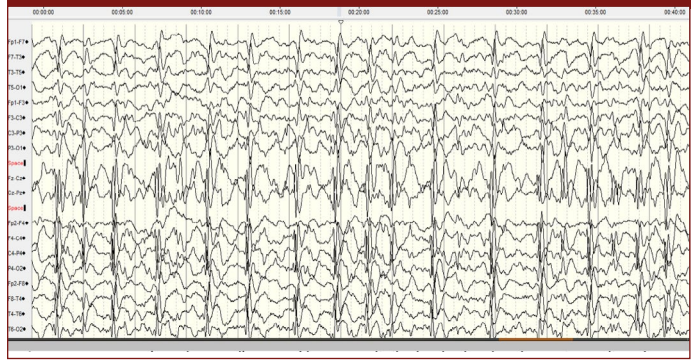
*ESES kavramımın göreceli yeni olduğu yıllarda tedavide steroid ya da ACTH kullanımının kararı diğer ülkelerdeki gibi bizde de günümüze göre daha gecikmeli verilirdi).

ABPE benzeri klinik ve EEG özelliklerine sahip, ancak daha ağır gidiş ve belirgin sekel bırakan bir tablo CSWS (continuous spike-wave during sleep: uykuda sürekli diken-dalga) adıyla kullanılmaktadır. Kavram kargaşasına yol açması mümkün olan terminolojiyi basitleştirmek amacıyla, CSWS'nin EEG'deki ESES'i de kapsayan bir sendrom niteliğinde kabul edildiğini söyleyebiliriz. CSWS klinik olarak epilepsi yanısıra belli yetilerde, belli derecelerde bozulmayla şekillenen bir epileptik ensefalopati olarak kabul edilmiştir. Buna benzeyen, ancak dilde regresyon ve bilişsel yetilerin ön planda tutulduğu, özellikle konuşmanın ve aşina seslerin anlaşılamadığı bir diğer tablo Landau- Kleffner sendromudur. Bu tabloda EEG bozulmuş olmakla birlikte epilepsi nöbetlerinin varlığı şart değildir. N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörlerinin alt birimlerini kodlayan genlerde (GRIN2-A ve GRIN 2-B) konuşma, dil, biliş ve davranış bozulmalarına yol açan de novo veya taşınmış olan (inherited) mutasyonların gösterilmesi ABPE'nin doğasını anlamaya yönelik önemli bir adım olmuştur. Dil sorunları, otizm spektrumu bozuklukları, zihinsel gerilik, epilepsi ve EEG'de sentro-temporal dikenlerle ilişkili bir diğer gen de (ELP4: elongasyon faktör 4 proteini) bildirilmiştir. [4]

EEG: Uykuda ESES'le giden tüm parsiyel epilepsilerde EEG bulgularında neredeyse her zaman hemisferlerarası voltaj asimetrisine rastlanır (resim 4a). Ancak bazı durumlarda bu asimetrinin daha iyi seçilebilmesi için EEG kaydı sırasında amplifikasyonun düşürülmesi uygun olur, yoksa EEG bulgularının jeneralize olduğu düşünülebilir. KMR'de lezyon gözlenmeyen durumlarda dahi EEG'de ESES görüntüsü çok asimetrik hatta, tek taraflı olabilir (resim 4b). Lezyonel olgularda ESES yinelenen EEG kayıtlarında hemen hemen her zaman hemisferler arasında benzer voltaj asimetrisi göstermekle birlikte, non-lezyonel olguların farklı EEG'lerinde bu durum taraf değiştirebilir.

TEDAVİ: BRE'de ve PS'de nöbetler seyrek olduğunda tedavi gerekmez, hastayı izlemek yeterlidir. Zaten tedavinin hastalığın gidişini etkilemediği de bilinmektedir. Ancak hastaların bir kısmında, prognoza etkisi olmamakla birlikte, sıkça gelen nöbetleri baskılamak açısından ilaç kullanımı tercih edilmektedir. BRE'de sultiam ya da levetirasetam öncelikli ilaçlar arasında görülmektedir. EEG'de ESES'le giden durumlarda ise, sultiam, Na-valproat, benzodiazepinler ve etosüksimid tercih edilmektedir. Nöbet önleyici ilaçlara dirençli durumlarda kortikosteroid ve ketojenik diyet tedavisi önerilir. Lezyonel olgularda lezyonun tedavisi özelliğine göre ayrıca değerlendirilmelidir.

Resim 4a. ASE 10 y E (non-lezyonel): NREM'de ESES; Klinik olarak sık gelen, bazen jeneralize olan, oro-fasiyal, fokal nöbetler + sonradan eklenen baş düşmeleri + zihinsel yetilerde azalma, dürtüsel davranışlar, çok konuşma, otoriteye karşı gelme, hiperaktivite NREM'de ESES. Voltaj: Sağ > sol hemisfer.



Resim 4b. ASE (non-lezyonel): (Yukarıdaki hastanın 11 yaş EEG'si); ESES'de hemisfer asimetrisi artmış (150 µv 1cm) Hasta 5 yaşından beri (10 yıldır) izlenmekte. On yaşında epilepsi sonlandı, 13 yaşında EEG normale döndü. Davranışsal durumda düzelme 14 yaşında > %50. Okul yöneticileri ve öğretmenleri ESES konusunda bilgilendirilerek, psikiyatrik destekli izlenmekte. Tanı: ABPE- CSWS arası klinik tablo.



Olgu 4: EM, erkek. Lezyonla-ilişkili bir fokal epilepsiye eşlik eden uzun süreli ESES: Nöbet başlangıç yaşı 7; izleme süresi 12 yıl; hastanın şimdiki yaşı 19.

Gelişimi normal, objektif nörolojik bulgusu olmayan erkek çocuk. Yedi yaşında başlayan uykuda nöbet: Yüzde sola çekilme, boş bakış, ağızda şapırtılar ve salya gelmesi; süre uzarsa kollarda kasılma. Nöbet bitiminde uyanmadan uykuya devam. Nöbet sıklığı önce haftada 1-2, sonraları 1-3/ay. Nöbet süresi maks. 5 dk. KMR: Sağ anterior temporal bölgede büyük araknoid kist (AK) + sağ temporal lob hipoplazisi (Resim 5a). EEG'lerde NREM'de sağ > sol oksi-

pital ve bilateral sentro-temporal bölgelerde, asenkron / senkron 6 Hz. diken-dalga boşalımları (5b). Önceleri boşalımlarda komşu bölgelere sınırlı yayılım varken, zamanla bilateral yaygın, uzunca ya da kısa süreli boşalımlar halinde NREM'i kaplıyor. NREM'in temel aktivitesi bozuk, fazik elemanları yok (Resim 5a). Nöbetler VPA, CLB'ye dirençli. Tedaviye asetazolamid, sonra tetrakosaktid ekleniyor. Sonraki yıllarda nöbetler seyrekleşmekle birlikte EEG bulgularında bir değişiklik olmuyor; 13 yaş sonrası nöbet yok, 17 yaşından itibaren önce EEG'de ESES, sonra fokal diken-dalga bulguları kayboluyor. Onsekiz yaş sonrasında EEG normale dönüyor. Ancak, hastada birkaç yıldır gözlemlenmekte olan akademik başarıda düşme, çevreye ilgisizlik, mutsuzluk, yalnız kalma arzusu gibi psikoterapiye dirençli bazı duygusal ve davranışsal özellikler son yıllarda temel sorun haline geliyor. O yıllarda ESES nedeniyle uygulanmakta olan tetrakosaktid dönemlerinde aile ve eğitimciler hastada belirgin düzelme bildirmekteler. Hastada epilepsi nöbetlerinin 13 yaşından sonra kaybolmalarına rağmen, EEG'de ESES bulgularının devam etmeleri nedeniyle tetrakosaktid kürleri 16 yaşına değin endokrinolog kontrolünde sürdürülüyor. Bu sayede hasta lise eğitimini desteksiz sürdürebilmekte ve depressif ruhsal durumu sosyal uyumunu yok etmeyecek sınırlarda kalabiliyor. Onyedi yaş başlarında EEG'deki ESES görünümü yerini fokal bulgulara bırakıyor. Onsekiz yaş başlangıcından itibaren EEG normale dönüyor (altı ay arayla 2 EEG).

Resim 5a. EM 19 yaşındaki kontrol KMR'de sağ temporal temporal lob ön kısmında büyük araknoid kist ve sağ temporal lobda hipoplazi. (Eski KMR bulgularına göre değişim yok).



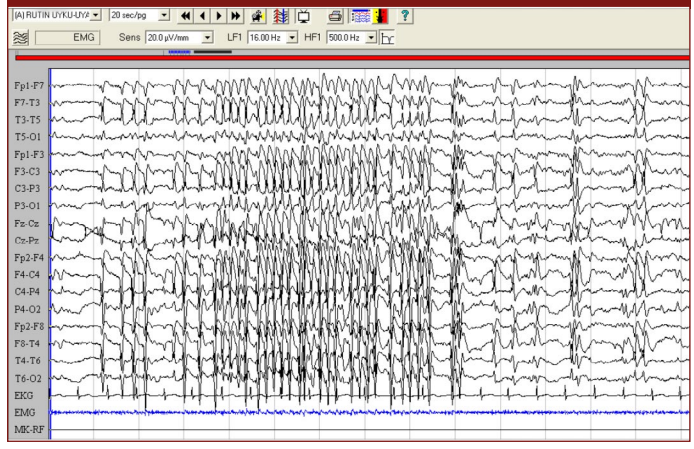
Hastanın kullanmakta olduğu son ilaç olan VPA 19 yaşında (Mart 2022) sıfırlanıyor. EM lise son sınıf öğrencisi. Son 1 yıldır hastanın akademik açıdan motivasyonu ve başarısı yükseliyor, depresyonu hafiflemiş durumda.

Dört no'lu olgumuzu (EM E, 2022'de19 y) örnek olarak almamızın nedenlerini a: EEG'de ESES'in 17 yaşına kadar sürmüş olduğu ender bir durum, b) ESES'e özgü olduğu bilinen diken-dalga frekansından (1.5-3 Hz) daha hızlı (6Hz) bir ESES-EEG görüntüsü* (lezyonu çevreleyen dokunun dolaylı etkisi (?) ve, c) çok uzun yıllar süren lezyonel epilepsi-ESES ve ilişkili oldukları düşünülen psikolojik ve kognitif etkilenmelere rağmen hastanın akademik

Resim 5b. 12 yaş. EEG'de 10 saniyelik örnekte, ünipoler bağlantıda bilateral, hemisferin ön bölgelerinde oldukça simetrik, orta ve arkalarda, sağda sentro-parieto-oksipital bölgelerde (C4-T4-P4) fokal yavaşlama temelinde sürekli diken-dalga alfa aktivitesi (solda minimal).



Resim 5c. EM 12 yaş, 20 saniyelik bir örnekte sağ hemisferde daha yüksek voltajlı, uzun ya da kısa süreli 6 HZ diken-dalga boşalımları. Hastalığın aktif dönemi.



ve toplumsal yaşamına geri dönebilmiş olması olarak özetleyebiliriz. Ayrıca, bu konu sadece bir lezyonel ESES olgusu olarak değil, genelde neden-sonuç ilişkilerinin zayıf olduğu bilinen, ancak buradaki gibi, büyük olasılıkla bu ilişkinin var olduğu, AK ile ilişkili bir epilepsi olgusu olarak da ilginçtir. Bilindiği gibi, intrakraniyal AK'ler içlerinde beyin-omurilik suyu barındıran selim gelişimsel boşluklar olup, sıklıkla diğer nedenlerle yapılan KMR görüntülemede tesadüfen görülürler. Yavaş gelişen ve sıklıkla asemptomatik kalan bu yapılar semptom verdiklerinde fokal nörolojik defisitler, artmış kafa-içi basıncı ve/veya epilepsi gözlenebilir. Ancak, özellikle İJE'ler ya da idiyopatik fokal çocukluk epilepsileri gibi birçok epilepside AK'ler sadece rastlantısal bir KMR bulgusu olarak kalırlar. Epilepsiye yol açabilecek AK'den başka bir nedenin bulunmadığı durumlarda cerrahi gereksiniminde detaylı bir preoperatif değerlendirmeyle neden-sonuç ilişkisinin saptanması gerekir. Yetişkin ve kompresyona uğramış beyin korteksinden kaynaklanabileceğini düşündürmektedir. Kiste komşu beyin dokusunda ayrıca epileptojenik yapıda parenkimal lezyonlar bulunabileceği de ileri

sürülmekle birlikte, konunun histolojik olarak desteklenmesinin gereğine işaret edilmektedir. 5 AK'lerin klinik belirtileri arasında kognisyon ve yürütücü işlevler üzerinde olumsuz etkileri de bildirilmekte, çalışmalar kistin cerrahi dekompresyonu sonrası kognitif bozukluğun giderildiğini göstermektedir. Ayrıca AK'lerin çeşitli düzeylerde depresyon ve anksiyete gibi ruhsal durum bozuklukları, psikiyatrik belirtiler, şizofreni benzeri tablolarla ilişkili oldukları bilinmektedir6. Operasyon sonrası gelişen olumlu değişiklikler başta anksiyete ve depresyon olmak üzere çeşitli tabloların AK ile neden-sonuç ilişkileri olduğunu desteklemektedir çocuk yaş gruplarında dikkatli ön çalışmaları izleyen preoperatif interiktal ve iktal video-EEG ve intraoperatif elektrokortigografi verileri temelinde AK'yle bağlantılı bulunan tedaviye dirençli epilepsilerde kistin eksizyonu başarılı sonuç vermektedir (yetişkinde % 87,5, çocukta %77,7 iyi nöbet kontrolü). Araknoid kistle ilişkili epilepsinin altında yatan epileptogenetik mekanizmalar çok iyi bilinmemektedir. Kisti çevreleyen beyin yapılarındaki kompresyon olası bir neden olarak düşünülmüş, kist volümü epilepsisi olmayanlarda daha büyük bulunmuş, epilepsisi olanlarda ise çevre dokuda SPECT (tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi) hipoperfüzyon göstermiştir. Yani, çalışmalar epileptojenik odağın olasılıkla kistin çevresindeki kompresyona uğramış

beyin korteksinden kaynaklanabileceğini düşündürmektedir. Kiste komşu beyin dokusunda ayrıca epileptojenik yapıda parenkimal lezyonlar bulunabileceği de ileri sürülmekle birlikte, konunun histolojik olarak desteklenmesinin gereğine işaret edilmektedir.5 Örnek hastamızdaki (EM) psikolojik tablo ne oranda AK, ne oranda ESES, ne oranda bir genetik predispozisyonla ilişkilendirilebilir, bilemeyiz. Ancak, ESES'in çözülmesiyle koşut giden bir psikolojik iyileşme, en azından ESES'in, tek etmen olmasa bile, tabloda doğrudan ya da dolaylı (hastalığın bitmekte olduğu bilgisinin yarattığı iyilik duygusu?) etkili olduğunu göstermektedir.

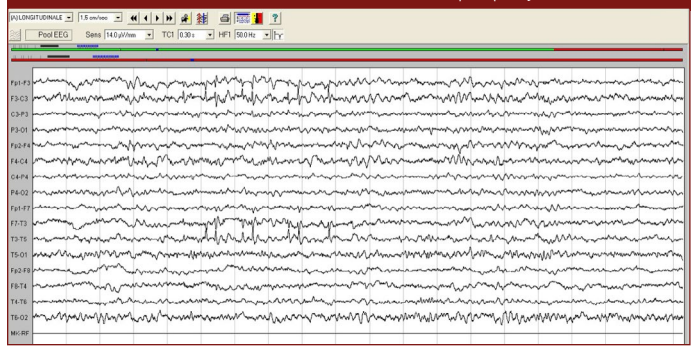
*İlgili literatürde 6Hz frekanslı ESES örneğine rastlanmamıştır.

Olgu 5: Normal bir çocukta NREM EEG'sinde sentro-temporal dikenler. MÖ, kız; başvuru yaşı 6; şimdiki yaşı 14. Başvuru nedeni: Üç yaş öncesi sık düşme nedeniyle götürüldüğü merkezde konmuş olan 'epilepsi' tanısını sorgulama.

Bilgi anne ve babadan alınmıştır: Doğum öyküsünde, neonatal ikter nedeniyle bebek 15 gün yoğun bakım biriminde (YBB) kalıyor ve fototerapi alıyor. (Kan bilirubin düzeylerine ilişkin bilgi yok). Yoğun bakım hemşiresi anneye bebeğin 'sıçramaları' olduğunu söylüyor. YBB'deki tedavi sonlandığında bebeğin iyileştiği bildiriliyor. Hasta üç yaş civarında koşarken ve yürürken yaşıtlarına göre daha çok düştüğü için çocuk nörolojisine götürülüyor. Muayene sonrası EEG ve KMR yapılıyor. KMR normal bulunuyor; EEG'de epileptiform aktivite saptanıyor (Uykuda Fp1 odaklı seyrek diken-dalga aktivitesi) ve VPA tedavisi başlanıyor. Tedavi sırasında düşmelerin sıklığında bir değişiklik olmadığı için hasta ortopediye götürülüyor. Ortopedik değerlendirmede düşmelerin çocuğun kaslarının 'esnek' olmasına bağlı olabileceği ifade ediliyor. Düşmeler aylar içinde seyrekleşerek bir yıl içinde bitiyor. Aile epilepsi tanısı açısından çocuğu başka bir uzmana götürüyor. EEG bulgularında önemli bir değişiklik görülmemesi nedeniyle tedaviye LEV ekleniyor; VPA azaltılarak 6 ayda kesiliyor.

Ailede iki bireyde epilepsi tanısı mevcut. Bunlar annenin dayı torunları olup, erkek torunda 3-5 yaşları arasında nöbetler gözlemlenmiş, tedavi 13 yaşında sonlandırılmış, kız torunda 11 yaşında başlamış, sonrasına ilişkin yeterli bilgi mevcut değil. Hastayı ilk gördüğümüzde LEV kullanmaktaydı. Gelişimsel ve nörolojik olarak yaşına göre normal bir çocuktu. İkinci EEG'sine ait bulgular Resim 6'da görülmektedir.

Resim 6. MÖ, 7 yaş K; EEG: NREM'de: F3 veT3 'de oldukça senkron diken-dalga aktivitesi. Temel aktivite uyanıklık ve uykuda normal; NREM'in fazik elemanları normal. Klinikte epilepsi yok.



Klinik olarak epilepsi varlığını düşündüren bir öykü olmaması, EEG'lerdeki bulguların epilepsi tanısını destekleyebilmekle birlikte, genetik bir EEG özelliği olarak kalabileceği düşüncesiyle tedavi yavaş bir şekilde azaltılmaya başlandı. Ailede var olan epilepsi öyküsü tedaviyi sürdürmek için yeterli bir neden olarak görülmedi. Aile bilgilendirildi. LEV 6 ay içinde kesildi. İzlem: Hasta daha sonra kontrole çağrılmadı. Dokuz ve 11 yaşlarında yapılan iki uyku + uyanıklık EEG'leri normaldi. Halen 14 yaşında, 9. sınıfta, başarılı bir öğrenci. Yılda bir kez telefonla bilgi alınmakta.

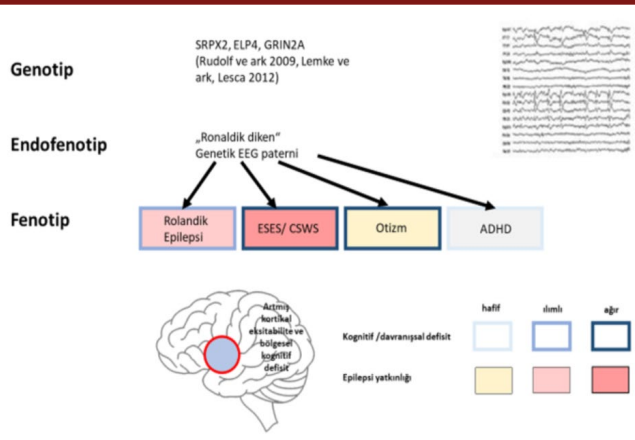
Bu olguda görüldüğü gibi BRE'dekine benzer şekilde EEG'deki sentro-temporal diken-dalga aktivitesi, klinikte gelişim geriliği, hiperaktivite veya otizm spektrumuna giren çocuklarda da görülmekte, daha da ender olmakla birlikte, aynı yaş gruplarındaki normallerde de rastlanabilmektedir. Otozomal dominant olduğu da düşünülen bu EEG özelliğine sahip çocuklarda epilepsi tanısı için anamnezin yeri özellikle önemlidir. EEG'de sentro-temporal yerleşimli diken-dalga boşalımlarının genetik özellikleri yoğun güncel çalışmaların ilgi odağıdır.

İdyopatik fokal çocukluk epilepsileri (İFÇE); ESES ve perisilviyen ağ (network) (PN)

Önce de belirtildiği gibi, Panayiotopoulos ve ark. 15 yaş altı çocuklardaki prevalansı oldukça yüksek olan tüm idiyopatik fokal, selim çocukluk epilepsilerini (iyi bilinenler ve yeni varyantlar dahil) 'yaşla ilişkili ve yaşla sınırlı olan, olasılıkla genetik determinasyona sahip, çocukluğu selim, nöbet yatkınlığı sendromu olarak yorumlamayı önermişlerdir (Gastaut tipi-oksipital dikenli çocukluk epilepsisi bu kapsamın dışında tutulmaktadır). 7 Olguların önemli bir kısmı için geçerli olabilecek bu yaklaşımın dışında kalan bir grup hastada ise benzer özelliklerle başlayan klinik tablo giderek bilişsel ve davranışsal belirtilerin sıkça gözlendiği bir ensefalopatiye dönüşebilmektedir. Bu zamanla ilişkili olumsuz gelişim, başlıcaları atipik ABPE, Landau-Kleffner sendromu (işitsel verbal agnozi) ve CSWS sendromu gibi tablolara yol açmakta ve hastaların yaklaşık %50'sinde kalıcı kognitif bulgularla ilişkili görünmektedir.

Zaman içinde gelişerek bir ensefalopatiye dönüşme potansiyeline sahip olan bu tablonun en küçük birimi olan EEG bulgusu sentro-temporal yerleşimli diken-dalgadır. Bu diken dalganın yaşla birlikte çoğalması, kendi hemisferine ve büyük çoğunlukla karşı hemisfere yayılarak NREM uykusunun önemli bir kısmını kapsaması durumunda EEG'de ESES, bu tür EEG özelliklerine sahip epilepsilere 'ESES spektrumu bozuklukları' demekteyiz. ESES spektrumu bozuklukları kapsamında ele alınan epilepsiler PN kavramı içinde yerlerini bulmuşlardır (Resim 7). Bu grup epilepsilerdeki beyin haritalama çalışmaları interiktal deşarjlara ait karakteristik dipolün Silvius fissürü ile örtüştüğünü göstermiştir. Bir başka deyişle, bir yanda kalitatif farklılıklara sahip BRE ve PS gibi selim tablolarla başlayan bu PN epilepsileri ciddiyetleri temeline dayanan bir kantitatif devamlılık da gösterebilirler. ESES ve LKS idiyopatik fokal çocukluk epilepsilerinin gelişimi içinde kalıcı kognitif defisitler bırakabilen bir ortak yol olarak düşünülebilir. ESES/LKS'nin PN epilepsileri spektrumu içinde yer almalarını destekleyen özellikler özetlendiğinde İFÇE'den ESES'e dek tüm tabloların ortak morfolojik özelliğe sahip tek deşarj paterni olan sentro-temporal diken-dalganın tüm spektrum için bir eksen ve endofenotip oluşturması; ESES'de inter-iktal deşarjların NREM uykusunda aynı BRE'deki gibi, ancak, daha yoğun bir artış göstermeleri, spektrum içinde yer alan her tabloda dikenlerin yoğunluğu ve bölgesel yayılımlarının kognitif bozulmanın tipi ve derecesi ile korelasyon göstermeleri ve İFÇE ile LKS/ESES spektrumunun ortak bir yaş penceresine sahip olmaları önde gelen nedenleri oluşturur. [8]

Resim 7. Perisilviyen Epileptik Şebekea



[a]Halász P, KelemenA, Rosdy B, Rásonyi G, ClemensB, Sz- cs A. Perisylvian epileptic network revisited. Seizure. 2019;65:31-41 kaynağından yararlanılmıştır.[8]

Bu bağlamda PN epilepsileri idiyopatik, yaşa bağımlı, bölgesel, birbirleriyle ilişkili bir spektrumu oluşturmaktadır. Nöbet semiyolojileri iletişimsel işlevlerle ilişkilidir. Spektrum içinde yer alan epilepsiler yoğun inter-iktal deşarj, seyrek nöbet yatkınlığı ve uykuyla ilişkili interiktal deşarjların miktarıyla orantılı olan değişik derecelerdeki bilişsel tutuluma sahiptir. PN epilepsileri insandaki iletişim ağına ait sistem epilepsileri bağlamında ele alınmakta ve çocukluğun gelişimsel epilepsilerinin tabiatının daha iyi anlaşılmasını sağlamaktadırlar. Yukarıda adı geçenler en sık görülenler olmakla birlikte, PN epilepsilerinin farklı klinik özelliklere sahip örnekleri de vardır8 Genetik kökenleri artan bir ivmeyle araştırılmakta olan ESES'le ilgili bu epilepsilerde başta GRIN2A ve SCN2A olmak üzere çeşitli monojenik mutasyonlar saptanmakta olup, bu hastalarda altta yatan genetik defekte yönelik (tailored) tedaviler hedeflenmektedir. [4]

B: İdiyopatik jeneralize epilepsiler (İJE) spektrumu ve ilişkili olgu örnekleri

İdiyopatik jeneralize epilepsi (İJE) adı gerçekte genetik altyapısı olan bir grup epileptik bozukluğu tanımlamaktadır. İJE alt tiplerinden birine sahip hastalar bu durum ile bağlantılı başka hastalığı olmayan kişilerdir. Bu bireylerin ailelerinde epilepsi öyküsü ve bireylerde genetik tabiatta nöbet yatkınlığı saptanır. İJE'ler genelde çocukluk ve adolesans dönemleri arasında başlamakla birlikte, tanıda gecikmeler seyrek değildir. Bazı İJE'lerle ilgili genetik nedenler açıklanmaya başlamıştır. Bu tablolarda kalıtım her zaman basit monojenik özellikte değildir. ILAE tarafından sendrom olarak kabulü önerilen jeneralize epilepsiler şimdilik **Süt Çocukluğunun Selim Myoklonik Epilepsisi; Genetik (Jeneralize) Epilepsi Febril Nöbet + (GEFS+); Myoklonik Absanslı epilepsi; Myoklonik-astatik nöbetle giden Epilepsi; Çocukluk Absans Epilepsisi; Juvenil Absans Epilepsi; Juvenil Myoklonik Epilepsi ve Jeneralize Tonik-Klonik Nöbetle Giden Epilepsi'dir**.[9] Oysa, ortak dil amacı kadar, tanı-tedavi algoritmaları için zorunlu olan kategorik sınırlandırmaların, rutin uygulamada ve yakından bakıldığında, hasta özelinde kullanıma sokulması çok kolay değildir. Bazı olguların yaş ve zaman içindeki değişimleri, bazılarının sendromlar arası örtüşen özellikleri, ya da, elektroensefalografik çeşitlilikler gibi çeşitli etmenler göz ardı edilemeyecek sıklıktadır.

Aileler ve ikizlerdeki çalışmalar İJE'lerin çevresel etmenlerin katkılarının varlığı ya da yokluğu ile giden polijenik tabiattaki bir kompleks kalıtıma sahip olduklarını göstermiştir. Tek yumurta ikizlerinde nöbet konkordansı % 70, EEG değişikliklerinin konkordansı daha yüksek bulunmuştur. İJE'lerin küçük bir kısmında saptanabilen monojenik nedenler arasında GABA reseptör alt-birim genleri (GABRG2, GABRA1 gibi) ve GLUT-1'i kodlayan (SLC2A1) geni ilk tanınanlardır. Taşınılmış tablolarda aile öyküsü pozitif, de novo varyantlarda negatif bulunur. Ailede inkomplet penetrans olduğunda patolojik varyantı taşıyan sağlam bireyler mevcuttur. IJE'li hastaların yaklaşık %3'ünde saptanan mikrodelesyon ya da mikroduplikasyon gibi yineleyen kopya sayısı varyantları (copy number variants: CNV) yazarlara göre, olasılıkla, tek başlarına olmamakla birlikte, İJE'lerin etyolojisinde rol oynayan polijenik etmenler arasında yer alabilirler. Çalışmalarda İJE'li hastaların %2 kadarında saptanan bazı yineleyen mikrodelesyonlar otizm, şizofreni ve zihinsel gerilik tablolarında da daha seyrek olarak saptanmışlardır. Yazarlar bu birlikteliğin örneğin, hafif zihinsel tutulumla birlikte giden bazı İJE durumlarında olduğu gibi kopya sayısı varyantlarıyla ilgili olduğunu ileri sürmektedirler. Klasik İJE sendromlarındaki CNV'ler hastalığın nedeni değil, polijenik tabiatına katkı sağlayan etmenler olarak kabul edilmektedir.[9]

Bu bölümde alışılagelmiş tanı sınırlarını zorlayabilecek ya da zaman çizgisi üzerinde tanı değişimlerini sorgulamamıza olanak sağlayacak bazı örnekler sunulacaktır.

EÇAE

Çocukluk absans epilepsisinin başlangıç yaşı 4-8 arası kabul edilmektedir. Oysa, seyrek de olsa, absans nöbetlerinin diğer bakım-

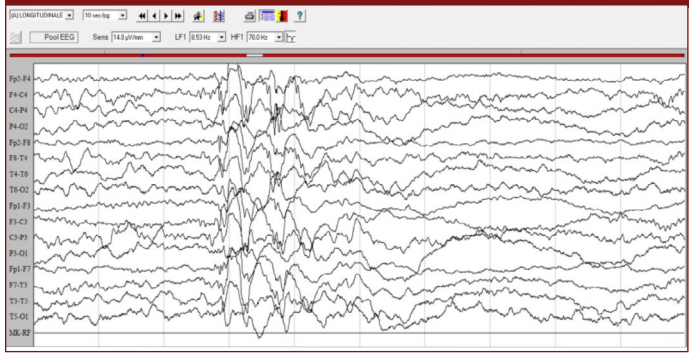
dan sağlıklı bebeklerde 3 yaş altında başladıklarını görebilmekteyiz (Erken başlangıçlı çocukluk absans epilepsisi: EÇAE)). ILAE henüz bu tabloyu İJE spektrumu içinde ayrı bir sendrom olarak kabul etmemiş olup, erken yaşta başlayan absanslar, eklenen myokloniler ve JTK nöbetlerle şekillenen bir İJE varyantı olarak yorumlamaktadır. EÇAE'de absans nöbetleri erken başlangıçlı oldukları gibi klinik olarak ÇAE'dekilerden oldukça farklı görünürler. Bunlar daha hafif ve daha seyrek gözlenen dalmalardır. İktal EEG değişiklikleri oldukça düzensiz 3-4 Hz diken, mültipl-diken boşalımları şeklindedir. Bitişleri ani olmayan, sıklıkla kısaca süren bu boşalımlar yavaş diken-dalga kompleksleriyle izlenerek sönerler. Bu tablolarda JTK nöbetler hastaların önemli bir kısmında bildirilmekte, hatta, sıklıklıkla tablonun ilk belirtisi olarak da görüldükleri ileri sürülmektedir. Erkek çocuklarda kızlara oranla daha sık olduğu bildirilen çocukluğun erken başlangıçlı absans epilepsilerinde myoklonik nöbetler de gözlenebilmekte, hatta myoklonik astatik nöbetlerin de eklendiği, gidişi göreceli olarak ağır olan durumlara da değinilmektedir. Uzun dönem gidişinin ÇAE'ye oranla daha ağır olabileceği bildirilen bu tabloda ailede İJE'li bireyler ve anneler başta olmak üzere, nöbetsiz olmakla birlikte, EEG'lerde jeneralize diken-dalgaları olan bireyler bildirilmektedir. 10 Erken başlangıçlı çocukluk absans epilepsili hastaların yaklaşık %10'unda, SLC2A1 geni mutasyonlarına bağlı olduğu bildirilen glükoz taşıyıcısı [1] (GLUT-1) eksikliği bulunduğu bildirilmiştir. Bu hastaların bir kısmında nöbet kontrolü kolay olmamakta, bazılarında ataksi, paroksizmal diskinezi, psikiyatrik komorbiditeler ve mikrosefali bildirilmektedir. Ancak, çok ender gözlenen bir durum olan, bir yaş öncesinde başlayan EÇAE'li bir grup olguda ise genotipik ve fenotipik özelliklerin İJE spektrumu içinde yer alan ve prognostik açıdan diğer absans epilepsilerinden farklı olmadıkları gösterilmiştir. 11 EÇAE yayınlarda 'erken başlangıçlı saf absans epilepsisi (Early-onset pure absence epilepsy: EOAE)' adıyla da geçmektedir.

Burada sunulan 2 hastada EÇAE tanımına uygun şekilde 1) 4 yaş öncesi başlangıç (1 ve 2 yaşlarında), 2) normal nörolojik muayene ve gelişim; 3) kısa süreli ve sık gelen absanslar, -birkaç saniye süren ve günde birkaç kez gelen- 4) EEG'de normal uyku ve uyanıklık aktivitesi temelinde 3 Hz diken-yavaş dalgalar mevcuttur.

Olgu 6a: EÇAE D.A. Başvuru yaşı: 11 aylık, şimdiki yaşı 15, izlem süresi: 14 yıl

Hastanın getiriliş nedeni bir ay önce başlayan dalmalardı. Günde 4-5 kez gelmekte olan ataklar, birkaç saniye süreyle bakışlarda donuklaşma, göz kürelerinde hafifçe yukarıya dönme, uyarılara yanıt vermeme şeklindeydi. Bebeğin doğum öyküsü ve gelişimi yaşına göre normal olmakla birlikte, kalça çıkığı nedeniyle açık cerrahi sonrası 2 aydır bacakları alçıdaydı. Ameliyat sonrası uykuya dalma sorunları, gece içinde 10-15 kez uyanmalar, huzursuzluk yakınmaları mevcuttu. EEG'de temel aktivite ve uykunun fazik elemanları normaldi. Hemisferlerin ön bölgelerinde belirgin, komşu bölgelere yayılabilen kısa süreli, tam forme olmamış, simetrik, asimetrik, taraf seçmeyen, diken-dalga aktivitesi saptandı (Resim 8a) KMR: Normal sınırlar içinde bulundu; DMH testleri normaldi. Aile öyküsü: Annenin yetişkin teyze kızında çocuklukta başlayan kasılma-çırpınmalı şuur kaybı nöbetleri olup İJE tanısı ile halen ilaç kullanmaktaydı. Hastanın teyze oğlunda başlangıç yaşının bilinmediği, ancak yıllardır var olan dalma nöbetleri ve 16 yaşındayken gözlenen tek olası JTK nöbet bildirildi. Ön tanı: EÇAE düşünüldü. Tedavi olarak VPA başlandı. Bir – 2 haftada dalmalar azalarak kayboldu. Daha sonra 3 yıl süreyle yılda bir takip sürdü. Uyku + uyanıklık EEG'leri (1/ yıl sıklıkta) normaldi. Sonrasında aile aramadı. Yaşadıkları kentteki hekim tarafından çocuğun nöbetsiz ve gelişiminin normal olması nedeniyle hastalığın bitmiş olduğu düşünülerek 7 yaşında ilacın azaltılarak kesildiği bildirildi. İlaç kesim sonrası hastanın 6 yıl boyunca nöbetsiz olduğu olduğu öğrenildi. Dalmaların nüks etmesi nedeniyle yeniden getirildiğinde hasta 13 yaşındaydı; gelişimi, sosyal ve akademik yetileri normaldi. Dalmalar birkaç haftadır gün içinde sıkça gelmekte, bazen kendisi olay geçtikten sonra bunu farketmekteydi. EEG kontrolünde (Resim 8b) sakin uyanıklıkta, hiperventilasyon sırasında, uykuya dalarken ve yüzeyel NREM 'de bilateral simetrik ve senkron yüksek amplitüdlü, süreleri 6 saniyeye uzayabilen diken-dalga, mültipl diken-dalga boşalımları saptandı. IPS duyarlılığı saptanmadı. Hastaya sorulduğunda myokloni bilgisi alınmadı, kas kanalında anlamlı fazik aktivite gözlenmedi. Geldiğinde hasta VPA kullanmaktaydı, ancak, dalma nöbetleri ve eşlik eden EEG değişiklikleri aktifti. Tedaviye ETX eklendi. Klinik olarak bir daha dalma izlenmedi. Ancak, son kontrolde (Şubat 2022) EEG bulguları yukarıda tanımlandığı şekliyle sürmekteydi. Özet: On aylıkken dikkati çeken dalmalarla başlayan, tek ilaca mükemmel yanıt veren, uzun süreli remisyona girdikten sonra puberte döneminde nükseden absans epilepsisi. ILAE'ye göre sendromik tanı: ÇAE. Özellikleri çok erken başlangıç (EÇAE) ve nüksle seyretmesi. Sonraki yıllarda bir başka İJE formuna dönüşebilir, bu tabloda kalabilir. Aile öyküsü İJE lehine.

Resim 8a. DA: 11 aylık erkek bebek; EÇAE, NREM'de 1,5 sn süreli prematür bilateral, yaygın diken-dalga boşalımı.



Resim 8b. DA, aynı hasta, 13 yaşında: NREM'de bilateral, yaygın, ön bölgelerde daha yüksek voltajlı, < 5 saniye süreli, oldukça senkron ve simetrik, düzenli 3 Hz diken-dalga boşalımları.



Olgu 6 b: EÇAE LK; K, Başvuru yaşı: 2 yaş 7 ay. Şimdiki yaşı: 26; izleme süresi: < 24 yıl

Doğum, motor ve zihinsel gelişim normal olan LK'da 2 yaşından itibaren dikkati çekmeye başlayan, günde 15-20 kez gözlemlenen, uzunca süreli (10-15 saniye) dalmalar bildirildi. Nörolojik ve gelişimsel değerlendirme yaşına göre normal olan çocuğun DMH açısından biyokimyasal tetkikleri ve KMR'si de normaldi. EEG'de (2 yaş 3ay) uykuya dalarken ve NREM'de kısa süreli (2-3 diken-dalga kompleksinden oluşan) bilateral fronto-sentral bölgelerde belirgin, yaygın, senkron ve simetrik boşalımlar saptandı. ETX ile dalmalar sonlandı. Yıllık kontrol EEG'leri normaldi. Sendromik Tanı: EÇAE. Hasta dört yaşında bir ay süren ve yüksek ateşle seyreden pnömoni, izleyen birkaç ay sonra viral hepatit geçirdiği dönemde dalmaların yinelemeye başladığı bildirildi. Kontrol EEG'sinde paroksizmal diken-dalga boşalımlarında nüks saptandı. Bu sefer paroksizmal boşalımlar her iki hemisfer bölgelerinde yaygın, senkron ve simetrikti. Tedaviye VPA eklendi. Minimal terapötik dozda VPA ve ETX ile hasta nöbetsiz durumda izlenmeye başlandı. Yılda bir sıklıkta uyku + uyanıklık EEG'leri ve nörolojik değerlendirme sürdürülmekteydi. İki yıl nöbetsizlik sonrası 6 yaşında önce ETX, sonraki yıl VPA azaltılarak (8 ay içinde) tedavi sonlandırıldı. İlaç kesimi sonrası 3 yıl boyunca, 1/yıl uyku+ uyanıklık EEG'si ile takip sürdürüldü. EEG'ler normaldi. Nöbet bitiminden 14 yıl, ilaç kesiminden 10 yıl sonra (17 yaş) bir gece uykuda olası bir JTK nöbet (görgü tanığı var, kendisi anımsamıyor) bildirildi. Üç ay sonra bir gece aynı arkadaşını 3 kez arayarak sohbet ettiği bilgisi alındı. Arkadaşına göre konuşması normaldi, ancak kendisi olayı anımsamıyordu (fantom absans statusu? post-iktal konfüzyon?). Bir yıl sonra uykusuz + TV izleyerek geçirdiği bir gece yatmadan önce olası bir JTK nöbet (düşünce çenesi yarılmış), ayrıca, yaklaşık bir yıldır sıklıkla uykusuz gecelerin sabahında ellerde ve bedende titremeler (myoklonik sıçramalar?) bildirildi. EEG'de (17 yaş) uykuda ve özellikle uyanmayı izleyen bilateral yayılımlı, senkron ve oldukça simetrik 3 Hz, kısa ya da uzunca süreli, sık yineleyen diken-dalga, mültipl diken-dalga boşalımları saptandı. Bazen kas kanalında EEG bulgularına eşlik eden fazik boşalımlar gözlendi. Bu dönemde sendromik tanı: Juvenil Myoklonik Epilepsi olarak belirlendi. Şimdiki durum: Halen hasta 30 yaşında. *Onyedi yaşından beri LTG kullanmakta. Tedaviye uyumu zayıf. Uykusuz kalma ve doz atlamalar sık. Myokloniler seyrekleşmekle birlikte, özellikle uykusuz dönemlerde yinelemekteler. JTK nöbet yok. Fotoğraf sanatçısı. Yurt dışında yaşıyor. Hasta halen obsesif kompulsif bozukluk tanısıyla psikiyatrik destek de almakta. Kuzeni MU, E: 38 y. Eski hastamız, halen bilgi gelmekte. Dokuz ve 12 yaşlarında sabah uykudan uyandıran sol yüz yarısında çekilmeler ve birinde sol kolda kasılmayı izleyen birkaç dakikalık parezi. EEG: Uykuda sıklaşan C4-T4 diken-dalga. Onüç yaşından sonraki EEG'leri normal; sonrasında nöbet yok. Gelişim normal, yüksek eğitimli. (Tanı, BRE: Aynı ailede İJE-BRE birlikteliği). Tanı; **EÇAE gibi başlayıp JME (juvenil miyoklonik epilepsi)'ye giden jeneralize epilepsi.**

*Olgu 6b'de LTG başlanırken myoklonik nöbetleri arttırma olasılığı göz önünde bulunduruldu. Ancak ilacın bu tür yan etkisine rastlanmadı.

Olgu 7: Ender görülen bir myoklonik epilepsi sendromu: Süt Çocukluğunun Selim Myoklonik Epilepsisi (BMEI: Benign Myoclonic Epilepsy of Infancy) YM: Kız; DT: Başvuru yaşı: 18 ay; izlem süresi 25 yıl)

İlk kez birinci yaş günü pastası mumlarını üflemek üzereyken video- kaydına alınmış olan bir ürperme nedeniyle getirilen bebeğin video görüntüsü 'startle: irkilme' düşündürmüştü. Bu irkilme/ürpermeler birkaç aydır sadece heyecanlandığında, tuvaleti geldiğinde gözleniyor; uykuya daldığı ilk saatlerde daha sık olan benzer ataklar bildiriliyordu (fizyolojik 'sleep starts: uyku myoklonileri'?). Sağlık ve gelişim öyküsü normal olan bebekte farklı iki merkezde yapılan uyku video-EEG verileri, kan biyokimyası ve kraniyal MR normal bulunmuştu. Dayı ortaokulda zaman zaman yineleyen irkilmeler nedeniyle yapılan EEG sonrası bir dış merkezde 'myoklonik epilepsi' tanısı almıştı. Dayının iki yıllık ilaç kullanımı sonrası 30 yıldır şikayetinin olmadığı, akademik performansının yüksek olduğu bildirildi. Diğer bir dayının oğlu ortaokulda başlayan ve lisede devam eden, EEG bulgularının da var olduğu 'myokloniler' nedeniyle ilaçsız izlenmişti, sonrasında nöbetsiz olduğu bilgisi vardı. Tarafımızdan epilepsi düşünülmeyen ve ilaçsız izlenmesi uygun görülen bebeğin annesi kendi arzusuyla birkaç farklı hekime devam etmekte ve sık aralarla hastaya uykuda video-EEG tetkikleri yaptırmakta, ancak hep normal sonuçlar almaktaydı. Hasta 6 yaşına geldiğinde ilkokula başladığı günün sabahı evden çok heyecanlı bir şekilde çıkarken şiddetli bir irkilme ile elindeki çantayı düşürdüğü bildirildi. İki gün sonraki EEG'sinde birkaç kez uykuya dalarken, birkaç kez de NREM'de normal temel aktivite üzerinde, bazıları dikenli-K kompleks formunda, bilateral, kısmen düzensiz mültipl diken-dalga boşalımları gözlendi. Ayrıca F3'elektrodu pozisyonunda faz karşılaşması yapan kısa süreli, düşük amplitüdlü diken odakları da mevcuttu. (EEG: Resim 9) Tablo erken başlayan ve olasılıkla selim gidişli bir myoklonik epilepsi olarak düşünüldü. İzleyen yıllarda hasta düşük doz VPA almakta, yılda bir yinelenen tüm uyku-uyanıklık EEG'leri normal bulunmaktaydı. Son myoklonik nöbet 17, ilaç kesimi 19 yaşında tamamlandı. Hasta halen 27 yaşında, şikayetsiz; yüksek eğitimli, aktif çalışma hayatı var.

Tartışma ve özet: Mevcut tablo bir ailede en az 2 (bir dayıdaki bilgi kesin değil), olasılıkla 3 bireyde sınırlı süre devam eden, tek tip nöbetle seyreden ve kendiliğinden sonuçlanabildiği düşünülen jeneralize myoklonik epilepsi olarak isimlendirilebilir. 'Süt çocukluğu myoklonik epilepsisi' sendrom tanısı mevcut hasta için uygun olmakla birlikte, dayılarda semiyolojik ve/veya EEG temelinde tanı yaklaşımı eksiktir. O bireylerde de myoklonilerin erken yaşlarda başlamış, ama, önceleri gözden kaçmış olmaları mümkündür. Ya da ailedeki kendini sınırlayan jeneralize myoklonik epilepsi çerçevesi içinde ergenlikte başlayan bir varyant da söz konusu olabilir. Bu ailede genetik araştırma yapılamamıştır. Bu durumun olası nedeni myoklonileri olan aile bireylerinin klinik tabloyu önceki yıllarda atlatmış görünen, eğitimli bağımsız bireyler olmalarıydı. Bu olgunun önemi bize idiyopatik jeneralize myoklonik epilepsilerin de diğer genetik jeneralize epilepsiler gibi olasılıkla yaşla ilişkili ve fenotipik değişkenlikleri zengin olan bir genetik spektruma sahip olabildiklerini düşündürmesidir. Genelde bebeklikte sıkça rastlanan, irkilme 'startle', ürperme 'shuddering', fizyolojik myoklonus gibi bazı epileptik olmayan ataklar epileptik myoklonusla karıştırılırlar. Bu olgu (olasılıkla) tersi bir duruma örnektir. Biz dahil, annenin ısrarla başvurduğu merkezlerin tümü olayı erken evrede non-epileptik olarak tanımlamıştı.

OLGU 8: Bir olgu nedeniyle, ateşe eşlik eden durumlar arasında ayırıcı tanıda yeri olan ve az bilinen, biri selim **(febril myoklonus)** diğeri ciddi **(FIRES: Febrile infection-related epilepsy syndrome;** Ateşli enfeksiyonla ilişkili epilepsi sendromu;) iki klinik tabloyu anımsamak için: YE, E: Başvuru yaşı 12 ay; izlem süresi 2 yıl

Resim 9. MY 7 yaş kız; NREM'de kısa süreli bilateral, yaygın diken-dalga boşalımı ve 3 saniye sonra gözlenen F3'de diken (çerçeve içinde). *Örnek çok eski olduğundan görüntü kalitesi iyi değildir. Sonraki EEG'lerde diken-dalga boşalımları formedir.



Sezaryen seksiyo ile miadında doğan bebek perinatal infeksiyon nedeniyle 1 hafta yoğun bakım biriminde tedavi görüyor. Sonrasında normal gelişmekte olan hastada 10 aylıkken yüksek ateşli bir ÜSYE sırasında jeneralize myoklonik nöbetler gözleniyor. Nöbetler 1-10 dk arası sürmekte ve repetitif olup, uyku-uyanıklık farketmeksizin saatte ortalama 2-3 atak halinde geliyor. Bazen asimetrik ya da ünilateral olabilmekteler. On gün içinde infeksiyonun baskılanması + PB ile nöbetler duruyor. Sonrasında hasta PB almaktayken, ateşin 37∞C ve üzeri olduğu günlerde öncekilere benzer myoklonik kasılmalar kısa sürelerle ortaya çıkıyor. Hasta 20 aylıkken bir ateşli dönemde myoklonik status ve izleyen JTK ile 2. kez YBÜ'de tedavi görüyor. Başvuru sırasında ateş 38∞C; hasta 2X30mg / gün PB kullanmakta. Tedaviye LEV ve B6 ekleniyor. Son kontrolde (3 yaş) hasta nöbetsiz; ancak ateşi de hiç yükselmemiş ve PB+LEV kullanmakta. Nörolojik muayene ve gelişim normal. Özet olarak, bu hastanın öyküsü 10 aylıkken başlayan, non-spesifik infeksiyonlar sırasında gözlenen, sadece ateşli günler, ve tek kez izleyen 1-2 gün içinde de yineleyen, günde birkaç kez olabilen jeneralize simetrik, asimetrik ya da ünilateral myoklonik nöbetlerle şekillenmektedir. *[Hastanın ev videosu, birkaç dakika süreyle, düzensiz aralarla gelen jeneralize myoklonik sıçramaları göstermekteydi.]* Hastanın yaşına göre gelişiminin normal olması, hastanelerde yattığı dönemlerde yapılan metabolik, görüntüleme ve interiktal EEG'lerinde patolojik bir bulgu saptanmaması (iktal EEG'si yapılamadı) tablonun **'febril myoklonus'** olabileceğini düşündürdü. Bu tanının sağlaması ancak yıllar içinde yapılabileceğinden, sunumumuzun asıl amacı febril myoklonus, ve aşağıda değinilecek olan, onun kadar ender rastlanan FIRES'in, hem febril nöbetler, hem de myoklonus nedenleri arasındaki ayırıcı tanıda yer alabileceklerini anımsatmaktır.

İlgili yayınlarda myoklonus bir kas ya da kas grubunun anlık, istemsiz ve düzensiz kasılması olarak tanımlanmakta ve fizyolojik, esansiyel, epileptik ya da altta yatan nörolojik hastalığa bağlı olarak semptomatik olarak bildirilmektedir. Fizyolojik myoklonus normal çocuklarda, uykuya dalma sırasındaki gibi, belli durumlarla ilişkili olarak gözlenir. Esansiyel myoklonus sıklıkla onlu ya da yirmili yaşlarda başlar ve ilerleyici özellik göstermez. Bu tür myoklonus sıklıkla otozomal dominan geçiş göstermekle birlikte, sporadik de olabilir. Ancak, acil polikliniklere myoklonus nedeniyle getirilen çocukların çoğunda epilepsi mevcuttur. Bu durumların başlıcaları myoklonusla birlikte nöbetler ve ilerleyici nörolojik yıkımın eşlik ettiği ilerleyici myoklonik epilepsiler (Lafora hastalığı, nöronal seroid lipofuskinozis, Unverricht-Lundborg hastalığı, yırtık kırmızı lifli myoklonik epilepsi, ya da bir lisozomal depo hastalığı olan sialidozis) dir. Myoklonus nöro-dejeneratif hastalıklara da eşlik edebilir, ancak olası nedenler arasında ilaç etkileri mutlaka araştırılmalıdır. LTG ve gabapentinin myoklonusa yol açabilen nöbet önleyici ilaçlardan oldukları bilinmektedir. Süt çocuğunun selim myoklonusu infantil spazmları andırmakla birlikte, normal EEG bulguları ve klinik olarak ilerleme göstermemesiyle tanınır. Puberte veya adolesansda başlayan sabah myoklonilerinde juvenil myoklonik epilepsi güçlü bir olasılıktır. Dravet sendromlu çocuklarda yüksek ateşe eşlik eden myoklonus hastalığın temel belirtilerindendir. Dravet sendromunda myoklonus nedeninden bağımsız olarak yüksek ya da ılımlı yüksek ateşe eşlik etmektedir. Çocuklukta yüksek ateşe eşlik edebilen diğer durumlar arasında başta en sık görülen ateşli nöbetler olmak üzere, febril halüsinasyonlar, febril delirium, febril distoni bidirilmektedir. Ancak, bu hastadaki durumun benzediği bir tablo altı ay-6 yaş arası çocuklarda ve sıklıkla ateşli bir hastalığın ilk 24 saati içinde görülen ve ateşin düşmesine koşut biçimde kendiliğinden sonlanabilen 'febril myoklonus' olarak bilinmektedir. Genelde EEG, lomber ponksiyon ya da diğer araştırmaların normal sonuç verdiği febril myoklonusun sıklığının olasılıkla bilinenden yüksek olduğu, ancak, ayırıcı tanı güçlükleri nedeniyle tabloya yeterince aşina olunmadığı düşünülmektedir. [12] Febril myoklonusun ayırıcı tanısında yukarıda bazılarına değinilmiş olan durumların dışında irkilme (startle), BMEI ve FIRES de yer almaktadır.

Tanınması göreceli yeni olan FIRES öncesinde sağlıklı, 3-15 yaş arası çocuklarda görülebilen, tedavi olanakları çok sınırlı olan katastrofik kabul edilen bir sendromdur. Çocuklarda nonspesifik bir ateşli tabloyu izleyerek başlayan uzun süreli ve ilaçlara dirençli bir epilepsi statusu şeklinde ortaya çıkar. FİRES'in etyolojisi bilinmemekte, klinik olarak iki fazlı olduğu gözlenmektedir. 1.klinik faz 1-12 hafta sürebilen akut nöbet dönemidir. Bu dönemi izleyen 2. faz kronik dönemdir. Kronik dönem 2-4 haftada bir yineleyen, kümeler halinde, ilaçlara refrakter, multifokal, bağımsız nöbetlerle şekillenir. FIRES'te nöbetlerin kontrol altına alınmalarının çok zor olduğu bilinmekte, status tabloları ancak ilaçlar aracılığıyla oluşturulan ve EEG'de baskılanma-boşalım gösteren koma tedavileri ile geçici olarak baskılanabilmektedir. Ketojenik diyetten yararlanımın da kısıtlı olduğu bildirilen bu tabloda uzun dönem gidişin genelde iyi olmadığı, akut dönemin süresiyle ilişkili bulunduğu bildirilmekte, ölüm oranı yaklaşık % 30, yaşayanlarda zihinsel tutulum oranı çok yüksek olarak ifade edilmektedir. İmunomodulatuar tedavinin umut olabileceğini düşündüren izole olgular bildirilmiştir. [13, 14]

Olgu 9: UA; Tonik-Klonik nöbetle giden Jeneralize Epilepsili olguda uzun süreli izlem (GM on Awakening, **GMA**). Epilepsi başlangıç yaşı 13, merkezimize başvuru yaşı 18; şimdiki yaşı 40.

Hastalığın başlangıcı 13 yaşında, uyanmayı izleyen ilk yarım saat içinde görülen bir JTK nöbet (nöbet 2 dk, post-iktal dönem de kısa). Tedaviye CBZ ile başlanmış. İlacın düzenli kullanılmasına rağmen nöbetler 5 yılda 6 kez yinelemiş. Gelişimi ve nörolojik muayene normal olan UA başarılı bir öğrenciymiş. Ailede kardeşinde 1-2 yaşlarında iki ateşli havale; bir amca oğlunda 10 yaşına kadar tekrarlayan ateşli havale; bir diğer amca oğlunda yeni bir ateşli havale (2.5 yaş) var. Hala kızında epilepsi (?) öyküsü var.

Başvuru sonrası ilk EEG 18 yaşında (öncekiler normal rapor edilmiş): Non-REM'de Fz, F3-F4 'de seyrek, keskin-yavaş diken-dal-

galar; uyanıklıkta aynı noktada düzenli teta mevcut. CBZ kaldırılıyor, yerine VPA başlanıyor. Birer yıl arayla sonraki 2 EEG normal. Hasta uzakta yaşadığından telefonla bilgi alınıyor. Hasta düşük doz uzun etkili VPA kullandığı (2X500 mg/gün) 18 yıl içinde 10 nöbet bildiriyor. Nöbetleri sadece içki içmek istediği akşamlarda VPA almaması, ya da 2 kez 2-3 saatlik uykuyu izleyen erken uyandırılma sonrasında oluşuyor. VPA dozu yükseltildikten sonra nöbetleri baskılanıyor. Yaşanmış olan nöbetlerin hepsi sabah uyanma sonrası ilk 2 saat içinde. Hasta son 4 yıldır nöbetsiz. UA yüksek eğitimli, özel bir firmada yönetici olarak çalışmakta. Amatör basket oyuncusu. Evli. İki çocuğu var. Oğlu AA, halen 15 yaşında, bir yıl önce nöbet öyküsüyle geldi.

A.A, başvuru yaşı 14. Doğum, gelişim normal. Eğitim başarılı. Basketçi. LGS sınavına gireceği gün sabah uyandıktan yarım saat sonra bir JTK nöbet. Nöbet süresi 2 dakika, kısa süreli post iktal konfüzyonu izleyen uykuyla birlikte, 45 dakika. Bir saat sonra sınava girerken kusma, izleyen başağrısı ve mide bulantısına rağmen sınavını tamamlıyor. Hastanın başkaca hiç şikâyeti ya da ailenin, arkadaşların, öğretmenlerin dikkatini çeken bir özellik yok. Aile öyküsü yukarıda özetlendiği gibi olup, hastanın nörolojik muayenesi ve EEG hariç, tüm tetkikleri normaldir. A.A'nın EEG örnekleri (Resim 10 a ve 10 b) aşağıda görülmektedir.

Resim 10a. AA, 14 yaşında, E. Hiperventilasyon sırasında bilateral yaygın, uzun süreli, sağ hemisferde daha forme olmuş, 3 Hz diken-dalga aktivitesi. Kayıt sırasında subjektif ya da objektif bir belirti (absans?) yok.



Resim 10b. Yukarıdaki EEG'nin NREM'deki görünümü: Bilateral, oldukça ritmik, repetitif, interhemisferik senkroniye sahip, ön bölgelerde belirgin, komşu bölgelere yayılımı sağ hemisferde daha güçlü görülen mültipl diken-yavaş dalga boşalımları.



GMA (JTKNE)

İLAE'nin jeneralize epilepsiler içinde bir sendrom olarak kabul etmiş olduğu bu tablo adolesan /erişkine özgü bir genetik epilepsi tablosu olarak sınıflandırılmaktadır. Önceden 'Uyanmayı İzleyen Grand Mal: **Grand Mal on Awakening**' adıyla tanınan bu tabloda temel özellik büyük oranda yaşamın ikinci dekadından itibaren başlayan (~%80 olguda) ve tipik olarak uykusuz kalmayla, bazen de yorgunluk veya alkol almayla presipite olan, seyrek gelen JTK nöbetlerle şekillenir. Doğum ve gelişim öyküsü normal olan hastaların bazılarında önceki yaşlarda ÇAE varlığı (bak. Resim 10a, AA) bildirilmiştir. Bu sendromun tipik JTK nöbetleri herhangi bir zamanda görülebilmekle birlikte büyük oranda uykudan uyanmayı izleyen 2 saat içinde oluşurlar. EEG: İnteriktal bulgular tipik olarak jeneralize diken-dalga, mültipl diken-dalgalardan oluşur. Bu bulgular hastaların yaklaşık yarısında sadece uykuda ortaya çıkarlar. EEG bulguları uyku deprivasyonu ve bunu izleyen uykuda belirginleşirler. Bu dönemde EEG'de jeneralize diken-dalga boşalımlarında fragmante görünüm (bak. Resim 10b AA) ve jeneralize diken-dalgaların morfolojik özelliklerine sahip ve ağırlıklı olarak aynı tarafı seçme yatkınlığı gösteren, ya da, taraf değiştiren fokal diken-dalgalar da gözlenebilir. Aile öyküsü + olan hastaların %20 'sinde aile bireylerinde de aynı sendrom, %10 kadarında ise ailede febril nöbet bildirilmektedir. Ancak, JTKNE'nin ayırıcı tanısında yer alan GEFS+ tablosu da bu aile için bir olasılıktır. AA'ya ilişkin ayırıcı tanıda JAE ve JME olasılıkları da söz konusu olmakla birlikte genetik yaklaşımda ailenin tümüyle ele alınması aydınlatıcı olacaktır. Aile, başka bir kentte yaşadığından henüz bu çalışma yapılamamıştır. GEFS+'de aile bireylerinde geniş bir fenotipik değişkenlik spektrumu içinde febril nöbetler, myoklonik nöbetler, atonik nöbetler, absans nöbetleri, parsiyel nöbetler ve status epileptikus gözlenebilir. Olguların %20'sine yakınında voltaj kapılı sodyum kanalı alt birimleri (SCN1A, SCN1B and SCN2A) ve GABA reseptörü alt birimleri (GABRG2 ve GABRD) bildirilmektedir.[15]

OLGU 10: BS: 66 y erkek. **İdyopatik Jeneralize Epilepsilerd**e semiyolojik belirsizliği olabilen nöbet tipleri. Hastalık süresi 41 yıl; tarafımızdan izlem süresi 25 yıl

BS: (Öykü yalnız gelmiş olduğu için önce sadece kendisinden, sonraki yıllarda + eşinden + telefonla iş arkadaşlarından alınmıştır). Halen 66 yaşında erkek, doktora ilk başvuru yaşı 25, bize başvuru yaşı 41, kent dışında yaşamakta. Anlattığı kadarıyla doğum ve gelişimi normalmiş, annesi 1 yaşında bir 'ateşli havale' geçirmiş olduğunu söylermiş. Mesleği muhasebecilik, eğitimi yüksek. İfadesine göre, hastanın 25 yaşına kadar bir sağlık yakınması yokken, o tarihte bazı bayılmalar başlamış. Bunlar önceleri 2-3 yılda bir gelmekteyken, CBZ kullanımı ile birlikte 1-2 ayda bir yinelemeye başlamışlar. Bazı bayılmalardan hemen önce, hemen sonra, ya da bunlardan tamamen bağımsız zamanlarda şaşkınlık ve/veya saldırganlık dönemleri olmaktaymış. İş yerinde gelen böyle bir atak sırasında bir kez pencereden dama çıkmış. Çevresindekiler kendisini engelleyemiyor, korkuyorlarmış. Bu durumları görenler kendisine bazen bedende kasılmalar da olduğunu bildirmişler. İş arkadaşları benzer bir olay sırasında saldırganlığı nedeniyle polisin ellerini kelepçelediği, kendisinin kelepçeyi kırıp attığını anlatmışlar. O nöbetten sonra evine götürülmüş ve uyumuş. Tanımlanan konfüzyon tablosu 3 saat sürmüş; kendisi hiç hatırlamıyor, arkadaşlarından fazla bilgi alamamış. [Hasta nörolojik ve zihinsel açıdan normal. Ancak verdiği bilgiler çok net değil, sübjektif yorumları bilgi almayı güçleştirmekte. Yanında bilgi veren kimse yok.] Onaltı yıl süresince ilk gittiği doktordan başkasına gitmemiş (ona da çok ender gitmiş); eşinin tavsiyelerini dinlememiş. Eski

yıllarda 2 kez EEG'si yapılmış, 'normal' rapor edilmiş. Bir kez kraniyal BT, daha yeni bir tarihte de kraniyal MR yapılmış; bunlar da normal bulunmuş (belge yok). İlk görüşmede hastanın eşi ve/veya iş yerinden bir arkadaşı ile gelmesi, yeterli bulacağımız bir süre uykuyu da içeren EEG kaydı yaptırması ve epilepsi protokolü ile KMR istendi. Kullanmakta olduğu ilacın yüksek dozlarına çıkmasına rağmen (CBZ) nöbetlerin sıklaşmış olması nedeniyle, tekli VPA tedavisi planlanarak VPA mevcut ilacına eklendi, CBZ'nin 3 ayda sıfırlanması için eline çizelge verildi.

Ön tanı: Epilepsi (fokal? jeneralize?) Non-epilepsi (Simülasyon? Konversiyon? Psikiyatrik hastalık? Metabolik / toksik durumlar?)

Hasta 1 yıl sonra son 2 ayda geçirmiş olduğu 2 nöbet nedeniyle geldi. Bu sefer eşi yanındaydı. Eşi tanık olduğu bir nöbetin başlangıcının hastanın başını yana çevirerek bir noktaya odaklanmasını hemen izleyerek başlayan kasılma ve çırpınmalar ve daha sonra 1 saat kadar ne yaptığını bilememe, yanına kimseyi yaklaştırmama, hastaneye gitmeyi kabul etmeme şeklinde olduğunu anlattı. Sonra sakinleşerek yatıp uyuduğunu, ~2 saat sonra tamamen normal uyandığını söyledi. Her iki nöbetten önce de 24 saate yakın uykusuzluk bilgisi mevcuttu. Hasta halen CBZ ve VPA'yı birlikte kullanmaktaydı (tedavi değişikliği şemasını kaybetmişti, verildiğini anımsamıyordu). Bir önceki gelişinde planlanmış olan tetkikleri tamamlaması, VPA kan dozunu bildirmesi istendi. Eşinin verdiği bilgilere dayanarak 'jeneralize tonik-klonik bir nöbeti izleyen post-iktal uzun süreli konfüzyon) olasılığı düşünüldü. Juvenil myoklonik epilepsi olasılığı nedeniyle, nöbetli ya da nöbetsiz dönemlerde myokloniler olup olmadığı sorgulandı. Eşi farketmemişti. Kendisi böyle şeyler olmadığından çok emindi. Hasta tetkikleri tamamlamak ve CBZ'yi yavaşça kesmek üzere ayrıldı. Üç yıl süreyle gelmedi, aramadı.

Geldiğinde bildirilen olay birkaç hafta önce oluşan yaklaşık bir gün süren, bir şaşkınlık, ne yaptığını ve yapacağını bilememe (absans statusu?) haliydi. Bu durum kendiğinden başlamış, öncesinde nöbet gözlenmemişti. Hastanın eşi bu durumların 2-3 kez, birkaç yılda bir gözlendiğini bildirdi. Kendisi durumu anımsamıyordu. Üç yıl içinde başka bir şikâyeti olmamıştı. Bu gelişinde sorular yinelendiğinde özellikle sabahları olan her iki ellerde atmalar, birkaç kez bedende arkadan itilme gibi bir duyumu izleyen düşecek gibi olmalar bildirdi. Eskiden de bu tür durumların olup olmadığının kendisine sorulmuş ve negatif yanıt alınmış olduğu söylenince kendisinin önemsemediği için bildirmek gereği duymadığını ifade etti. Hasta olasılıkla ilk tonik-klonik nöbeti nedeniyle doktora başvurmuştu; myoklonilerinin başlangıç yaşının farkında değildi. Kontrolde VPA kan dozu düşük bulundu; VPA'nın arttırılması, CBZ'nin (3 yılda ancak yarı doza düşmüştü) 2 ay içinde azaltılarak kesilmesi istendi. Tetkikler tamamlandı. Uyku + uyanıklık EEG'sinde uykuda 1-2 kez kısa, uyanmayı izleyen dönemde birkaç kez daha uzun süreli diken-dalga, mültipl diken-dalga boşalımları saptandı (ilk patolojik EEG'si). Bunların hepsine kas kanalında fazik aktivite eşlik etmekteydi. Uygun protokolle yapılan KMR normal idi. Konsültasyonda dahili sisteme ait bir bozukluk saptanmadı.

Klinik değerlendirmeye göre hastada: Sıklığı bilinmeyen 1) **myokloniler, seyrek 2) jeneralize tonik-klonik nöbetler + post-iktal konfüzyonel tablo, 3) absans statusu ile karakterize idiyopatik jeneralize epilepsi (İJE)** varlığı düşünüldü. Aile öyküsü negatif idi. Uygun dozda VPA önerildi. Hastaya ve eşine gerekli bilgi verildi. Nisan 2022 kontrolünde hasta ve eşi 8 yıldır hastanın hiç nöbeti olmadığını bildirdiler. Ancak, arteryel hipertansiyon, obezite, uyku apnesi (Sürekli Pozitif Havayolu Basıncı aleti: CPAP kullanmakta), bacaklarda venöz dolaşım bozukluğu şeklinde ko-morbid hastalıklar mevcuttu.

Kıssadan hisse: Bu hasta belki de erken dönemde tanı almış olsaydı epilepsi tipi sadece JME olarak kabul edilecekti. Ve, yine belki de, erken evrede uygun nöbet önleyici tedavi başlanmış olsaydı absans statusları hiç başlamayacak, JTK nöbetler hiç yinelemeyecek, ya da daha seyrek ve kısa süreli olacak, post-iktal konfüzyon dönemleri de daha hafif olabilecekti. CBZ ve PHT başta olmak üzere Na-kanalları üzerinde etkili olan bazı ilaçların İJE'lerde absanslar, myoklonik nöbetler ve daha seyrek olmak üzere JTK nöbetlerde artışa yol açtıkları bilinmekte, ayrıca bu tür durumlarda absans statusu (ASE) ve/veya myoklonik statusun (MSE) eklenmesiyle klinik tablonun giderek kompleks özellikler kazanabileceği savunulmaktadır. Bu tip uygulamalar jeneralize nöbetlerin sıklıkla jeneralize bazı klinik ya da EEG asimetrileri nedeniyle fokal nöbetlerle karıştırılmasından kaynaklamaktadır. 16 (Ancak, hastamız özelindeki durum daha çok iletişim eksikliğinin somut bir örneğini oluşturmaktadır.) Bu olguda tanı ve tedavide yaklaşık 20 yıllık bir gecikme mevcuttur.

OLGU 11: AÖ **Epilepside semiyolojinin zaman içindeki dönüşümü** (ÇAE'den kalkarak, yıllar içinde oksipital dikenli refleks epilepsiye dönüşüm)

Hasta AÖ erkek, ilk başvuru yaşı 2,5; şimdiki yaşı 26. Hasta ilk nöbet günü annesi tarafından getirildi. Nöbet tipi otobüste otururken gözlerin sola dönmesini izleyen birkaç dakikalık bir dalma idi. O sırada anne AÖ'nün dikkatini başka bir noktaya çekememişti. Hastanın doğum ve gelişim öyküsü normaldi. İzleyen günlerde yapılan laboratuar tetkikleri, ve uyku-uyanıklık EEG'si normal bulunmuştu. Ailede 2. dereceden akrabalarda 3 kişide epilepsi öyküsü vardı, ayrıntılı bilgi yoktu. Klinik olarak erken yaştaki bir absans nöbeti düşünülmekle birlikte hasta ilaçsız izleme alındı. Sonraki 3 ay içinde hasta biri ateşle gelen, benzer 2 dalma nöbeti daha geçirince VPA başlandı. Dört yıldan uzun süre uygun dozda VPA kullanırken hiçbir şikayeti olmayan ve kontrol EEG'leri normal bulunan hastada tedricen ilaç azaltılarak 6 yaşında tedavi sonlandırıldı. Bir yıllık nöbetsiz ve ilaçsız bir dönem sonrasında, AÖ'de 7 yaşında günde 4-5 gelen, gözlerin sağa-yukarı bakmasıyla şekillenen ve birkaç saniye süren dalma nöbetleri nedeniyle getirildi. EEG tetkikinde böyle bir nöbete eşlik eden 'bilateral, yaygın, 3 Hz diken-dalga boşalımları' saptandı (Resim 11a). Tanı: **ÇAE (/EÇAE**?) VPA tedavisine geri dönüldü, dalmalar kayboldu. Sonraki yıllarda klinik ve EEG bulguları normal giden ve düşük dozda VPA kullanmaya devam eden hasta, 13 yaşına geldiğinde birkaç ay arayla biri bilgisayar ekranına bakarken, diğeri banyo sırasında iki nöbet daha geçirdi. Kendisi önceki nöbette gözlerinin zorlu bir şekilde TV ekranına, sonrakinde ise banyoda beyaz fayans duvara odaklandığını ifade etti. Hastanın o tarihte yapılan kontrol EEG'sinde hemisferlerin arka bölgelerinde asimetrik (O2≥O1 diken-dalga dizileri saptandı. (Resim 11b).

O dönemde hastanın VPA kullanımı yanısıra, banyoda ve ekran karşısında renkli gözlük takması önerildi. Hasta birkaç yıl boyunca önerilen biçimde gözlük kullandı. Sonra gözlüğü kaldırdı ve halen nöbet yaşamadı. Şimdi 26 yaşında bulunan hasta kendi arzusuyla

çok düşük dozda VPA kullanmakta olup, nöbetsizdir. EEG'leri normal bulgu vermektedir. Özetle, **AÖ'de VPA ile kolay kontrol altına alınabilmiş, aile öyküsü pozitif olan, ÇAE özellikleriyle başlayan, sonraki yıllarda görsel uyarımlı, oksipital dikenli refleks (TV + banyo) epilepsi olarak özetlenebilecek belirti ve bulgularla şekillenen bir ara-sendrom özelliğinde genetik epilepsi** olduğu düşünülmektedir.

Resim 11a. AÖ: E; iktal EEG:7 y; Kayıt sırasında dalmaya eşlik eden 10 saniye süreli, bilateral yaygın, senkron ve simetrik 3 Hz diken-dalga paroksizmi. Uyanıklık ve uykunun temel aktivitesi normal.



Resim 11b. AÖ. 13 yaşında; NREM EEG'si: O2 → O1'de diken-dalga odağı.



Şimdi yine yıllar içinde gelişen özelliklere sahip, tanımlamanın kısmen mümkün, isimlendirmenin zor olduğu bir diğer olguyu tanıtmak isteriz.

OLGU 12: MA, E, SORU: Nöbet başlangıç yaşı 4 mü, ya da 24 mü? **Banyo Epilepsisi** Noojenik epilepsi ?

'Noojenik nevroz' terimi logoterapinin kurucusu Dr Viktor Frankl tarafından seçilmiş olup, 'varoluş früstrasyonu (varoluş krizi)'ndan kaynaklanan bir çeşit nörozu ifade etmektedir. Bu terim aynı zamanda insandaki spiritüel (nooetik) boyuta da atıf yapmaktadır.[17]

Hasta MA, erkek (1972 doğumlu) Hastalık öyküsü: Yakınmalar hastanın anımsadığı kadarıyla 3-4 yaşlarında başlamakta, halen ılımlı doz CBZ ile büyük ölçüde kontrol altında tutulabilmektedir. Ailede epilepsili birey bilinmiyor. KMR normal (uzun aralarla iki kez). Bazı EEG'lerinde sol temporal bölgede ender, orta amplitüdlü keskin dalgalar mevcut.

(Öykü hastanın kendi anlatımından izni alınarak derlenmiştir).

İlk anımsadığı 3-4 yaşlarında, annesi kendisini yıkarken banyoda su sıcak geldiği için ağladığı ve annesinin teskin etmek için "tamam", "bitti", "bitiyor" gibi konuştuğu (babasının vefatını izleyen günler, anne de, kendisi de çok üzüntülü). Bu sözcükler sonraki yaşamında bir anı oluşturuyor. Bu anı, nöbetlerinin başlamasını tetikleyen ve sıkıntı hissinin eşlik ettiği bir algılamaya yol açıyor. Sonraki aylar ve yıllarda bu anı hastanın hafızasında zaman zaman yineleyen bir karakter kazanıyor. MA sıkıntı ve üzüntülü bir duygudurum anında kendisini annesinin o sözlerini anımsamaya zorlayarak psikolojik bir acı çekmeye başlıyor. Bu atakların başlaması için birkaç etmenin bir araya gelmesi uygun ortam yaratıyor. Önce hastanın şiddetli bir sıkıntı ve üzüntü duygusu yaşaması (zamanla kendisini zorlayarak yapay bir sıkıntı duygusu oluşturabiliyor), sonra annesinin sözlerine yoğunlaşması, izleyerek kendi evinin banyo duvarındaki beyaz karonun bir noktasına dikkatini yoğunlaştırması gerekiyor. Bu aşamalardan sonra şiddetli terleme ve kalp çarpıntısı hissediyor. Ancak, atak geçtikten sonra ciddi bir rahatlama ve mutluluk hissi oluşuyor. MA bu dönemleri 'trans' olarak isimlendiriyor. Translar giderek sıklaşıyor, hemen hemen her banyoda olmaya başlıyor, birkaç dakika sürüyor. İlkokul sonrası yıllarda trans süreleri uzamaya başlıyor, sonrasında yorgunluk, boş bakışlar, geç anlama, hafif bir baş ağrısı ya da başta basınç hissi oluşuyor. Banyo dışındaki ilk trans 13 yaşında sınıflar arası bir basketbol turnuvası molasında su içmeyi takiben oluyor. Anne sesi yok, o hoşluk hali ve başta basınç hissi var. Kendisi bu durumu 'trans sonrası dönem' gibi yorumluyor. Bu ataklar banyo dışında yılda 5-6 kez gelmeye başlıyor. Zamanla bu ataklar hastanın hoşuna gitmeye başlıyor ve her banyoya girişinde duşu duvara takıp altına geçiyor, suyu ensesine akıtıyor ve yere bakıyor. O sırada giderek kesik kesik soluk almaya başlıyor ve kendisini başka bir boyutta ve yine kendisini izlerken görüyor. Ardından annesinin sesini duyuyor ve izleyen dakikalarda yorgunluğu izleyen mutluluk hissi oluşuyor. Tüm sıkıntıları ve düşündükleri yok oluyor ve kendisini yenilenmiş hissediyor. Lise 2 ve 3 yıllarında neredeyse her banyoda bu ataklar yineliyor. Ama bu sürenin sonlarına doğru da trans sonrası bazı unutkanlıklar ya da aniden çok alakasız bir şeyi hatırlamalar (örn. 10 gün önce derste öğretmeninin giydiği bir kıyafetin üzerindeki marka gibi) başlıyor. Banyoda yaşadıklarının normal olmadığının bilincinde. Hatta, atak sırasında başına bir iş gelir de, ölürse diye önce yıkanıp sonra transa geçmeye başlıyor. Üniversiteye başladığında şehir değiştirmeleri gerekiyor. Yeni evin banyosunda birkaç ay boyunca denemesine rağmen transı başaramıyor. Sonraları okul dönüşleri, spor dönüşleri, yorgunken ve terliyken atakları başlatabiliyor. Yirmili yaşlarda ataklar seyrekleşiyor, bazen uğraşmasına rağmen atak olmuyor. Ancak uzun aralar sonrası oluşan trans durumları daha güçlü oluyor. Bu dönemde her seferinde banyoda bir farklılık düşünmek iyi geliyor. Bu yeni bir sabun ya da yeni bir havlu olabilmekte. Bu çevresel uyaran farklılığı hastaya durum değişikliğinde bile transa girebilecek olduğunu gösteren hoş bir oyun gibi geliyor. Üniversite sonrası işe başlayacağı günün bir önceki akşamı banyoda trans yaşamasını izleyerek ilk tonik-klonik bir nöbetini geçiriyor. Nöbet çığlıkla başlıyor. Anne bulduğunda nöbet devam etmekte (JTK). Nörolojik değerlendirme ile 'banyo epilepsisi' tanısı almasına rağmen hasta, 'çok cazip' geldiği için trans hallerini provoke etmeye devam ediyor. Daha sonra askere gidiyor. Askerde 1-2 defa denese de 6 ay boyunca hiçbir şekilde trans yaşayamıyor. Askerlik dönüşü iş hayatı ve gene bayılmayla sonuçlanan translar başlıyor. Yirmibeş -30' lu yaşlarda artık bu trans durumunun iyice zorlaşmasına rağmen hasta ıs-

rarla neredeyse her banyoya girişinde deniyor. Ancak, tam transa girecekken suyun soğuması, bir gürültü vb dikkatini dağıtıyor. Arada yineleyen her büyük nöbet sonrasında birkaç ay transa girmeyi denemiyor, ama her seferinde dayanamayıp giriyor. MA için trans, kendi ifadesiyle '...deşarj olmak..yenilenmek' işlevi görüyor.

Nöbetin evreleri ve özet: Nöbetin 1.evresi, önceleri üzüntülü, sıkıntılı bir durumun yol açtığı, sonraları böyle durumlara gerek kalmaksızın, zorlu düşünce ile başlayan ve istemli olarak spesifik bir anıya (önceleri babayı yitirmiş olmanın yol açtığı keder ortamında gelişen annenin banyodaki konuşmaları (sesi?), eşzamanlı olarak sıcak suyun tenine verdiği acı hissi; izleyerek bulunulan ortamdaki tanıdık bir noktaya bakışta kilitlenme ile şekillenmekte. Nöbetin 2. evresi otonom bazı bulguların izlediği (kalp çarpıntısı, terleme) + sıklıkla öncesinde (bazen de, birlikte) gelişen görsel ve düşünsel olarak bir noktaya odaklanma sonrası yaşanan, psikolojik doyum hissi. 3. Evre: Süreç devam ederse doyum hissi yerini farkındalık yitimine bırakmakta (hafıza zayıflıyor, örn. giyinmesine, yatağına dönmesine rağmen anımsamıyor -kompleks semptomlar-) 4: Jeneralize tonik-klonik motor belirtilerle şekillenen epilepsi nöbeti ve izleyen post-iktal dönem (süre, 2-20 dk.).

Tanıya ilişkin sorular: İlk bakışta banyo (sıcak su) epilepsisi gibi görünen bu tablo görsel ve dokunsal uyaranlarla tetiklenen bir refleks epilepsi mi, yoksa internal, kompleks uyaranlarla başlatılan ve uyarana kilitlenme sonrası oluşan kompleks semptomların ortaya çıkışının basit görsel (ya da + işitsel + taktil) uyaranlarla tetiklendiği, ve, diğer refleks nöbetlere göre çok daha uzun olduğu bileşik (compound) tabiatta bir 'noojenik' epilepsi nöbeti mi? Nöbet aurası ilk zamanlarda olduğu gibi 'anı çağırma mı (memory recall)', yoksa bu anımsama süreci içinde 'sıkıntı' duyumunun özel bir yeri var mı? Nöbeti başlatan güdü bir obsessif kompülsif fenomen gibi yorumlanabilir mi? Basit 'üzüntü ve acı' duyumları ile erken çocukluk döneminde başlayan ve beynin gelişim sürecine koşut (epileptogenetik?) zenginleşme ve güçlenme gösteren, erişkin dönemle birlikte kalıplaşan bu süreç insanda 'kindling' fenomenine bir örnek oluşturabilir mi? Korunumlu toplumlarda sorgulanması göreceli zor bir konu olarak, nöbetlerde cinsel haz duyumunun da bir yeri olabilir mi?

Bu hastanın bize düşündürdükleri temelinde alınan anamnezlerde özellikle banyo (ya da sıcak su) epilepsisi olan çocuk hastaların öykülerinin daha basit olduğu farkedilmektedir. Bu refleks nöbetlerin ya da epilepsilerin çeşitliliğine bağlı olabilir. Aynı zamanda erken yaşlarda semptomatolojinin fakir olması ve hastanın farkındalığının henüz gelişmemiş olması da çok mümkündür. Yetişkin yaşta başlayan JTK nöbetlerle giden İJE tanısıyla gelen bir başka hastamız banyodan çıktıktan hemen sonra birkaç kez JTK nöbet geçirmişti. Hasta eşinin korkulu itirazlarına rağmen banyo yaparken kapısını kilitlemeyi ısrarla sürdürmekteydi. Özellikle nöbetlerin banyo sırasında bir başlangıcı olup olmadığı sorusu akılda bulundurularak, hastadan ayrıntılı bilgi alındığında yine çocukluğun erken evrelerinden gelen bazı düşünceleri banyo sırasında isteyerek anımsadığını ve hep aynı şarkıyı düşünerek ya da terennüm ederek (..ain't no shine when she's gone) nöbetini kendisinin tetiklemiş olduğunu görüşme sırasında şaşkınlıkla farketmişti. İlgili literatürde rastladığımız aynı zamanda fotosensitif olan absans epilepsili tek olgu sunumunda yazarlar noojenik epilepside kompleks karar verme güçlüğü, ardışık etmenler ve muhtemelen stresin de yer aldığı girift bir zihinsel aktivitenin nöbetleri kolaylaştırdığını düşünmüşlerdir. [18]

Aşağıdaki olgu olasılıkla daha basit bir dürtüsellikle ilişkili, ancak sıklıkla hastaların bilincinde olmadıkları, ya da dürtüsel durumun bir nöbet semptomu olduğu bir başka refleks epilepsi örneği oluşturmaktadır.

OLGU 13: KB; Başvuru yaşı 10, izlem süresi 2yıl: Bir (absanslı/absanssız göz kapağı myoklonili) **Günebakan sendromu** (sunflower syndrome) olgusu:

Hasta ailenin ilk ve tek çocuğu. Doğum gelişim N. Yürüme ve konuşması çok erken, okuma 4 yaşında başlıyor. Kreşe başlayınca (3,5 yaş) sık ÜSYE'ler gelişiyor. Beş yaşındaki bir inf sırasında antibiyotik allerjisi nedeniyle kaldırıldığı hastanede 10 saniye tepkisizlikle şekillenen bir atak geçiriyor. EEG: Normal (IPS yapılmamış). O günden sonra anlık dalmalar ve göz kırpıştırmalar başlıyor. Sekiz yaşında EEG bozuk bulununca LTG başlanıyor; nöbet sıklığında bir değişiklik olmuyor. Sekiz yaş öncesi okulda başarılı kabul edilmesine rağmen, anne eski zihinsel performansında hafifçe azalma başladığını farkediyor. Kontrol EEG de bozuk çıkınca LTG'ye VPA ekleniyor. Akut ve ciddi alerjik reaksiyonla birlikte bilinç kapanması nedeniyle gittikleri hastanede kanda elektrolit bozukluğu saptanması sonrası LEV + LTG'ye geçiliyor. Göz kırpma nöbetleri devam etmekte. Başvurudan önceki bir ay içinde tabloya irkilmeler ekleniyor. Hasta ışıklı uyaranlardan gözünü alamıyor. Sorulanlara o sırada yanıt verebiliyor; ancak, aydınlık, güneşli ortamlarda sağ elini sürekli gözünün dış yanında tutarak annesinin ve kendisinin farketmedikleri bir silik uyaran veriyor. Sorulduğunda bunu ışığı engellemek amaçlı yapmakta olduğunu ifade ediyor. Bir dönem tablonun tik olduğu düşünülerek nöroleptikler kullanmış olan hasta, ilk görüşmemizde zonisamid + LTG almaktaydı. NM, IQ, kooperasyon normaldi. Ailede epilepsi ya da febril nöbetli birey bilinmiyordu. Görüşme sırasında uzunca bir pasaj okuması istendiğinde gözlemlenen spontan göz kırpmalar myokloniden daha fazla tike benziyordu. O dönemde bedende de bir kez ürperme oldu. KMR: N Ev video: Işığa bakarken göz kapağı myoklonisi izlenimi alındı. Hasta halen ETX + LTG kullanmakta. Göz kırpmalar sadece dışarıya çıktığında olmakta; evde pencereden dışarıya bakmazsa gözlenmiyor. Hasta nöbetlerini tetiklememek için ışıktan kaçınmakta. Ayrıca koruyucu gözlük kullanmakta. Aşağıda hastadan alınmış olan uyanıklıkta göz kapağı myoklonilerinin eşlik ettiği, ya da NREM sırasında, klinik yandaşı olamayan bazı EEG örnekleri görmekteyiz: Resim 12a,12b,12c,12d.

Resim 12a. KB 8 y E: Gün ışığına bakarken sağ elini alnına doğru götürmesini izleyerek başlayan göz kırpıştırmalar: * Ön kanallarda (Fp1, Fp2)yüksek voltajlı, düzensiz, çentikli deltalar (~15 sn süreyle). Eşlik eden EEG'de birkaç kez yineleyen bilateral yaygın, kısa süreli diken-dalga boşalımları. (Absanssız göz kapağı myoklonileri)



Resim 12b. KB 8 y E Işık uyarımı sırasında, bilateral yaygın, IPS ile zamansal bağlantılı müllipl diken-dalga boşalımı (göz kapağı myoklonileri+ paroksizmal bi-hemisferik keskin dalga boşalımları).



Resim 12c. KB 8 y E Işık uyarımı ile oluşan, bilateral yaygın, kısa süreli müllipl diken-dalga boşalımı. Sağ PO'de dikenleri izleyen yavaş dalga daha belirgin.



Resim 12d. KB 8 y E NREM'de kısa ve uzun süreli, yaygın yavaş dalga, keskin-yavaş dalga ve müllipl diken-dalga boşalımı. Sağ TO'de boşalımlara öncelik eden, kısmen yayılımlı diken-dalga odağı.



Günebakan sendromu (GS) adını aldığı çiçek gibi (ay çiçeği, gündöndü) hastanın ışık kaynağını aradığı ve ışığın geldiği yöne kompulsif şekilde yöneldiği fotosensitif, sıklıkla ilaçlara dirençli stereotipik refleks nöbetlerden oluşan bir tablodur. Nöbetler sırasında hasta elini gözlerinin önünde hareket ettirdiğinde sıklıkla göz kürelerinde iki yana titreşim, ya da başta iki yana hızlı hareketler gözlenir. GS'in ayırıcı tanısında tanıda tiklerin ve diğer anormal stereotipik hareketlerle giden durumların yeri vardır. Hastaların ellerini gözlerinin önüne getirerek nöbetlerini kendilerinin başlattıkları görüşü ile bu olayın nöbetin bir bileşeni olduğu savları tartışmalıdır. İkinci görüşü destekleyenler bu görüşün hastanın nöbetini kendisinin uyardığı stigmasını uzaklaştırarak, epilepsi yanısıra hastaya bir de böyle bir psişik yükleme yapılmamasının yararının da altını çizmektedirler.[19] Ancak, nöbetin elle provokasyonundan öncesinde de hastada dürtünün oluşması (psikolojik tetiklenme) mümkündür. Bu bağlamda, GS'nin de en azından bazı olgularda noojenik özellikleri olup olmadığı sorgulanabilir. GS absanslı ya da absanssız göz kapağı myoklonileriyle şekillenen (EMA) klinik tablonun dürtüsellik eşliğindeki bir alt kategorisi gibi de düşünülebilir.

Olgu 14: Bir **Lennox-Gastaut** olgusu, K, 40 yaşında. İzlem süresi 33 yıl.

ILAE **epileptik ensefalopatiyi** (EE) 'epileptiform EEG değişikliklerinin bizzat kendilerinin beynin işleyişinde ilerleyici bozukluğa katkıda bulundukları durum' olarak tanımlamaktadır.20

EE'ler epilepsinin majör sorunlarından biri olup, genetik tanı ve spesifik tedavi yaklaşımları yeni başlamaktadır. Sıklıkla çok erken başlar ve yaşam boyu sürerler. Nöbetler tedaviye dirençlidirler; zihinsel ve motor gerilik neredeyse koşuldur. Psikiyatrik tablo ve komorbid hastalıklar yıllar içinde gelişir.

Nörolog için oldukça tanıdık sayılan, çocuklukta başlayan bir epileptik ensefalopati olan Lennox-Gastaut sendromunda yetişkin döneme ait bilgimiz, diğer EE'lere oranla fazla olsa da, sıklıkla karanlıkta kalmaktadır. Bunun nedenleri çeşitlidir: Sıradan infeksiyonların komplikasyonları ya da ilaç aksatma nedeniyle oluşan JTK / tonik nöbet statusu, SUDEP ya da komorbid durumlar erken ölümlere yol açarlar. LGS'de mortalite %5, erken ölüm oranı normalin 24 katı olarak bildirilmektedir (LGS Vakfı yayını: 2019). Nöbetlerin eskisi kadar sık ve şiddetli olmadığı durumlarda, özellikle de kent merkezine uzak yaşayanlarda, diğer yaşam boyu süren kronik hastalıklarda olduğu gibi aileler tersiyer merkezlere gitmekten yorulabilir. Mecbur kalındığında (status epileptikus gibi) en yakındaki sağlık birimlerinden acil yardım alarak hastanın bakımı depo hastalardaki gibi evde sürdürülebilir. Oysa, yerel birimlerin tersiyer merkezlerle eşgüdümlü çalışma olanaklarının sağlanabilmesi hem hastanın iyiliği, hem de bilgi birikimi açısından çok yararlı olabilir. Aşağıdaki örnek epileptik ensefalopatilerde uzun süreli izlemde tanık olduğumuz gibi epilepsi ve gelişimde gerilemenin ön planda olduğu 1. dönemi, psikiyatrik pozitif semptomların belirginleştiği 2. dönemi ve rudimanter bir tablodan oluşan 3. dönemi bir olgunun 40 yıllık yaşam öyküsünde özetlemektedir. Epilepsi öncesi normal olduğu izlenimi veren dönem 'premorbid dönem' olarak değerlendirilebilir.

ZT, 1983 doğumlu kız hasta. Doğum ve sonraki aylarda gelişmede dikkat çeken bir özellik yok (premorbid dönem). 1. dönem: Sekiz-10 aylıkken ses çıkartmayla başlayan irkilmeler (epileptik spazm), ek olarak gelişimde yavaşlama başlıyor. Beş yaşında bir gün içinde 2 JTK nöbet oluyor. VPA ile 1 yıl nöbetsiz; sonra nüks oluşuyor. Yeni nöbetler uykuda çığlıkla başlayan, çok sık gelen, 3-5 sn süreli, tonik tipte. Uyanıkken daha seyrek gelen nöbetler, 3-4 dk süreli tonik + myoklonik-tonik tipte. Gün içinde defalarca dalmalar (atipik absans). Giderek gelişimde gerileme belirginleşmekte. İlkokula gidiyor, ancak, okumayı hiç öğrenemiyor. Konuşma basit sözcüklerle, artikülasyon bozuk. KMR: Normal. EEG'de (Resim 13a) yaygın bozuk bir temel aktivite üzerinde yavaş diken-dalgalar ve (Resim 13b) NREM'de gözlenen bilateral yaygın hızlı ritmler (tonik nöbet paterni) mevcut. Hasta klinik ve EEG bulgularıyla non-lezyonel LGS sendromu tanısı ile izleniyor. Tek ya da uygun kombinasyonlarda, çok sayıda antiepileptik (VPA sonrası tek veya kombine CBZ, barbeksaklon, VGB, CLB, LTG, gabapentin, TPM) denenmiş, kalıcı yanıt yok. 2. dönem: Psikoz ağırlıklı (adolesans-genç yetişkin): Nöbetler daha seyrek ve uykuda gelmekte; çok kısa süreli, tonik. Davranış sorunları ön planda: Kendi kendine konuşmalar –' herkes bana bakıyor'-; çevreyi görmemek için sürekli yere, önüne bakma;

belli TV programlarına ve programlardaki kişilere takılma, sadece onlarla ilgili repetitif sayıklamalar; bazı karakterleri görmek istemediğinde TV'yi kapatma, açtırmama vb. EEG'de (Resim 13c) uyanıklıkta alfa frekansında, orta amplitüdlü monoton bir ritm (yavaş diken-dalga yok); uykuda düşük voltajlı mikst frekanslı ritm + seyrek hızlı, düzensiz, kısa süreli diken-dalga boşalımları var. Uykunun fazik elemanları yok. (Resim13 d) Hasta psikotik semptomlar için haloperidol kullanmakta. Giderek birkaç yıl içinde kifozun eklendiği parkinsoniyen postür (± haloperidol etkisi?), fısıltı şeklinde sürekli konuşma baskın semiyolojik özellikler haline geliyor. Psikotik semptomların ağırlaşması nedeniyle haloperidol yerine olanzapin başlanıyor. Hastada konuşma bazen birkaç ay tamamen kayboluyor, sonra yine fısıltı şeklinde geri geliyor. Bedendeki kasılmanın daha az şiddetli olduğu gece gelen tonik nöbetlerle belirgin artış oluyor. 3. Dönem: Sonraki yıllar daha çok psikozla baş etme çabalarıyla sürmekte. Gece gelen tonik nöbetler kısa süreli, çığlıkla uyanmalara yerini bırakıyor. Hasta o dönemde (LEV, RUF) almakta. Aynaya bakmaktan, parlak cisimlerden, yuvarlak desenli halılardan korkuyor. Giderek güçsüzlük, beslenme yetersizliği, anemi ve barsak tembelliği gelişiyor. Üç yıl önce, barsak tıkanıklığı nedeniyle kolostomi uygulanıyor. *(Post-op dönemde pregabalin ile gece gelen nöbetleri, sulpirid ile psikotik tablo kısmen kontrol altına alınabiliyor.)* Hasta sayfiyede yaşıyor, halen 40 yaşında. Büyük oranda anneye bağımlı.

Resim 13a. NŞ, Kız: 12 yaşında LGS: NREM uykusunda sürekli, yaygın, sol hemisferde belirgin yavaş diken-dalga aktivitesi[a]

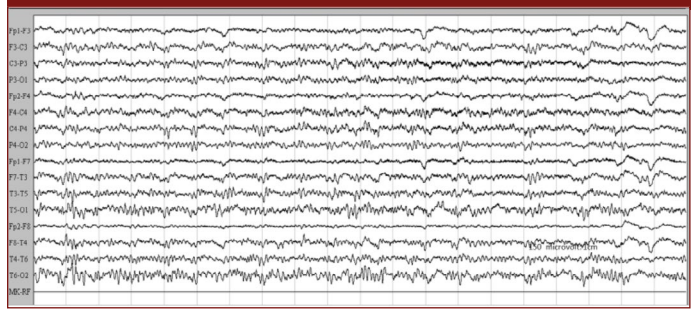


[a]EEG örneği başka bir hastadan alınmıştır.

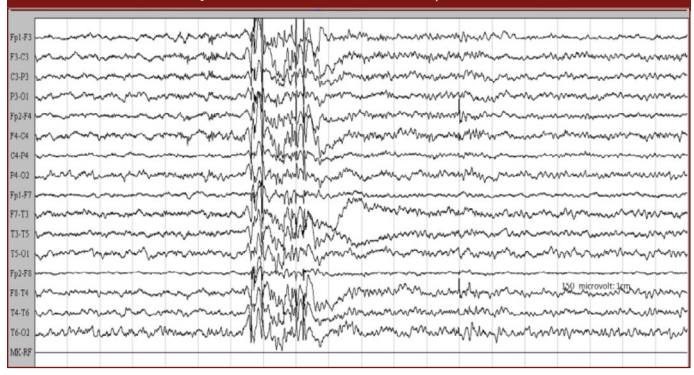
Resim 13b. ZT 10 y K; LGS; NREM'de 10 Hz bilateral, tekrarlayıcı hızlı aktivite



Resim 13c. ZT 26 yaşında LGS: Uyanıklık EEG'sinde yaygın, monoton alfa frekansında ritm.



Resim 13d. ZT 26 yaşında LGS: NREM'de paroksizmal hızlı ritm



LGS'de hastanın uzun dönemde izlenmesi: LGS olarak izlenmekte olan hastalarda tanının epilepsi sendromu ve etyoloji açısından belli aralarla sorgulanması, tedavinin de aynı şekilde gözden geçirilmesi önerilmektedir. Duruma göre ilk tanı konduğunda yapılmış olan tetkikler yinelenmeli, yapılamamış olanlar (KMR, uyku monitorizasyonu, genetik testler gibi) yapılmalıdır. Önceki sonuçlarla yenileri karşılaştırılarak hastanın ele-alınış şeması yeniden değerlendirilmelidir. Yaşla birlikte hastanın klinik ve EEG verileri başkalaşıma uğrayabileceğinden geçmiş tanılarda yanılsamalarının varlığı mümkündür. Klinisyen her zaman tanının değişebilme olasılığına açık olmalı, ve tedavisi mümkün olan etyolojilerle de karşılaşılabileceğini unutmamalıdır. Klinisyen LGS'nin klasik EEG bulgularının (yavaş diken-dalga) hastalığın uzun dönem gidişi sırasında kaybolma-yeniden belirme şeklinde değişiklikler gösterebileceğini hatırlamalıdır. Ayrıca non-konvülsif status epileptikus (atipik absans statusu) olasılığında da en güvenilir tanı EEG'dir. Takip döneminde genetik gelişmeler bu hastalarda her zaman göz önünde bulundurulmalı, tanı genetik temelinde de yeniden sorgulanmalıdır. Gerekli bulunduğunda genetik danışmaya başvurulmalıdır.

LGS'de uzun süreli takip, nöbet kontrolü, tedaviyi tolere edebilme, kognitif ve davranışsal durum, yaşam kalitesi başta olmak üzere çok sayıdaki parametre sorgulanmalı, mümkün olduğunca az sayıda ilaç tercih edilmelidir. Bir ilaç kesimi düşünüldüğünde, özellikle de bu ilaç Na-kanal blokeri ise JTK nöbet olasılığı için kısa dönem CLB uygulanımından yararlanılabilinir. Hastada genel durum ve bilinç bozuklukları bildirildiğinde non-konvülsif status başta olmak üzere sistemik infeksiyonlar, psikiyatrik değişiklikler, farklı ko-morbid tablolar ve ilaç (nöbet önleyiciler ya da diğerleri) entoksikasyonları düşünülmelidir. Bu noktada bebekliğinden beri tanıdığımız, ancak uzun yıllar uzak kaldıktan sonra yeniden izle-

meye aldığımız bir olguya değinmek isteriz: West sendromundan LGS'ye dönüşmüş ve bir yaşından itibaren polikliniğimizde yıllarca izlenmiş olan Y, ailesi kırsal alanda yaşadığından puberte sonrası uzun yıllar kontrole getirilememişti. Yıllar sonra telefonla arandığında, video-kayıtlarında hasta yatağa bağımlı, her türlü bakımı ancak yatakta yapılabilir, çevreyle iletişimi minimal, fısıltıyla konuşabilir, şuur tutulumu açısından non-konvülsif statusta olduğu izlenimi veren bir klinik tablodaydı. Yirmidört yaşındaki hastanın ailesi bir yıldan uzun sürmekte olan bu duruma alışmışlardı. Anne JTK nöbetlerin bir dönem çok artması nedeniyle, çeşitli nöbet önleyici ilaçlar yanı sıra, bu nöbetleri en etkili biçimde baskıladığını deneyimlediği fenobarbitali günde 400mg'a çıkartmıştı (hasta 17 y; 46 kg). İlacın kan değeri üst sınırın 4 katını geçmişti. Hastanın kontrol EEG'sinde uykuda hızlı boşalımlar, uyanıklıkta göz açmada belirginleşen ve PB'ye bağlı olduğu düşünülen yaygın hızlı aktivite mevcuttu. (Resim 14) PB çok yavaş bir şekilde azaltılmasına rağmen nöbetlerde kısmi artış gözlendi. Ancak, durum 4-5 ayda epeyi stabilize olduğunda polifarmasiye rağmen, hasta yardımsız yürüyebilmekte, merdivenleri babasının koluna girerek inip çıkabilmekte, aynı şekilde sokağa çıkabilmekte, yemeğini ve tuvalet gereksinimini kendi başına karşılayabilmekte, dizartrik olmakla birlikte konuşması anlaşılmakta, konuşmayı, gülmeyi, güldürmeyi, giyinmeyi ve süslenmeyi çok sevmekteydi (ev video-kayıtları incelendi). Aile yeni bir yaşam sevinci tadıyordu.

Resim 14. Y S; K, 17 yaş: LGS: Kronik PB entoksikasyonu sırasında göz açmayla belirginleşen ilaçla-ilişkili hızlı ritm ve kas kanalında sürekli polimyoklonus aktivitesi.



Çocukluktan Yetişkinliğe Geçiş ve Yetişkin LGS hastası

Çocuk nörolojisi ile nörolojinin ayrı merkezlerde bulunduğu ülkelerde bu hastalar ve aileleri için geçiş dönemi oldukça güç olabilmektedir. Bu durum özellikle erginler (16-17 yaş) için geçerlidir. Bu tür durumlarda nörolojinin hastayı yeniden ele alması gereklidir; yeniden değerlendirilmesinin yararları da söz konusudur. LGS hastalarının günlük yaşam kalitesi hem tedaviye dirençli ve hastayı düşüren nöbetler (tonik, atonik nöbetler gibi) hem de, ciddi komorbiteler nedeniyle düşüktür. Bunların başında kognitif ve davranışsal sorunlar, fiziksel engeller ve uyku bozukları gelir. LGS'nin başlangıcından beş yıl sonra kognitif bozukluk % 75-95 arası, hiper aktivite, agresivite ve otistik özellikler % 50 oranında bildirilmektedir. Hastaları düşmelerin yol açacağı hasarlardan korumak için bazı önlemler (tekerlekli iskemle, kask, yüz maskesi gibi) alınabilmekle birlikte, bazen bu önlemler de hastanın günlük yaşantısını sınırlama nedeniyle bir kısır döngüye yol açabilir; eğitime gidebiliyorsa, devamlılığını aksayabilir. Hastalarda kognitif ve davranışsal sorunlar özel eğitim ve bakım gerektirir. Gece sık gelen nöbetler uykuyu kesintilere uğratarak yaşam kalitesini çok bozar. Erişkin yaşa geldiğinde hastanın kişisel ilişkileri, sosyal etkinlikleri, çalışma kapasitesi ve bağımsızlığı, kısaca yaşam kalitesi ileri derecede bozulmuştur. LGS aynı zamanda aile bireylerini de etkileyen ve aile içinde çok sayıda soruna yol açabilen bir durumdur. Özellikle ülkemiz gibi, kronik hastaların kurumlar yerine aile içinde barındırma ve bakılmalarına öncelik veren ülkelerde aile bireylerinin, özellikle de çocukların profesyonel yardıma gereksinimleri oluşur. Ülkemizde bu tür hastaların ele-alınışında henüz yaygın ve organize, yeterli kurumsal destek sağlanabilmiş değildir. Semptomatik LGS'de pre ve perinatal infarktlar, travmalar, sinir sistemi infeksiyonları, metabolik hastalıklar ve kortikal malformasyonlar gibi etyolojik nedenler mevcuttur. Ayrıca, giderek artan bir şekilde tanınmaya başlanan ve bazıları West sendromunu izleyerek gelişen LGS tablolarında olduğu gibi GABRB3 (15q12), CHD2 (15q26.1) DNM1 (9q34.11), SCN1A (2q24.3), MAPK10 (4q21.3), CUX2 (12q24.11-q24.12), and CACNA1A (19p13.13) gibi de novo mutasyonlar bildirilmektedir. Henüz LGS'li hastaların yaklaşık dörtte birinde etyoloji belirsizdir. [21]

Sonuç

Bu bölümdeki olgular her gün karşılaştığımız, epilepside klinik uygulamalarının belli başlı örneklerini, ya da onlarla karışması mümkün olan benzerlerini anımsatmak amacıyla seçilmiş olanlardır. Ancak, girişte belirttiklerimizin yanısıra, bu bölümde de, iki mesaj vermek isteriz. Bunlardan birincisi hastaya yaklaşımda bilimsel kuşkuculuğu hiçbir zaman göz ardı etmemektir. İkincisi koşullar zor da olsa, hastayı mümkün olduğunca sürekli izlemek gereğidir. Epilepsi statik bir hastalık değildir. Beynin gelişmesine, matürasyonuna ve yaşlanmasına koşut biçimde, genetik alt yapı temelinde, çevresel değişkenlerin etkisinde, nörolojinin çekim alanlarından birini oluşturmaktadır. Bazı epilepsiler yaşla ilişkili süreçlerle güçlenerek beyin işlevlerini yerel ya da yaygın biçimde etkileyebilir, hatta, kalıcı biçimde değiştirebilirler (epileptik ensefalopatiler). Epileptogenez, beynin epilepsiyle tanışması, epilepsiyi öğrenmesi, bazen de hastalığa teslimiyeti aşamalarını içerir. Oysa, yine yaşla koşut biçimde fizyolojik mekanizmalar (genetik, immünolojik, hormonal?) mücadeleyi kazanarak epileptogenetik gelişmeyi durdurabilir, geriletebilir ve ortadan kaldırabilir (anti-epileptogenez). Bilimsel çalışmalarda epileptogenetik süreçlerin temelinde uyku-uyanıklık plastisitesini karşılıklı etkileşim yoluyla bozan ve bilişsel işlevleri de aynı yolla gerileten bir etkileşimin gösterilmeye başlanması sağlam teorik yaklaşımlara zemin sağlamaktadır.[22] Bu çalışmalar gerçek anlamdaki antiepileptik tedavi yaklaşımlarına ışık tutabilecektir.

Teşekkür: Bu bölüme teknik yardım sağlayan Doç. Dr. Betül Tekin'e ve Fatih Güveli'ye teşekkürlerimi iletirim.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazar çıkar çatışması bildirmemiştir.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Declaration of Interests: The author declares that there are no competing interests.

Kaynaklar

1. Guerrini R, Pellacani S. Benign childhood focal epilepsies. *Epilepsia*. 2012;53:9-18. **[Crossref]**
2. Guliyeva U, Tatishvili N. N, Kaiyrzhanov R. (2021). Rolandic Epilepsy: Self-Limited Epilepsy with Centrotemporal Spikes. In (Ed.), *Epilepsy - Update on Classification, Etiologies, Instrumental Diagnosis and Treatment*. **[Crossref]**
3. Parisi P, Villa MP, Pelliccia A, Rollo V C, Chiarelli F, Verrotti A et al. Panayiotopoulos syndrome: diagnosis and management. *Neurol Sci*. 2007;28:72-9. **[Crossref]**
4. Drees M, Kulkarni N, Vidaurre. Electrical Status Epilepticus during Sleep and Evaluating the Electroencephalogram. *J Pediatr Epilepsy*. 2021;10:141-6. **[Crossref]**
5. Murthy J. Intracranial arachnoid cysts: Epileptic seizures. Neurol India. 2013;61:343-4. **[Crossref]**
6. Gjerde PB, Litleskare S, Lura G, Tangen T, Hellan CA. Anxiety and Depression in Patients with Intracranial Arachnoid Cysts *A Prospective Study. World Neurosurg*. 2019;132:645-53. **[Crossref]**
7. Panayiotopoulos CP. Benign childhood partial epilepsies: Benign childhood seizure susceptibility syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1993;56(1):2-5. **[Crossref]**
8. HalászP, KelemenA, Rosdy B, Rásonyi G, ClemensB, Sz- cs A. Perisylvian epileptic network revisited. *Seizure*. 2019;65:31-41. **[Crossref]**
9. Hirsch E, French J, Scheffer IE, Bogacz A, Alsaadi T, Sperling MR, et al. ILAE definition of the Idiopathic Generalized Epilepsy Syndromes: Position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*. 2022;63(6):1475-99. **[Crossref]**
10. Panayiotopoulos CP. Syndromes of idiopathic generalized epilepsies not recognized by the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 2005;46:57-66. **[Crossref]**
11. Giordano L, Vignoli A, Cusmai R, Parisi P, Mastrangelo M, Coppola G, et al. Early onset absence epilepsy with onset in the first year of life: a multicenter cohort study. *Epilepsia*. 2013;54:66-9. **[Crossref]**
12. Dooley JM, Hayden JD. Benign febrile myoclonus in childhood. *Can J Neurol Sci*. 2004;31(4):504-5. **[Crossref]**
13. Pavone P, Pappalardo XG, Parano E, Falsaperla R, Marino SD, Fink JK, Ruggieri M. Fever-Associated Seizures or Epilepsy: An Overview of Old and Recent Literature Acquisitions. *Front Pediatr*. 202221;10:858945. **[Crossref]**
14. Fox K, Wells ME, Tennison M, Vaughn B. Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome (FIRES): A Literature Review and Case Study. *Neurodiagn J*. 2017;57(3):224-33. **[Crossref]**
15. Panayiotopoulos C.P. Ed. J Engel. Epilepsy with generalized tonic-clonic seizures alone Updated 19.02.2020. https://www.medlink.com/articles/epilepsy-with-generalized-tonic-clonic-seizures-alone
16. Thomas P, Valton L, Genton P. Absence and myoclonic status epilepticus precipitated by antiepileptic drugs in idiopathic generalized epilepsy. *Brain*. 2006;129:1281-92. **[Crossref]**
17. *Viktor Frankl's Contribution to Spirituality and Aging*. Edt. Kimble, Melvin A; 2014 Wikipedia
18. Koutroumanidis M, Agathonikou A; Panayiotopoulos C P. Self induced noogenic seizures in a photosensitive patient. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998;64(1):139-40. **[Crossref]**
19. Sourbron J, Neishay A, Yancheng L, Thiele EA. Ictal EEG in sunflower syndrome: Provoked or unprovoked seizures?. *Epilepsy & Behavior*. 2020; 113:107470. **[Crossref]**
20. Berg AT. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsy: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2010;51:676-85. **[Crossref]**
21. JH Cross. Expert Opinion on the Management of Lennox-Gastaut Syndrome: Treatment Algorithms and Practical Considerations; *Front Neurol*. 2017;29:1-17. **[Crossref]**
22. Sleep and Epilepsy Link by Plasticity Halász P and Szűcs A,. Sleep and Epilepsy Link by Plasticity; *Front Neurol* 2020; 11:1-26 **[Crossref**

BÖLÜM 3
BAŞ AĞRILARI

BÖLÜM 3.1
BAŞ AĞRILI HASTAYA GENEL YAKLAŞIM VE SINIFLAMA

Sabahattin SAİP

DOI: 10.5152/5831

Baş Ağrılı Hastaya Genel Yaklaşım ve Sınıflama

General Approach and Classification of the Patient with Headache

BÖLÜM HAKKINDA

Baş ağrısı, Dünya Sağlık Örgütüne göre en yaygın görülen sağlık sorunları sıralamasında 10.cu sırada, engelliliğe en çok neden olanlar arasında ise 5.ci sırada yer alır. Nörolojik bozukluklar içinde ise ilk sıradadır. Uluslararası Baş Ağrısı Derneği 1988, 2004, 2013 ve son olarak 2018'te baş ağrılarını sınıflamış, tanı kriterlerini belirleyerek hekimlerin ve araştırıcıların kullanımına sunmuştur. Güncel sınıflama, baş ağrılarını etyoloji ve semptomlara göre, A- Primer Baş ağrıları, B- Sekonder Baş ağrıları ve C- Ağrılı Kraniyal Nöropatiler, diğer yüz ağrıları olmak üzere 3 ana bölümde toplamıştır.

Anahtar kelimeler: Baş ağrısı, acil, sınıflama

ABOUT the CHAPTER

According to the World Health Organization, headache ranks 10th among the most common health problems and 5th among the leading causes of disability. It is the foremost neurological disorder. The International Headache Society classified headaches and established diagnostic criteria in 1988, 2004, 2013, and most recently in 2018, providing these criteria for use by physicians and researchers. The current classification categorizes headaches based on etiology and symptoms into three main sections: A- Primary Headaches, B- Secondary Headaches, and C- Painful Cranial Neuropathies, Other Facial Pains.

Keywords: Headache, emergency, classification

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ T.C. CERRAHPAŞA 1453

İnsanlık tarihi boyunca önemli sağlık sorunlarından olan baş ağrısı, hemen hemen her toplumda, ırksal ve coğrafi bazı farklılıklar olmakla birlikte halen en yaygın sağlık sorunlarındandır. Yapılmış pek çok epidemiyolojik çalışma, baş ağrılarının, özellikle de migrenin yaşam kalitesini bozan ve sosyoekonomik yükü en fazla olan sağlık problemlerinden olduğunu göstermiştir. Dünya Sağlık Örgütüne göre en yaygın görülen sağlık sorunları sıralamasında 10.cu sırada, engelliliğe en çok neden olanlar arasında ise 5.ci bozukluk olarak yer alır. Nörolojik bozukluklar içinde ise ilk sıradadır [1,2]. Genel nöroloji polikliniklere başvuran hastaların önemli bir bölümü var olan baş ağrıları nedeniyle başvururlar. Yine nöroloji acil polikliniklerine başvuru nedenleri arasında önemli bir yer tutmaktadır. Acil polikliniklerine sadece başağrısı nedeniyle başvuran kişi her zamanki migren atağı ndeniyle başvurmuş olabileceği gibi, subaraknoid kanama gibi yaşamını tehdit eden bir nedenle de başvurmuş olabilir. Bu nedenle kişinin başvuru nedeni olan başağrısının iyi sorgulanması ve hem nörolojik hem sistemik muayenesinin yapılması hayati önemdedir.

Baş ağrısının bu kadar sık görülür olmasının başlıca nedeni, baş ve çevresinde ağrıya duyarlı yapıların çok olmasıdır. Saçlı deri, baş ve boyun kasları, periost, göz, kulak, burun, boğaz, intrakranial arterlerin proksimal kısımları, meningeal arterler, venöz sinüsler ve büyük venler, V, IX, X kranial sinirler ile ilk üç servikal spinal sinirler başlıca ağrıya duyarlı yapılardır. Bu yapıların basıya uğramaları ve yer değiştirmeleri, steril ve nonsteril iltihabi patolojileri, baş ve boyun kaslarının sürekli kasılmaları, intrakranial ve ekstrakranial arterlerin çap değişiklikleri, beyin omurilik sıvısının basınç artması ya da azalması, ağrıya duyarlı sinirlerin irritasyona uğramaları ağrı nedeni olabilir. Tüm bu bilgilerden anlaşılacağı gibi baş ağrılarının pek çok nedeni olabilir.

Bu kadar sık görülmesi ve birçok nedene bağlı olarak ortaya çıkması nedeniyle başağrı-

Sabahattin Saip

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
E-posta: ssaip@istanbul.edu.tr

Bu bölümü alıntıla / Cite this chapter as:
Saip, S. Baş Ağrılı hastaya genel yaklaşım ve sınıflama. Siva A, Kızıltan M, Yeni SN, Karaali Savrun F, ed. *Nöroloji Ders Kitabı II: Sinir Sistemi Hastalıkları ve Tedavi* içinde. İstanbul: İÜC Üniversite Yayınevi; 2024: 149-152.Cilt II.

CC BY 4.0: Telif hakkı yazarlardadır. Bu kitabın içeriği Creative Commons Atıf 4.0 Uluslararası lisans altında lisanslanmıştır.

larını sınıflama çalışmaları araştırıcıların hep gündeminde olmuştur. Uluslararası Baş Ağrısı Derneği'nin (International Headache Society-IHS) 1988, 2004, 2013 ve son olarak 2018'te baş ağrılarını sınıflamış, tanı kriterlerini belirlemiş ve klinisyenlerin, araştırıcıların kullanımına sunmuştur[3]. Her üç sınıflama da epidemiyolojik, klinik, labaratuar, görüntüleme ve genetik çalışmalar baz alınarak yapılmıştır. İlk sınıflamada epidemiyolojik ve klinik çalışmalar temel oluştururken, ikincisine labaratuar ve görüntüleme çalışmaları önemli katkı sağlamıştır. Son sınıflamada ise tüm bunlara genetik çalışma verilerinin de değerlendirildiğini görmekteyiz.

Güncel sınıflama, baş ağrılarını etyoloji ve semptomlara göre, A- Primer Başağrıları, B- Sekonder Başağrıları ve C- Ağrılı Kraniyal Nöropatiler, diğer yüz ağrıları ve BA'ları olmak üzere 3 ana bölümde toplamıştır (Tablo 1). Eğer baş ağrısına neden olan ikincil bir olay söz konusu ise (Tümör, enfeksiyon, beyin damar hastalığı, glokom, akut sinüzit...) bu 'sekonder baş ağrısı' olarak değerlendirilir. Yok eğer öykü, fizik ve nörolojik muayene veya gerektiğinde ileri tetkikler ile ağrının nedeni olarak yapısal bir değişiklik veya sistemik bir hastalık veya geçirilmiş kafa travması söz konusu değil ise, o zaman 'primer baş ağrısı' olarak kabul edilmektedir. Tüm baş ağrılarının yaklaşık %90'ını primer baş ağrıları oluşturmaktadır [2]. Primer baş ağrıları tamamen semptomatolojiye, öyküye göre tanıları konduğundan her biri için tanı kriterleri oluşturulmuştur.

Tablo 1. Uluslararası Baş Ağrısı Derneği (International Headache Society-IHS) tarafından önerilen güncel baş ağrıları sınıflaması

A-PRİMER BAŞAĞRILARI
1.Migren
2.Gerilim tipi başağrısı
3.Küme ve diğer otonomik trigeminal başağrıları
4.Diğer primer başağrıları
B-SEKONDER BAŞAĞRILARI
5. Baş ve/veya boyun travmasına bağlanan başağrısı.
6. Kraniyal yada servikal vasküler bozukluklara bağlanan başağrısı.
7. Damarsal olmayan intrakraniyal bozukluklara bağlanan başağrıları
8. Bir maddeye veya bunun kesilmesine bağlanan başağrısı
9. Enfeksiyoa bağlanan bağlanan başağrısı.
10. Homoestaz bozukluklarına bağlanan başağrısı
11. Kafatası, boyun, gözler, kulaklar, burun, sinüsler, dişler, ağız veya diğer yüz ve kranyal yapıların bozukluklarına bağlanan baş ve yüz ağrısı
12. Psikiatrik bozukluklara bağlanan başağrısı
C:KRANİYAL NEVRALJİLER, MERKEZİ VE BİRİNCİL YÜZ AĞRISI VE DİĞER BAŞAĞRILARI
13.Kraniyal nevraljiler ve yüz ağrılarının santral nedenleri
14.Diğer başağrısı, kraniyal nevralji, santral veya birincil yüz ağrısı

Sınıflamadan da anlaşılacağı gibi birçok nedene bağlı olarak baş ağrısı görülebilir. Üstelik %90 gibi bir oranda altta yatan gösterilebilir bir neden olmaksızın görülebilir. Klinisyenin sorumluluğu baş ağrısı nedeniyle başvuran kişinin ağrısını tanımak ve tedavi etmektir. Öncelik doğru tanı olduğuna göre, hekimliğin birincil kuralı olan iyi bir anamnez, öykü, sorgulama sonucunda kişinin ağrısını ve aynı zamanda kişiyi iyi tanımakla başlar her şey. Evet '10 N, 1 K' kuralı çerçevesinde önce ağrıyı sonra da kişiyi tanımakla, önce ağrının primer mi? (Migren, Gerilim, Küme, diğer..), yoksa sekonder mi? olduğunu anlamaya çalışırız. (Tablo 2) Primer başağrıları kronik ve tekrarlayıcı, sekonder başağrılarının da genellikle yeni, akut, subakut olduklarına göre öncelikle ağrının nasıl ve ne zaman başladığı, nasıl seyrettiği sorularıyla başlamak ilk ayırım için uygun olur. Kişi başvuru nedeni olan ağrısıyla ilk kez karşılaşmış ve onu çok tanımıyorsa öncelik ikincil bir nedene verilmeli ve o yönde ilerlemeli.

Tablo 2. Baş ağrısının, başı ağrıyan kişinin tanınması için sorulması gereken öncelikli sorular

10N	1K
Ne zaman başladı?	Kim?
Nasıl başladı?	Cinsiyet
Nasıl seyrediyor?	Gebelik
Neresi ağrıyor?	Yaş
Nasıl bir ağrı?	İlaç deneyimi
Ne şiddette bir ağrı?	Başka hastalık varlığı....
Neler öncülük ediyor?	
Neler eşlik ediyor?	
Neler tetikliyor?	
Ne kadar sürüyor?	

Baş Ağrısı Temporal Profiline Göre Ayırıcı Tanı

Akut Yerleşimli Baş Ağrısı

Dakikalar içinde zirveye çıkan ani bir ağrı başlangıcı, özellikle de bu ağrı ilk kez yaşanıyorsa, potansiyel organik-yapısal bir nedeni, özellikle de subaraknoid kanama (SAK) olasılığını işaret etmelidir. Şiddetli baş ağrıları ayrıca karotis veya vertebral arter diseksiyonu, temporal arterit, intrakraniyal venöz sinüs trombozu, menenjit ve glokom atağı gibi çeşitli durumların ilk belirtisi olabilir[4,5]. Bu semptomlar aynı zamanda migren, arteriyel diseksiyon, akut hipertansif kriz ve feokromasitoma ile de ilişkili olabilir[4]. İlk değerlendirmeyi yapan doktorun ayırıcı tanısında bu olasılıkları dikkate alması önemlidir.

Akut şiddetli baş ağrısı ile gelen hastaya ilk yaklaşım semptomatik ağrı giderici tedavi olmalı, ardından altta yatan nedeni, tanıyı anlamak üzere öncelikle iyi bir sistemik ve nörolojik muayene yapılmalıdır. Bir yandan hastanın ateşi, arteriyel kan basıncı ölçülürken diğer yandan bilinç durumu, ense sertliği, göz dibi incelemesi, taraf seçen bulgunun var olup olmadığı bakılmalıdır. Daha sonra da zaman kaybetmeden tanı, ayırıcı tanı için gerekli incelemelere başvurulmalıdır. Hedef labaratuar incelemelere hemogram, kan biyokimyası, mutlaka eritrosit sedimantasyon hızı ile başlanmalı, duruma, düşünülen öncelikli tanıya, uygun görüntüleme yöntemleri (BT, MR..) devreye sokulmalıdır. Gereklilik durumunda lomber ponksiyon yapılması akılda tutulmalıdır.[4]

Akut, kişinin yaşamındaki en şiddetli başağrısı aksi ispatlanana kadar SAK'tır!!!!

Daha yavaş gelişen, yani saatler veya günler içinde giderek şiddetlenen ağrıların ayırıcı tanısında, nonsefalik sistemik infeksiyonlara (ör. üst solunum yolu infeksiyonları vd. viral infeksiyonlara) eşlik eden başağrıları akut sinüzit, glokom atağı, göz veya kulağın inflamatuar hastalıkları, menenjit, temporal arterit, dural sinüs trombozu ve gelişmekte olan intraserebral vasküler olaya öncelik eden "kılavuz" ağrılar akla gelmelidir.[6]

Subakut Yerleşimli Baş Ağrıları

Günlerce veya haftalarca süren ve giderek artarak çok şiddetli bir seviyeye ulaşan baş ağrılarının ayırıcı tanısında öncelikle kafa içi basıncını artırabilecek merkezi sinir sistemi içinde yer kaplayıcı

kitle bağlı durumların göz önünde bulundurulması çok önemlidir. Doğru tanı ve uygun tedaviyi sağlamak için bu potansiyel nedenler kapsamlı bir şekilde araştırılmalıdır.[2,6]

Subakut yerleşimli baş ağrılarında öncelikle merkezi sinir sisteminde yer kaplayıcı lezyon akla gelmeli ve dışlanmalı!!!

Ağrının pozisyonla artıyor ya da azalıyor olması kafa içi basınç değişikliğini akla getirmeli. Ayakta ağrının başlaması ve artması, yatar pozisyonda ise ağrının azalması, geçmesi intrakranyal hipotansiyona işaret eder. Ağrının sabah başlaması, yatar pozisyonda, eforla artması, bulantı kusmanın eşlik etmesi, huzursuzluk kafa içi basınç artışını düşündürtür. Böylesi bir durumda iyi bir sistemik, nörolojik muayeneden sonra hızla kranyal görüntüleme (MR) ve sonrasında kontrendike bir durum yoksa LP yapılarak BOS basıncı bakılmalı ve gerekli tedavi girişimlerine başlanmalıdır.

Pozisyonla, artan/azalan, başağrılarında BOS basınç değişikliği akla gelmeli!!!

Öksürme, eğilme, ıkınma gibi valsalva manevralarıyla ortaya çıkan, artan başağrılarında öncelikle atlanto-aksiyal bileşke patolojisi, özellikle de Arnold Chiari malfarmasyonu akla gelmeli ve buna yönelik uygun görüntleme yöntemlerine başvurulmalı.[6]

Valsalva manevraları ile tetiklenen BA'da, Arnold-Chiari malformasyonu düşünülmeli!!

Kronik Baş Ağrısı

Eğer kişi ağrısını tanıyor ise, yani geçmişte de benzer ağrılar yaşamış ise, o zaman büyük olasılıkla söz konusu ağrı primer tip başağrısıdır. Eğer durum böyleyse o zaman primer başağrılarından hangisi olduğunu anlamak da tamamen geri kalan 'N' ile başlayan soruları sormak ve yanıtları doğru yerleştirmekten geçmektedir. Başın neresi ağrıyor? (yarım, tüm, arka, orbito-frontal..), nasıl bir ağrı? (zonklayıcı, oyucu, künt..), ne şiddette? (hafif, orta, şiddetli, çok şiddetli..), ne kadar sürüyor? (çok kısa-saniyeler, kısa-saatler, uzun-gün, günler..), ne öncülük ediyor? (ağrı öncesi konsantrasyon güçlüğü, esneme, bir şey yeme isteği..., her hangi bir nörolojik, görsel disfonksiyon, aura..), ne eşlik ediyor? (bulantı, kusma, foto-fonofobi, gözde kızarıklık, yaşarma, alında terleme, burunda tıkanıklık hissi gibi otonomik bulgular..), neler tetikliyor? (stres, açlık, mens, yorgunluk, mevsim dönümü.....) sorularına alınacak yanıtlara göre kişinin tanısı konur. Sonraki aşama 1K, yani kişiyi tanımaktır. Cinsiyeti, yaşı, hamile, kilosu, iştahı, uykusu, başka bir sistemik hastalığı olup olmadığı sorgulanmalıdır. Bu hem tanıya katkısı olacak, özellikle de planlanacak tedaviyi belirleyecektir.

Kişi ağrısını tanıyorsa, primer baş ağrıları (migren, gerilim, küme) gözden geçirilmeli!

Sadece iyi bir öykü ve gerektiğinde dışlama yöntemiyle tanısı konabilen primer baş ağrılarını öncelikle birinci basamakta görev yapan hekimler olmak üzere hemen hemen her branşta hekimlerin iyi tanımasının gerekliliği açıktır. Tablo 3'te belli başlı primer baş ağrılarının özellikleri yer almaktadır.[7,8]

Sonuç olarak; hayatı boyunca baş ağrısı yaşamamış insan yoktur. Bu ağrının altında, kişinin yaşamını tehdit eden bir neden olabileceği gibi, sıradan canını sıkmış, sosyal bir olay da olabilir. Durum böyle olunca, önce iyi bir tıbbi öykü ve iyi bir nörolojik muayene yapılmalı. Tablo 4'te baş ağrısı öyküsü ve muayenede dikkat edilmesi ve ciddiye alınması gereken durumlar not edilmiştir.[9, 10]

Tablo 3. Primer baş ağrıları klinik özellikleri

	MİGREN	Gerilim Tipi Baş Ağrısı	Küme Baş Ağrısı
Cinsiyet (K/E)	2-3/1	3-4/1	1/3-4
Yaş (yıl)	20-40	20-40	30-50
Prevelans (%)	10-20	30-50	2-4
Lokalizasyon	Bir baş yarımında	Başın tamamında	Unilateral, periorbital
Ağrı karakteri	Zonklayıcı	Ağırlık hissi şeklinde	Saplanıcı, keskin
Tetikleyiciler	Açlık, stres, uyku deprivasyonu, menstruasyon	Stres	Mevsim değişiklikleri, alkol kullanımı
Prodromal bulgular	Esneme, iştah değişikliği, konsantrasyon güçlüğü	Stres	(-)
Başlangıç paterni	Hafif orta şiddette, oksipital ya da temporal bölgeden başlangıç	Özgün bir paterni yok	Aniden ve hızla şiddetlenme, Uyku sırasında
Ağrı şiddeti	Orta-Şiddetli	Hafif-Orta	Çok şiddetli
Eşlik eden belirti ve bulgular	Bulantı, kusma, fotofobi, fonofobi	(-)	Periorbital eritem, ödem, nasal konjesyon
Ağrı süresi	1-3 gün	30 dakika-7 gün	15-180 dakika

Tablo 4. Baş ağrısı öykü ve muayenesinde dikkate alınması gereken durumlar

Başağrısı öykü ve muayenesinde kırmızı bayraklar
Başağrısının 10 yaş altı ya da 40 yaş üstü başlamış olması.
Artarak, israrcı seyir.
Sabah erken ortaya çıkması
Ani başlaması (gökgürültüsü başağrısı)
Sistemik bir hastalığın varlığı (kanser, romatolojik hastalık...)
Başağrısında karakter değişikliği (ağrı sıklığında, şiddetinde değişiklik gibi)
Öksürme, ıkınma, eğilmeyle ortaya çıkan ve artan başağrısı
Pozisyonla ilişkili olması (yatar pozisyonda azalması/artması ya da ayakta artması/azalması gibi.)
Başağrısına sistemik bulguların (ateş, miyalji, kilo kaybı) eşlik etmesi
Ağrının hep aynı lokalizasyonda, tarafta olması
Ağrıya başka nörolojik bulgu eşlik etmesi.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazar çıkar çatışması bildirmemiştir.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Declaration of Interests: The author declares that there are no competing interests.

Kaynaklar

1. Saylor D, Steiner TJ. The global burden of headache. *Semin Neurol*. 2018;38(2):182-190. **[Crossref]**
2. Saip S. Başağrısı bozukluklarının sınıflaması. In: İnan LE, ed. *Nörolojide Yeni Ufuklar*: Başağrıları. Güneş Tıp Kitabevi; 2011:15-32.
3. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The international classification of headache disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018;38(1):1-211. **[Crossref]**
4. Uygunoğlu U, Saip S. Acil serviste başağrılı hastaya yaklaşım. In: *İç Hastalıklarında Aciller*. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri-82; 2015:522-539.
5. Day JW, Raskin NH. Thunderclap headache: symptom of unruptured cerebral aneurysm. *Lancet*. 1986;(328):1247-1248. **[Crossref]**
6. Olesen J, Dodick DW. The history and examination of headache patients. In: Goadsby PJ, Ramadan NM, Tfelt-Hansen P, Welch KMA, eds. *The Headaches*. 3rd ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2006:43-53.
7. Aguilar-Shea AL, Membrilla Md JA, Diaz-de-Teran J. Migraine review for general practice. *Aten Primaria*. 2022;54(2):102208. **[Crossref]**
8. May A. Diagnosis and clinical features of trigemino-autonomic headaches. *Headache*. 2013;53(9):1470-1478. **[Crossref]**
9. Cady RK. Red flags and comfort signs for ominous secondary headaches. *Otolaryngol Clin North Am*. 2014;47(2):289-299. **[Crossref]**
10. Negro A, Delaruelle Z, Ivanova TA, et al; European Headache Federation School of Advanced Studies (EHF-SAS). Headache and pregnancy: a systematic review. *J Headache Pain*. 2017;18(1):106. **[Crossref]**

IUC UNIVERSITY PRESS

BÖLÜM 3.2
PRİMER BAŞ AĞRILARI

BÖLÜM 3.2.1
MİGREN

Uğur UYGUNOĞLU

DOI: 10.5152/58321

Migren

Migraine

BÖLÜM HAKKINDA

Migren, genetik yatkınlığı olan bireylerde baş ağrısının ön planda olduğu, tekrarlayıcı ve günlük yaşam aktivitelerini etkileyen bir nörovasküler baş ağrısı sendromudur. Migrenin prevalansı dünya genelinde %3 ile %35 arasında değişmektedir; bu oran erkeklerde %5-9, kadınlarda %12-25 arasında bulunmuştur. Ülkemizde ise prevalans 1998 ve 2008 yıllarında %16.4, 2013 yılında %16.7 olarak saptanmıştır. Migren her toplumda kadınlarda erkeklere göre daha sık görülmektedir. Migrenin nedenleri multifaktöriyel olup, tetikleyiciler kişiden kişiye değişebilir. Migrenin genetik bileşeni önemlidir ve 38 genomik lokus tespit edilmiştir. Migren patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte, vasküler teori ve nörovasküler teori gibi çeşitli teoriler öne sürülmüştür. Migrenin dört fazı vardır: prodrom, aura, ağrı ve postdrom. Migren baş ağrıları genelde tek taraflı, zonklayıcı karakterde, 4-72 saat süren, orta-ağır şiddette, bulantı-kusma, foto-fonofobi gibi semptomlarla karakterizedir. Uluslararası Baş Ağrısı Bozuklukları Sınıflaması'na göre migren; aurasız migren, auralı migren, kronik migren, migren komplikasyonları ve migrenle ilişkili epizodik sendromlar olarak sınıflandırılır. Aurasız migren en yaygın tiptir. Auralı migren ise görsel, duysal veya diğer sinir sistemi semptomları ile karakterizedir. Kronik migren, ayda 15 gün veya daha fazla görülen baş ağrılarıdır.

Anahtar kelimeler: migren, başağrısı, tanı

ABOUT the CHAPTER

Migraine is a recurring neurovascular headache syndrome that primarily affects individuals with a genetic predisposition, significantly impacting daily life activities. The prevalence of migraine varies worldwide, ranging from 3% to 35%; among men, it is 5-9%, and among women, it is 12-25%. In Turkey, the prevalence was 16.4% in 1998 and 2008, and 16.7% in 2013. Migraine is more common in women than men. The causes of migraine are multifactorial, and triggers can vary individually. The genetic component of migraine is significant, with 38 genomic loci identified. The exact pathogenesis of migraine is not fully understood, but various theories, such as the vascular theory and neurovascular theory, have been proposed. Migraine has four phases: prodrome, aura, headache, and postdrome. Migraine headaches are typically unilateral, throbbing, lasting 4-72 hours, and characterized by moderate to severe intensity, nausea-vomiting, and photophobia-phonophobia. According to the International Classification of Headache Disorders, migraine is classified as migraine without aura, migraine with aura, chronic migraine, migraine complications, and episodic syndromes associated with migraine. Migraine without aura is the most common type. Migraine with aura is characterized by symptoms of visual, sensory, or other central nervous system. Chronic migraine involves headaches occurring 15 or more days per month.

Keywords: Migraine, headache, diagnosis

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ T.C. CERRAHPAŞA 1453

Migraine

Migren, genetik yatkınlığa sahip bireylerde, baş ağrısının ön planda olduğu ve farklı semptomların eşlik ettiği, tekrarlayan ve kişinin günlük yaşam aktivitelerini etkileyen multifaktöriyel bir nörovasküler primer baş ağrısı sendromudur. 'Migren' kelimesi tek taraflı anlamına gelen 'hemikrania'dan türemiş olsa da migren ağrısı migrenlilerin yaklaşık yarısında iki taraflıdır.

Migren prevalansı üzerine birçok çalışma yapılmış, ancak kullanılan farklı metodolojik yöntemler farklı sonuçlara yol açmıştır. Uluslararası çalışmalarda migren prevalansı %3 ile %35 arasında kaydedilmiş olup, bu oran erkeklerde %5-9, kadınlarda %12-25 arasında değişmektedir. 170.000 kişinin değerlendirildiği en kapsamlı çalışma olan 'Eurolight

Uğur Uygunoğlu

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Nöroloji Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
E-posta: ugur.uygunoglu@iuc.edu.tr

Bu bölümü alıntıla / Cite this chapter as:
Uygunoğlu U. Migren. Siva A, Kızıltan M, Yeni SN, Karaali Savrun F, ed. *Nöroloji Ders Kitabı II: Sinir Sistemi Hastalıkları ve Tedavi* içinde. İstanbul: İÜC Üniversite Yayınevi; 2024: 154-159. Cilt II.

CC BY 4.0: Telif hakkı yazarlardadır. Bu kitabın içeriği Creative Commons Atıf 4.0 Uluslararası lisans altında lisanslanmıştır.

Projesi'nde prevalans %14.7 (%8 erkek, %17.6 kadın) olarak bildirilmiştir[1]. Ülkemizde yapılan çalışmalar da uluslararası prevalans ve insidans çalışmaları ile benzerlik göstermektedir. Ülkemizde prevalans 1998 yılında %16.4, 2008 yılında %16.4 ve 2013 yılında %16.7 olarak bulunmuştur. ICHD-II tanı kriterleri kullanılarak yapılan insidans çalışmasında ise yıllık insidans %2.38 olarak kaydedilmiştir (kadınlarda %2.98; erkeklerde %1.93) [2]. Cinsiyet açısından bakıldığında, her toplumda migren kadınlarda 3:1 veya 2:1 oranında daha sık görülmektedir ve ülkemizde bu oran üç kadına bir erkektir. Dünya Sağlık Örgütü'nün yaşam kalitesini düşürerek özürlülüğe yol açan hastalıklar sıralamasında, migren kadın ve erkeklerde ilk 10 hastalık arasında yer alırken, kadınlarda ilk 5 içerisindedir [3]. Migrenin multifaktöryel bir etiyolojiye sahip olduğu düşünülmektedir. Tetikleyiciler bireyler arasında değişkenlik göstermekle birlikte, emosyonel stres, uyku bozuklukları, kokular, açlık, çevresel faktörler (rüzgar, yüksek ses, parlak ışık, iklim değişiklikleri), mayalı içecekler, kafein ve hormonal değişiklikler (menstrüel migren) tetikleyiciler arasında yer alabilir. Hormonal değişiklikler ile migren ağrısı arasındaki ilişki nedeniyle ICHD-3 ek bölümünde iki tür menstrüel migren tanımlanmıştır: Menstrüasyon ilişkili migren ve saf menstrüel migren. Ağrının üç menstrüel siklusun en az ikisinde, menstrüasyonun yalnızca 1 ±2. gününde (-2. gün ile +3. gün) ortaya çıkması ve siklusun diğer günlerinde görülmemesi saf menstrüel migren olarak tanımlanırken, siklusun diğer günlerinde migren ağrısının olması menstrüasyon ilişkili migren olarak sınıflandırılır [4].

Migren patofizyolojisinde genetik komponentin önemli rol oynadığı ailesel vakalar ile gösterilmiştir. Özellikle ailesel hemiplejik migrende saptanan genetik mutasyonlar bunu desteklemektedir. Ayrıca migrenli hastaların ailelerinde migren öyküsü bulunması da genetik yatkınlığı desteklemektedir. Migrenle ilgili 38 genomik lokus tespit edilmiştir [5].

Migren patogenezi henüz tam olarak bilinmemektedir. Günümüze kadar migren patogenezi ile ilgili birçok çalışma yapılmış ve çeşitli teoriler ortaya atılmıştır. Migren patogenezine yönelik en eski teori vasküler teoridir. Bu teoriye göre migren atağı sırasında intrakraniyal damarlarda vazokonstrüksiyon ile aura fazı oluşmakta, ardından gelişen vazodilatasyon ile ağrı fazı meydana gelmektedir. Nörovasküler teoride ise kortikal yayılan depresyon (CSD) tanımı öne sürülmüştür. Bu teoriye göre migren, CSD ve bunun sonucunda trigeminovasküler yapıların uyarılması ile ağrının algılanmasıdır. Oksipital korteks, periakuaduktal gri cevher, retiküler formasyon, rafe nükleusları ve lokus seruleus migrene yol açan ağrı merkezleri olarak belirtilmektedir. Bu yapıların herhangi bir tetikleyici ile uyarılması ile kortikal-nöronal yayılan depresyon dalgası başlar. CSD, uzun süreli bir nöronal inhibisyona yol açan, 2-6 mm/dakika hızla tüm kortekse yayılan bir dalgadır. Kortiko serebral depresyon sonucu trigeminovasküler sistem uyarılır ve bu yapının içinde yer alan oftalmik dal aracılığı ile dura, araknoid ve pia materdeki damarları, intrakraniyal damarların proksimalini innerve eden trigeminal sinirin ve vasküler yapıların aktivasyonu ile dural kan damarlarından, nosiseptif nöronlarda ağrı uyarıcı vazoaktif nöropeptidler (kalsitonin geni ile ilişkili peptid (CGRP), substans-P, nörokinin A gibi) salınır ve vazodilatasyon olur. Vazoaktif maddelerin periferik ve santral düzeyde trigeminal sistemin sensitizasyonu ile oluşan duysal inputlar da ikinci sıra nöronlarla talamusa projekte olurlar. Buradan kortekse ulaşan duysal inputlar ağrı olarak algılanır ve migrenin ağrı dönemi oluşur. Migren aurasının da CSD sonucundaki bir nöronal disfonksiyon sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir. CSD dalgasının bölgesel kan akımında bir azalma ile izlendiği manyetik rezonans (MR) gibi birçok görüntüleme yöntemi ile gösterilmiştir. CSD ile meydana gelen vazospazm ve hipoperfüzyon daha çok aura ile ilişkilendirilse de pozitron emisyon tomografisi (PET) ve MR ile yapılan çalışmalar, aurasız migren hastalarında da posterior sistemde hipoperfüzyon geliştiğini göstermiştir. Kortikal yayılan depresyon, migrene neden olan nörofizyolojik bir olaydır ve potansiyel olarak bir vazospazm yoluyla nadir de olsa migren komplikasyonu olan migrenöz enfarkta neden olabilir [6-8]. Bu bilgilere ek olarak literatürdeki diğer çalışmalar incelendiğinde, atak sırasında özellikle posterior alanda, atakla aynı tarafa lokalize hipoperfüzyon saptanmıştır. Bir diğer bilgi ise migren atağının aura fazında hipoperfüzyonun, ağrı fazına geçtiğinde hiperperfüzyon olduğudur. Bu hipoperfüzyon alanları genelde vasküler sulama alanı ile ilişkili bulunmamış, ancak daha çok beynin posterior alanlarını etkilediği gösterilmiştir. Özellikle distal arteryal dalların azalmış olduğu, bununla birlikte yapılan perfüzyon çalışmalarında bununla korele hipoperfüzyon saptandığı gösterilmiştir [9].

Migren, prodrom, aura, ağrı ve postdrom olmak üzere dört fazda değerlendirilebilir. Ancak migreni olan bireylerde bu aşamaların hepsinin olması gerekmez. Prodromal dönem, hastaların %20 -60'ında mevcut olup saatler veya günler sürebilen, depresyon, kognitif etkilenme, iştah değişiklikleri, irritabilite ve konsantrasyon güçlüğü gibi semptomları içerebilir. Migren baş ağrılarının yaklaşık %80-85'i aurasız, %15-20'si ise auralıdır. Aura semptomları, görsel, duysal, motor, dil ve beyin sapı bozukluklarını içeren geçici fokal nörolojik semptomlardır. Aura, ağrı döneminden önce ortaya çıkar, dakikalar içinde yavaş olarak gelişir (5-20 dakika) ve 60 dakikadan kısa süre içinde kaybolur. Migren baş ağrısı genelde tek taraflı, zonklayıcı karakterde, 4-72 saat sürebilen, orta-ağır şiddette, bulantı-kusma, foto-fonofobi eşlik edebilen ataklarla karakterize baş ağrısıdır. Migren baş ağrısı genelde fiziksel aktivite ile özellikle başın öne doğru eğilmesi ile şiddetlenir. Migrenin son aşaması olan postdrom dönem, hastaların neredeyse %80'inde meydana gelen ve yaklaşık 24-48 saat süren yorgunluk, konsantrasyon eksikliği ve ensede sertlik gibi belirtilerle karakterizedir [10]. Tablo 1'de migren fazları ve semptomatolojisi yer almaktadır.

"The International Classification of Headache Disorders 3rd edition" sınıflamasında migren aşağıdaki şekilde sınıflandırılmıştır [4,11]:

1.1. Aurasız migren
1.2. Auralı migren
1.2.1 Tipik auralı migren
1.2.1.1 Tipik başağrılı aura
1.2.1.2 Tipik başağrısız aura
1.2.2 Beyin sapı auralı migren
1.2.3 Hemiplejik migren
1.2.3.1 Familyal hemiplejik migren (FHM)
1.2.3.1.1 Familyal hemiplejik migren tip 1 (FHM1)
1.2.3.1.2 Familyal hemiplejik migren tip 2 (FHM2)
1.2.3.1.3 Familyal hemiplejik migren tip 3 (FHM3)
1.2.3.1.4 Familyal hemiplejik migren tip, diğer lokuslar
1.2.3.2 Sporadik hemiplejik migren
1.2.4 Retinal migren
1.3. Kronik migren
1.4. Migren komplikasyonları

1.5. Olası migren
1.6. Migrenle ilişkili epizodik sendromlar

1. Aurasız migren

Migren tipleri içerisinde en sık görülenidir.

Aurasız migren tanı kriterleri aşağıdaki gibidir:

A) B-D maddelerine uyan en az 5 atak

B) Baş ağrısının 4-72 saat sürmesi

C)Aşağıdaki özelliklerin en az ikisini gösteren başağrısı

1. tek taraflı yerleşim

2. zonklayıcı nitelik

3. orta veya ağır şiddet

4. rutin fiziksel aktivite ile artma (yürüme vs.)

D) Başağrısı sırasında aşağıdakilerden en az birinin varlığı

1. bulantı ve/veya kusma

2. fotofobi ve fonofobi

E) Başka bir bozukluğa bağlanmaması

1.2 Auralı migren

Genellikle baş ağrısı ve migrenle ilişkili belirtilerden önce yavaş yavaş gelişen, tek taraflı ve tamamen geri dönebilen görsel, duysal veya diğer merkezi sinir sistemi belirtilerinin görüldüğü, dakikalar süren tekrarlayan ataklar olarak tanımlanır. En sık görülen aura tipi, gözün odaklandığı noktanın yakınında beliren zikzak şeklindeki görüntülerdir. Auranın, baş ağrısı evresiyle birlikte de devam edebileceği unutulmamalıdır. Bununla birlikte, bazı hastalarda tipik auranın ardından migren baş ağrısı görülse de birçok hastada daha hafif bir baş ağrısı ortaya çıkar veya hiç baş ağrısı görülmez. Bu tür hastalarda auralı migren tanı kriterleri karşılanmış olsa bile, hastalar ayırıcı tanıda yer alabilecek geçici iskemik atak ve nöbet açısından değerlendirilmelidir. Beyin sapı belirtilerinden en az ikisinin olduğu ve motor veya retinal belirtilerin olmadığı hastalar beyin sapı auralı migren; monooküler görme kaybının eşlik ettiği hastalar ise retinal migren olarak sınıflandırılır.

Birinci veya ikinci dereceden akrabaların en az birinde motor zayıflık ile seyreden auralı migren öyküsünün olduğu, motor zayıflık ile seyreden auralı migren olması, Ailevi Hemiplejik Migren (FHM) düşündürür. FHM1'de 19. kromozom üzerinde (kalsiyum kanalını kodlayan) CACNA1A geninde mutasyonlar, FHM2'de 1. kromozom üzerinde (Na/K-ATPaz'ı kodlayan) ATP1A2 geninde mutasyonlar, FHM3'te ise 2. kromozom üzerinde (sodyum kanalını kodlayan) SCN1A geninde mutasyonlar saptanmıştır. Bu ailelerin yaklaşık yarısında, migren ataklarından bağımsız olarak kronik ilerleyici serebellar ataksi gelişir.

2. Kronik Migren

Kronik migren, 3 aydan uzun süreyle, ayda en az 8 gün migren baş ağrısı özellikleri taşıyan, ayda 15 gün veya daha fazla görülen baş ağrısıdır. Kronik migrenin toplumda %1-3 oranında bulunduğu ve tüm migren hastalarının %10'undan fazlasını oluşturduğu öngörülmektedir. NSAİİ, ergot türevleri ve triptanların uzun süre boyunca, sık olarak veya yüksek dozlarda kullanımı ilaç aşırı kullanım baş ağrısına yol açabilir. Triptan grubu ilaçların ayda ortalama 10 gün, NSAİİ'lerin ise 15 günden fazla kullanımı ilaç aşırı kullanım baş ağrısı riski oluşturur. Patofizyolojisi halen tam olarak bilinmemektedir.

1.4 Migren Komplikasyonları

Migren komplikasyonları arasında migren statusu, enfarktsız ısrarlı aura, migrenöz enfarkt ve migren aurasının başlattığı nöbet yer alır. Ağrının kesintisiz 72 saatten uzun sürmesi ve bu dönemde hastadaki disabilitenin migren ağrısına göre çok daha şiddetli olması migren statusunu düşündürür. Migren statusu tanısı koymadan önce tüm sekonder nedenler mutlaka dışlanmalıdır. Nörogörüntülemede enfarkt bulgusu olmadan bir hafta ya da daha uzun süre devam eden aura belirtileri enfarktsız ısrarlı aura olarak adlandırılırken, nörogörüntülemede aura ile uyumlu alanda enfarkt saptanırsa migrenöz enfarkt olarak tanımlanır. Her iki durumda da epizod sırasındaki auranın önceki auralarla aynı özellikte olması gerekmektedir. Zamansal açıdan bakıldığında baş ağrısı ve epilepsi arasında dört farklı ilişki tipi tanımlanmıştır: pre-iktal baş ağrısı, epileptik bir belirtinin göstergesi olan iktal baş ağrısı, post-iktal baş ağrısı ve inter-iktal baş ağrısı. Bununla birlikte, auralı migreni olan bir hastada, bir auralı migren atağı sırasında veya atağı izleyen bir saat içinde bir epileptik nöbet geçirmesi 'migralepsi' olarak tanımlanır.

1.5 Migrenle İlişkili Epizodik Sendromlar

Bu grup içinde tekrarlayan gastrointestinal bozukluklar (siklik kusma sendromu ve abdominal migren), benign paroksismal vertigo ve benign paroksismal tortikolis yer alır. Bu sendromlar genellikle çocukluk çağında başlayıp sona erer, ancak bazıları yetişkin yaşlarda da devam edebilir ve nadiren yetişkinlikte başlayabilir. Migrene benzer şekilde tanı, klinik özelliklere, hastanın sorgulanmasına ve ayırıcı tanıların dışlanmasına dayanır. Tedaviler sıklıkla migren tedavilerine benzer. Literatürde bazı çalışmalar, epizodik sendromlar ile ailevi hemiplejik migren arasında ortak bir genetik arka plan olduğunu ileri sürmektedir. Bu grubun dışında yer alan infantil kolik, çocukluk çağının alternan hemiplejisi ve vestibüler migren de ana sınıflamada yer almamakla birlikte klinik pratikte karşılaşılan hasta gruplarındandır.

Migren Tedavisi

Hastalar arasında yaygın bir yanlış algı olarak etkili tedavinin migreni tamamen iyileştirmesi gerektiğidir, ancak migren tedavisindeki ana amaç hastanın ağrılarını azaltmak ve hastanın günlük yaşam aktivitelerinde fonksiyonel olarak daha az etkilenmesini sağlamaktır. Hastalar tedavi öncesi mutlaka bu yönde bilgilendirilmeli ve hastalara migren ağrısının tedavisi için gerçekçi olmayan hedefler konulmamalıdır.

Migren tedavileri, akut ve koruyucu ilaçlar ile çeşitli farmakolojik olmayan tedavileri içerir. Migren tedavisinin amacı, akut semptomları hafifletmek ve atakların sıklığını ve şiddetini azaltmaktır.

Akut Tedavi

Doğru tedavinin ağrının başlangıcında kullanılması, tedavideki

başarı oranını artırır. Atak tedavisinde, hasta uygun dozda ve doğru ilaçla erken tedavi edilmeli, hidrasyon sağlanmalı ve gerekirse hastaya istirahat önerilmelidir. Atak tedavisinde kullanılan ilaçlar iki ana gruba ayrılır: non-spesifik ilaçlar ve spesifik migren ilaçları. Non-spesifik ilaçlar; basit analjezikler, kombine analjezikler (kafein veya kodein kombinasyonlu analjezikler), NSAİ ilaçlar, nöroleptik ilaçlar, antiemetik ilaçlar, steroidler ve opioidleri içerir. Spesifik ilaçlar ise iki gruba ayrılır: ergo grubu ilaçlar (ergotamin tartarat içeren ilaçlar) ve triptan grubu ilaçlar.

Tablo 1. on-spesifik ilaçların (analjezik, NSAİ, ve kombine analjezik) doz, yan etki ve kontrendikasyonları

İlaçlar	Doz mg/gün	Maksimum doz/gün	Yan etkiler	Kontrendikasyonlar
ASA	500-1000 mg oral (800 mg çözülebilir form), 1000 mg IV, 4-6 saatte bir tekrarlanabilir	2000 mg	Doza bağımlı olarak GİS şikayetler, tinnitus, vertigo, geçici işitme kaybı, kanama zamanının uzaması	Aşırı duyarlılığı olanlarda, kanama diatezinde, G6PD-eksikliği, gebeliğin ilk ve son trimesterinde, GİS kronik ve aktif ülseri olanlarda
Asetaminofen	650-1000 mg	2000 mg	Alerjik reaksiyonlar ve GİS şikayetler	Aşırı duyarlılık, karaciğer veya böbrek yetmezliği
Metamizol	1000 mg oral/IV		Pansitopeni, GİS yan etkileri, hipotansiyon	
Naproksen	550-1100 mg	1500 mg	GİS şikayetler, ödem, hematüri, baş dönmesi, alerji	
İbuprofen	400-800 mg	2400 mg	Baş dönmesi, GİS şikayetler	ASA benzeri
Diklofenak	50-100 mg oral/IV	200 mg		ASA benzeri
Flurbiprofen	100-300 mg	300 mg		ASA benzeri
Ketoprofen	50-100 mg	200 mg		
Ketorolak	30-60 mg IM	120 mg, 5 gün/hafta		Gebelik, astım
Fenazon	1000 mg	2000 mg		
Tolfenamik asit	200-400 mg	400 mg	ASA benzeri	
Deksketoprofen trometamol	25-75 mg (oral), 50-150 mg IV	75 mg (oral) 150 mg (IV)	Baş dönmesi	Aşırı duyarlılığı olanlar, GİS kanama veya diğer aktif kanamaları veya kanama bozukluğu olan hastalar
Kombine preperatlar				
ASA veya asetaminofen + kafein	Formulasyona göre değişmektedir	UYARI: ilaç kullanım baş ağrılarına yatkınlık daha fazla görülebilmektedir.		
ASA veya asetaminofen + kafein				

ASA: asetilsalisilik asit, GİS: gastrointestinal sistem, IV: Intravenöz, IM: Intramusküler

1: Triptanlar:

Şiddetli migren ataklarında triptanlar ilk tercih edilen ilaçlardır. Atağın erken evrelerinde yeterli doz kullanımı en iyi sonuçları verir. Hastaların üçte birinde, başlangıçta olumlu yanıt alınmasına rağmen, baş ağrısı tekrar etme eğilimindedir. Triptanlar, NSAİİ ve antiemetiklerle kombine edilebilir. Atak tedavisinin başarısı, atağın 2 saat içinde azalması veya tamamen geçmesi ve 24 saat içinde tekrarlamaması ile değerlendirilir. Yakın zamanda yapılan bir meta-analizde, 2 saat içinde ağrının tamamen geçmesi en yüksek oranla eletriptan 40 mg ve rizatriptan 10 mg ile kaydedilmiştir. Atağın tekrarlamamasında ise eletriptan 40 mg ve frovatriptan 2.5 mg diğer triptanlara göre daha üstündür. Almotriptan 12.5 mg veya naratriptan 2.5 mg en düşük yan etki profiline sahip triptanlardır. Rizatriptan, frovatriptan ve zolmitriptan, sulfonil veya sulfonamid yapısı içermediği için ciddi sulfonamid alerjisi olan hastalarda tercih edilebilir.[12]

Tablo 2. Triptanların doz, yan etki ve kontrendikasyonları

İLAÇLAR	Doz (mg/gün)	Maksimum doz (mg/gün)	Yan etkiler	Kontrendikasyonlar
Oral Preperatlar				
Almotriptan	6.25-12.5	25	Ateş basması, halsizlik, sersemlik, baş dönmesi, bulantı, parestezi, ağız kuruluğu, disfaji	Baziler tip migren, hemiplejik migren, serebravasküler ve periferik arter hastalığı, prinzmental angina, kontrolsüz hipertansiyon, gebelik, son 24 saat içinde ergotamin kullanımı
Eletriptan	40-80	80		
Frovatriptan	2.5	5		
Naratriptan	2.5	5		
Rizatriptan	5-10	30		
Sumatriptan	50-100	200		
Zolmitriptan	2.5-5	10		
Nazal Sprey				
Sumatriptan	5-20	40	Ek olarak tad alma duysunda bozulma	Ek olarak nezle, gribal infeksiyon, sinüzit
Zolmitriptan	2.5	10		
Subkutan				
Sumatriptan	6	12	Ek olarak injeksiyon yerinde lokal reaksiyonlar	

2: Ergot alkaloidleri: Ergotlar, triptanlara göre serotonin reseptör agonizmine daha az spesifiktir ve yan etki profilinin de nedeni olan birçok diğer reseptörle etkileşime girer. Vazokonstriksiyon ve bulantı gibi yan etkileri kullanımını kısıtlar. Tedavi öncesinde antiemetik kullanılması gerekir. Her türlü vasküler hastalık, hipertansiyon, böbrek veya karaciğer yetmezliği, ve gebelik ergot alkaloidleri için kontrendikedir. Kompleks semptomatolojili migren hastalarında dikkatli kullanılması önerilir. Ülkemizde bulunmayan IV Dihidroergotamin yurtdışında atak tedavisinde sık tercih edilen bir ilaçtır.

Koruyucu Tedavi

Tedaviye başlamak için en önemli kriterler, uygun atak tedavisi ve tetikleyicilerin önlenmesine rağmen, atakların hastanın günlük yaşam aktiviteleri üzerindeki etkisi ve sıklığıdır. Eşlik eden hastalıkların akut tedaviyi engellediği durumlarda, analjeziklerin aşırı kullanımında, baş ağrısının kronikleşme eğilimi gösterdiği ve atağın kalıcı nörolojik sekeller bırakma olasılığı (hemiplejik migren; beyin sapı auralı migren; sık, uzun süren veya rahatsız edici aura semptomları; ya da migrenöz inme) olduğu durumlarda profilaktik tedavi önerilmektedir.

Akut ilaçlar için olduğu gibi, koruyucu tedaviler de birinci basamak, ikinci basamak ve üçüncü basamak seçenekler olarak sınıflandırılabilir. Ancak, akut tedavilerden farklı olarak koruyucu tedavilerdeki ilaç seçimi, ilacın bulunabilirliği, maliyetler ve geri ödeme politikalarından çok daha fazla etkilenmektedir. Birinci basamak ilaçlar, intrinsik sempatomimetik aktivitesi olmayan beta blokerler (atenolol, bisoprolol, metoprolol veya propranolol), topiramat ve kandesartandır. Bunlar başarısız olursa, ikinci basamak ilaçlar arasında amitriptilin ve sodyum valproat bulunur. Valproat doğurganlık potansiyeli olan kadınlarda kesinlikle kontraendikedir, bu da migren tedavisindeki kullanımını büyük ölçüde sınırlamaktadır. Üçüncü basamak ilaçlar, dört CGRP monoklonal antikoru olan erenumab, fremanezumab, galcanezumab ve eptinezumabtır. Bu monoklonal antikor tedavileri son birkaç yıl içinde migrenin önleyici tedavisi için onaylanmıştır. Avrupa'da, düzenleyici kısıtlamalar, bu ilaçların kullanımını diğer koruyucu ilaçların başarısız olduğu veya kontraendike olduğu hastalarla sınırlar. Ülkemizde henüz geri ödeme kapsamına alınmamıştır.

İÜC-Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Baş Ağrısı polikliniğimizde migren profilaksisinde en sık kullandığımız ilaçlar ve etkinlikleri aşağıda Tablo 3'te yer almaktadır.

Tablo 3. İÜC-Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Baş Ağrısı polikliniğimizde migren profilaksisinde en sık kullandığımız ilaçlar ve etkinlikleri

İLAÇ	Klinik Etkinlik	Maliyet	Yan etki profili	Yan etkiler	Kontrendikasyonlar
Propranolol Atenolol	++++	+	++	Halsizlik, depresyon, tansiyon ve nabız düşüklüğü	Astım, diabetes mellitus, kardiak ileti kusurları
Topiramat	++++	+++	+++	Kilo kaybı, kognitif etkilenme, nefrolithiasis	Glokom, gebelik
Valproik asit	+++	++	+++	Kilo artışı, tremor, saç dökülmesi	Karaciğer hastalığı, trombositopeni, gebelik
Amitriptilin	++	+	++	Sersemlik hissi, ağız kuruluğu	Glokom, gebelik

Farmakolojik Olmayan Tedaviler

1. Yaşam Tarzı Değişiklikleri: Düzenli egzersiz, yeterli sıvı tüketimi ve düzenli bir uyku migren sıklığını azaltabilir. Hastaya daha önceden tecrübe ettiği tetikleyicilerden kaçınması önerilir.

2. Davranış Terapileri: Bilişsel davranışçı terapi (CBT) ve biofeedback, hastalara stres ve fizyolojik tepkileri kontrol etme tekniklerini öğreterek migren yönetiminde etkili olabilir.

3. Diyet Takviyeleri: Magnezyum, riboflavin (B2 vitamini) ve koenzim Q10 gibi takviyelerin migren sıklığını ve şiddetini azaltmada bir miktar etkinliği gösterilmiştir.

Migren tedavisindeki zorluklar

İlaç Aşırı Kullanım Baş Ağrısı (İAKB): Ayda 15 günden fazla baş ağrısı ile karakterize kronik bir baş ağrısı bozukluğudur. Önceden mevcut bir baş ağrısı bozukluğu olan hastalarda akut veya semptomatik baş ağrısı ilacının düzenli bir biçimde (son 3 ay) aşırı (basit analjezikler için ayda en az 15 gün, triptanlar için ayda en az 10 gün) kullanımı sonucunda gelişir. Aşırı kullanılan ilacın kesilmesi, İAKB için gerekli ve tek tedavidir, ancak hastaların özellikle ilaç kesimini takiben 1-2 haftada ortaya çıkan şiddetli ağrıdan yakınması nedeniyle kliniğimizde bu hasta grubuna geçiş döneminde büyük oksipital sinir blokajı uygulanmaktadır. Hastalar, tedavi kesilmesini takiben 2. ayda tarafımızdan tekrar değerlendirilir, ortaya çıkan mevcut başağrısı profiline göre tedavi kararı verilir.

Kronik Migrene Dönüşüm

Kronik migren için etkinliği gösterilen ilaçlar arasında topiramat, onabotulinumtoxinA ve CGRP monoklonal antikorları bulunur. Topiramat, çok daha düşük maliyeti nedeniyle birinci tercih edilen ilaçtır. Düzenleyici kısıtlamalar, genellikle onabotulinumtoxinA ve CGRP antikorlarının kullanımını, diğer iki veya üç koruyucu ilacın başarısız olduğu hastalarla sınırlar. Üç CGRP antikoru ile ilgili yapılan çalışmalarda (erenumab, fremanezumab ve galcanezumab) bu ilaçların en az iki diğer koruyucu ilacın başarısız olduğu hastalarda faydalı olduğu kanıtlanmıştır. Randomize kontrollü çalışmalardan elde edilen veriler, kronik migrenin koruyucu tedavisi için beta blokerler, kandesartan veya amitriptilinin kullanımını çok belirgin desteklemese de kliniğimizde özellikle betablokerler kronik migrende de kullanılmaktadır.

Eşlik eden hastalıklar

Anksiyete, depresyon, uyku bozuklukları ve kronik ağrı durumları (örneğin, boyun ve bel ağrısı) migren hastalarında normal popülasyona göre çok daha sıktır. Benzer şekilde bu eşlik eden hastalıklar epizodik migrene göre kronik migrende çok daha yaygındır. Bu nedenle özellikle kronik migren tedavisinin önemli bir parçasını psikiyatrist ve psikologlarla yapılan multidisipliner yaklaşım oluşturmaktadır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazar çıkar çatışması bildirmemiştir.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Declaration of Interests: The author declares that there are no competing interests.

Kaynaklar

1. Stovner LJ, Andree C. Prevalence of headache in Europe: a review for the Eurolight project. J Headache Pain. 2010 Aug;11(4):289-99. **[Crossref]**
2. Baykan B, Ertas M, Karlı N, Uluduz D, Uygunoglu U, Ekizoglu E, Kocasoy Orhan E, Saip S, Zarifoglu M, Siva A. Migraine incidence in 5 years: a population-based prospective longitudinal study in Turkey. J Headache Pain. 2015;16:103. **[Crossref]**
3. GBD 2016 Headache Collaborators. Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet Neurol. 2018 Nov;17(11):954-976.
4. Headache Classification Committee of the International Headache Society The International Classification of Headache Disorders. Cephalalgia. 2018; 38 (3rd edition): 1-211. **[Crossref]**
5. Charles A. The pathophysiology of migraine: implications for clinical management. Lancet Neurol. 2018 Feb;17(2):174-182. **[Crossref]**
6. Woods RP, Iacoboni M, Mazziotta JC. Brief report: bilateral spreading cerebral hypoperfusion during spontaneous migraine headache. N Engl J Med. 1994 Dec 22;331(25):1689-92. **[Crossref]**
7. Denuelle M, Fabre N, Payoux P, Chollet F, Geraud G. Posterior cerebral hypoperfusion in migraine without aura. Cephalalgia. 2008 Aug;28(8):856-62. **[Crossref]**
8. Goadsby PJ, Holland PR. An Update: Pathophysiology of Migraine. Neurol Clin. 2019 Nov;37(4):651-671. **[Crossref]**
9. Olesen J, Friberg L, Olsen TS, Iversen HK, Lassen NA, Andersen AR, Karle A. Timing and topography of cerebral blood flow, aura, and headache during migraine attacks. Ann Neurol. 1990;28(6):791-8. **[Crossref]**
10. Toimil, Brett & Yoon, Hyerin & Li, Clarence & Kohan, Lynn. 2021. Migraine Diagnosis and Symptomatology. **[Crossref]**
11. https://ihs-headache.org/wp content/uploads/2021/12/Bas%CC%A7ag%CC%86risi-Bozukluklarinin-Uluslararasi-Siniflamasi.pdf
12. Uygunoğlu U, Saip S. Güncel Migren Tedavisi. Klinik Tıp Aile Hekimliği Ağrı Özel Sayısı. 2012; Cilt4-Sayı5: 37-44.
13. Eigenbrodt AK, Ashina H, Khan S, et al. Diagnosis and management of migraine in ten steps. Nat Rev Neurol. 2021;17(8):501-514. doi:10.1038/s41582-021-00509-5

BÖLÜM 3.2.2
GERİLİM TİPİ BAŞ AĞRISI

Rabia Gökçen GÖZÜBATIK ÇELİK
Baki GÖKSAN

DOI: 10.5152/58322

Gerilim Tipi Baş Ağrısı

Tension-Type Headache

BÖLÜM HAKKINDA

Gerilim tipi baş ağrısı, tüm dünyada primer baş ağrılarında en sık görülen başağrısıdır. Uluslararası Baş Ağrısı Bozuklukları Sınıflandırması-3 (ICHD-3) sistemine göre epizodik, kronik ve olası gerilim tipi baş ağrısı olmak üzere üç ana gruba ayrılır. Patofizyolojisinde periferik (epizodik gerilim tipi baş ağrısı için) ve santral sensitizasyonun (kronik gerilim tipi baş ağrısı için) rol oynadığı ve hormonal, çevresel,genetik, nöromüsküler faktörlerin etkileşimiyle bu hastalığın geliştiği hipotez edilmektedir. Çevresel faktörler, hormonal değişiklikler ve uyku bozuklukları gibi birçok tetikleyicisi olan bu hastalık için henüz bir biyobelirteç bulunmamaktadır. Bu nedenle tanı, detaylı anamnez ve diğer ayırıcı tanıların dışlanmasına dayanmaktadır. Tedavide, akut ve profilaktik olarak medikal ve medikal olmayan yaklaşımlar uygulanır. Kişiselleştirilmiş multidisipliner bir yaklaşım, aşırı ilaç kullanım riskini azaltmada oldukça faydalıdır.

Anahtar kelimeler: Primer başağrısı, gerilim tipi başağrısı, medikal tedaviler, medikal olmayan tedaviler

ABOUT the CHAPTER

Tension-type headache (TTH) is the most common type of primary headache worldwide. According to the International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (ICHD-3), TTH is categorized into three main groups: episodic, chronic, and probable tension-type headaches. The pathophysiology is hypothesized to involve peripheral sensitization (for episodic TTH) and central sensitization (for chronic TTH), with hormonal, environmental,genetic, neuromuscular factors interacting to contribute to the condition. Despite various triggers such as environmental factors, hormonal changes, and sleep disturbances, no specific biomarker has been identified for this disorder. Therefore, diagnosis relies on detailed patient history and excludes other differential diagnoses. Treatment includes both acute and prophylactic approaches, utilizing medical and non-medical therapies. Personalized strategies and a multidisciplinary approach are highly beneficial in reducing the risk of medication overuse.

Keywords: Primer headache, tension-type headache, medical treatments, non-medical treatments

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ T.C. CERRAHPAŞA 1453

Gerilim Tipi Başağrısı

Başağrısı toplumda sık görülen ve hayat kalitesini olumsuz etkileyen bir nörolojik durumdur. Etyolojik nedene göre primer ve sekonder başağrısı olmak üzere ikiye ayrılır. Primer başağrıları tüm baş ağrılarının %90'nını oluşturur. Gerilim tipi başağrısı en sık görülen primer başağrısıdır. Herhangi bir sekonder başağrısı gerilim tipi başağrısını taklit edebilir. Bu nedenle hekim hastaya yeterli zamanı ayırmalı ve hastayı detaylı incelemelidir.[1]

1. Epidemiyoloji:

Gerilim tipi baş ağrısı (GTBA) %46 ile %78 arasında değişen prevalansı ile önemli bireysel ve toplumsal yüklere neden olan en yaygın primer baş ağrısı bozukluğudur.[2] Dünyada yaklaşık 1,89 milyar insan etkilenmektedir. Güncel çalışmalarda insidansı 3.9/1.000 kişi-yılı olup görülme sıklığı kadınlarda erkeklerden 4,6 kat daha fazladır. [3,4] Hastalık 20-30'lu yaşlarda başlar ve çocuklarda görülme oranı %10-20 'dir. 4 Türkiye'de 8-16 yaş grubu ile 7-21 yaş grubu arasında yapılan iki çalışmada GTBA prevalansı sırası ile %24,7 ve %20,4 oranlarında gözlenmiştir. 20-25 yaş arası görülme sıklığı %11 iken 40 yaş civarı bu oranın %48'e yükseldiği dikkati çekmiştir. [5,6] Bir diğer araştırmada kronik GTBA'nın yaşam boyu %2-3 oranında izlendiği tespit edilmiştir. [7] GTBA'nın alt gruplarına göre de-

Rabia Gökçen Gözübatık Çelik[1]
Baki Göksan[2]

[1]S.B.Ü Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Bölümü, İstanbul, Türkiye
[2]İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Nöroloji Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
E-posta: x

Bu bölümü alıntıla / Cite this chapter as:
Gözübatık Çelik RG, Göksan B. Gerilim tipi baş ağrısı. Siva A, Kızıltan M, Yeni SN, Karaali Savrun F, ed. *Nöroloji Ders Kitabı II: Sinir Sistemi Hastalıkları ve Tedavi* içinde. İstanbul: İÜC Üniversite Yayınevi; 2024: 161-166. Cilt II.

CC BY 4.0: Telif hakkı yazarlardadır. Bu kitabın içeriği Creative Commons Atıf 4.0 Uluslararası lisans altında lisanslanmıştır.

ğerlendirilen Türkiye baş ağrısı epidemiyoloji verilerine göre ise GTBA prevalansı epizodik GTBA için %20-30, kronik GTBA için %3,1 olduğu belirtilmiştir.[8]

GTBA, hafif-orta şiddette, künt-basınç-ağırlık hissi şeklinde, tekrarlayan, bilateral olma (şapka bandı) eğilimindeki baş ağrıları ile karakterizedir. Ancak ağrı %20 tek taraflı görülebildiği gibi %17 zonklayıcı özellikte olup alında, başın arka bölgelerinde ve boyunda da ortaya çıkabilir.8 Baş ağrıları, fotofobi, fonofobi ve mide bulantısı gibi eşlik eden semptomların olmaması ile karakterizedir. [4,7,9]

GTBA risk faktörleri detaylandırıldığında; kadın cinsiyet, düşük eğitim düzeyi, fiziksel ve zihinsel yorgunluk, depresyon, uyku bozuklukları (parasomnia, horlama, ebeveyn ile yatma, yetersiz uyku), kafa travması, genetik özellikler şeklinde sıralanabilir. Tetikleyici faktörler için ise yine fiziksel – psikolojik stres, uyku hastalıkları, beslenme düzeninde değişiklikler, menstürasyon, postür bozuklukları, oromandibülar bozukluklar sayılabilir. [1,5,8,9]

2. Sınıflama ve Tanı Kriterleri:

Uluslararası Baş Ağrısı Bozuklukları Sınıflandırması (ICHD-3) üçüncü baskısındaki klinik kriterlere göre GTBA'yı 1. Epizodik tip, 2. Kronik tip 3. Olası gerilim tipi baş ağrısı olmak üzere 3 ana gruba ayırmıştır.1,5,9,10 (ICHD-3 2018 cephalalgia). Toplum temelli bir çalışmada seyrek epizodik GTBA (EGTBA), sık EGTBA ve kronik GTBA (KGTBA) prevalansı sırası ile %63,5, %21,6, %0,9 olarak bildirilmiştir.[5,6]

Ülkemizde seyrek EGTBA kadınlarda %3 ve erkeklerde %3; sık EGTBA kadında % 1, erkeklerde % 2 ve kronik GTBA (KGTBA) kadınlarda % 0,04 erkeklerde %0,4 oranında görülür. Epizodik formdan kronik forma geçiş %25 iken, kronik formdan epizodik forma geçiş %50 oranlarındadır. 8

ICHD-3'e göre GTBA sınıflamasının alt başlıkları belirtilmiştir:[1,9,10]

2.1. Epizodik gerilim tipi baş ağrısı (EGTBA):
2.1.1. Seyrek epizodik gerilim tipi baş ağrısı:
2.1.1.1. Perikraniyal hassasiyetin eşlik ettiği seyrek epizodik gerilim tipi baş ağrısı
2.1.1.2. Perikraniyal hassasiyetin eşlik etmediği seyrek epizodik gerilim tipi baş ağrısı
2.1.2. Sık epizodik gerilim tipi baş ağrısı
2.1.2.1. Perikraniyal hassasiyetin eşlik ettiği sık epizodik gerilim tipi baş ağrısı
2.1.2.2. Perikraniyal hassasiyetin eşlik etmediği sık epizodik gerilim tipi baş ağrısı
2.2. Kronik gerilim tipi baş ağrısı (KGTBA):
2.2.1 Perikraniyal hassasiyetin eşlik ettiği kronik gerilim tipi baş ağrısı
2.2.2. Perikraniyal hassasiyetin eşlik etmediği kronik gerilim tipi baş ağrısı
2.3. Olası gerilim tipi baş ağrısı:
2.3.1 Olası seyrek epizodik gerilim tipi baş ağrısı
2.3.2 Olası sık epizodik gerilim tipi baş ağrısı
2.3.3 Olası kronik gerilim tipi baş ağrısı

Yukarıda belirtilen GTBA sınıflamasında yer alan başağrısı tiplerinin ICHD-3'e göre tanı kriterleri altta detaylandırılmıştır:[1,9,10]

2.1. Epizodik gerilim tipi baş ağrısı (EGTBA):
2.1.1. Seyrek epizodik gerilim tipi baş ağrısı:

Tanı kriterleri:

A. Ortalama <1 gün/ay (<12 gün/yıl) meydana gelen ve B-D kriterlerini karşılayan en az 10 baş ağrısı epizodu;

B. 30 dakikadan 7 güne kadar süren
C. Aşağıdaki dört özellikten en az ikisi:
1. bilateral olması
2. baskılayıcı veya sıkıştırıcı (zonklayıcı olmayan) özellikte
3. hafif veya orta şiddette
4. yürümek veya merdiven çıkmak gibi fiziksel aktivite ile şiddetlenmez
D. Aşağıdakilerin her ikisinin bulunması:
1. mide bulantısı ve kusma olmaması
2. fotofobi ve ya fonofobiden sadece birinin olması
E. Başka bir ICHD-3 teşhisi ile daha iyi açıklanamaması

Seyrek epizodik gerilim tipi baş ağrısı 2 alt gruba ayrılır:

2.1.1.1 Perikraniyal hassasiyetin eşlik ettiği seyrek epizodik gerilim tipi baş ağrısı (muayenede elle palpasyonla artmış perikranyal hassasiyet varlığı)
2.1.1.2 Perikraniyal hassasiyetin eşlik etmediği seyrek epizodik gerilim tipi baş ağrısı
2.1.2. Sık epizodik gerilim tipi baş ağrısı:

Tanı Kriterleri:

A. Ortalama olarak 1-14 gün/ayda >3 ay (12 ve <180 gün/yıl) meydana gelen ve yukarda belirtilen B–C-D-E ölçütleri karşılayan en az 10 baş ağrısı epizodu

Sık epizodik gerilim tipi baş ağrısı 2 alt gruba ayrılır:

2.1.2.1. Perikraniyal hassasiyetin eşlik ettiği sık epizodik gerilim tipi baş ağrısı (muayenede elle palpasyonla artmış perikranyal hassasiyet varlığı)
2.1.2.2. Perikraniyal hassasiyetin eşlik etmediği sık epizodik gerilim tipi baş ağrısı
2.2. Kronik gerilim tipi baş ağrısı (KGTBA):

Tanı Kriterleri:

A. >3 ay boyunca (180 gün/yıl) ortalama 15 gün/ay ortaya çıkan baş ağrısı ve yukarıda belirtilen C ve E tanı kriterlerini karşılayan
B. Saatler, günler süren veya aralıksız baş ağrısı
D. Aşağıdakilerin her ikisinin bulunması:
1. Orta derecede veya ciddi bulantının ve kusmanın olmaması
2. Fotofobi, fonofobi veya hafif derecede bulantıdan sadece birinin bulunması

Kronik gerilim tipi baş ağrısı iki alt gruba ayrılır:

2.2.1. Perikraniyal hassasiyetin eşlik ettiği kronik gerilim tipi baş ağrısı (muayenede elle palpasyonla artmış perikranyal hassasiyet varlığı)
2.2.2 Perikraniyal hassasiyetin eşlik etmediği kronik gerilim tipi baş ağrısı
2.3. Olası gerilim tipi baş ağrısı:

Tanı Kriterleri:

Yukarıda kodlanan bir gerilim tipi baş ağrısı tipi veya alt tipi için tüm kriterleri yerine getirmek için gerekli özelliklerden birinin eksik olması ve başka bir baş ağrısı bozukluğu için kriterleri karşılamaması durumundaki başağrısıdır.

2.3.1. Olası seyrek epizodik gerilim tipi baş ağrısı: Seyrek epizodik tip tanı kriterlerinden A–D kriterlerinden biri dışında hepsini karşılayan baş ağrısı epizodları ve ICHD-3'de başka tanıyı karşılamaması
2.3.2. Olası sık epizodik gerilim tipi baş ağrısı: Sık epizodik tip tanı kriterlerinden A–D kriterlerinden biri dışında hepsini karşılayan baş ağrısı epizodları ve ICHD-3'de başka tanıyı karşılamaması
2.3.3. Olası kronik gerilim tipi baş ağrısı: Kronik gerilim tipi başağrısı tanı kriterlerinden A–D kriterlerinden biri dışında hepsini karşılayan baş ağrısı epizodları ve ICHD-3'de başka tanıyı karşılamaması

3. Patofizyoloji:

Günümüzde, GTBA'ya yönelik araştırmalarda, periferik (EGTBA için) ve santral sensitizasyona (KGTBA için) neden olabilecek hormonal, çevresel ve nöromüsküler faktörlerin birbirleriyle etkileşiminin patofizyolojide rol oynadığı hipotez edilmektedir ancak henüz net bulgulara ulaşılamamıştır. [7,9,11,12,13]

3.1. Nosiseptif Sistem:

GTBA patofizyolojisinde, asendan trigemino-talamik yol aktivasyonunun önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir. Akut GTBA epizodu, perikranial dokulardaki miyofasyal nosiseptörlerin periferik aktivasyonuna veya sensitizasyonuna bağlıdır. 14 Yapılan çalışmalar, proinflamatuar sitokinler (IL-18, IL-8, IL-6, IL1-beta vb.) gibi enflamasyon ajanların, prostaglandinlerin GTBA hastalarının serum ve tükrük örneklerinde yüksek olduğunu göstermiştir. [13]

3.2. Kas Sertliği ve Kas Hassasiyeti:

GTBA'lı hastaların perikranyal miyofasyal dokularında, önemli ölçüde kas sertliği ve hassasiyeti olduğu kanıtlanmıştır. Bu hastalarda, lokal ortamda sürekli kas kasılması, hipoksi ve endojen biyokimyasalların [protonlar, bradikinin ve Kalsitonin Geni İlişkili Peptid (CGRP)] serbest bırakılması, periferik nosiseptörlerin uyarılması ile atak oluşumunu desteklendiği düşünülmektedir. [15,16,17]

3.3. Genetik Faktörler:

Akrabalar (aileler) arasında yapılan araştırmalar GTBA patofizyolojisinde çok yönlü bir genetik kalıtım olasılığının varlığını ortaya koymuştur. Örneğin Metilen tetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) ile ilgili bulgular, Apolipoprotein E (APOE) 18 ve potasyum kanalı alt ailesi K üyesi 18 (KCNK18) [19,] geçici reseptör potansiyel katyon kanalı alt ailesi V üyesi (TrpV) 1ve 3 gibi iyon kanallarının veya pompaları kodlayan genlerin, primer baş ağrısı duyarlılığında [19,20,21,] veya tedaviye yanıtı [22]etkilemede rol oynadıkları gösterilmiştir. Ancak GTBA'nın genetik yönünü açıklamak için daha fazla kanıta ihtiyaç vardır.[11,13]

3.4. Çevresel Faktörler:

GTBA'nın çocukluk çağında da başlayabilmesi bu hastalıktaki olası çevresel faktörlerin patofizyolojide etkisini sorgulanmasına neden olmuştur.[11] Annenin sigara içmesi, gebelikte ciddi stress varlığı, ergenlik dönemindeki vücut yağ kütlesi, ergenlikte zorbalığa uğrama, düşük benlik saygısı gibi bir çok çevresel faktörün patofizyolojide rol oynadığı gösterilmiştir. Bu sonuçlar baş ağrısı hastalarının, ağrılı durumu tetikleyen ve spesifik patojenik yolaklarla ilişkili olabilen durumlara karşı daha hassas olduklarını düşündürmektedir. [23]

3.5. Uyku Bozuklukları:

GTBA, uyku bozukluğu olan hastalarda yaygın olan primer baş ağrısıdır. [24] Bu nedenle bir çok çalışma uyku ve baş ağrısı arasındaki ilişkiyi sorgulamıştır. Popülasyona dayalı çalışmalarda uyku düzensizliğinin GTBA ataklarını tetikleyebileceği ve klinik belirtilerini etkileyebileceği gösterilmiş [13,24,25] ve yine bu çalışmalar, dinlenme ve uykunun başağrısı ataklarını rahatlattığını bildirmiştir. [25,26] Bunun yanı sıra, KGTBA'lılarda uyku bozuklukları prevalansının daha yüksek olması, bu iki hastalık arasındaki ilişkide esas olarak sirkadiyen ritmden sorumlu olan suprakiazmatik çekirdek ve pineal bez, locus coeruleus, raphe çekirdekleri ve periaquaduktal yolak gibi nöral yapıların ve hipotalamusun yer aldığı merkezi mekanizmaların rol oynadığını göstermiştir. [26] Ayrıca uyku düzensizliğinin ve buna bağlı yorgunluğun, GTBA'nın tetiklenmesi veya alevlenmesiyle bağlantılı sempatik bir aktivasyona neden olduğu da öne sürülmüştür. [27]

3.6. Cinsiyet ve Hormonal Faktörler:

Cinsiyet hormonları tarafından uygulanan biyolojik faktörlerin de GTBA patogenezinde etkilidir. Örneğin, GTBA'nın kadın cinsiyette daha fazla olması, menarştan sonra daha sıklaşması, adet kanaması ve hamilelik, perimenopoz, stres, yorgunluk gibi hormonal faktörler ile başağrılarının tetiklenmesi bu ilişkiyi gösteren önemli bulgulardır. [28,29]

4.Klinik Bulgular ve Tanı:

GTBA tanısı, güvenilir biyobelirteçler bulunmadığından, hala tamamen kliniktir. GTBA tanısı anamnez ve GTBA'yı taklit edebilecek diğer hastalıkların dışlanması temeline dayanır. Anamnezde, hastaya '10 N' olarak özetlenebilen; ağrının ne zaman ve nasıl başladığı, nasıl seyrettiği, başının neresinin ağrıdığı, nasıl bir ağrı olduğu, şiddeti (VAS), nelerin öncülük ettiği, nelerin tetikleyici olduğu ve ağrının ne kadar sürdüğü soruları mutlaka sorulmalıdır.[1,5,9]

Muayenede hafif veya orta şiddette, iki taraflı, tekrarlayan, sıkıştırıcı ve baskılayıcı baş ağrısı varlığı ve özellikle perikranyal hassasiyet varlığında, ikincil nedenler dışlanması şartıyla, olası tanı GTBA'dır.[5,8,12,13,30,31] Tipik olarak, başın etrafında sıkılaşan bir lastik bant hissi yaşanır. Tanı koymak için uygun klinik değerlendirme gereklidir ve tıbbi öykünün gözden geçirilmesi, baş ağrısının başlangıcı, süresi ve sıklığının yanı sıra ağrı özellikleri, eşlik eden semptomlar ve ağırlaştırıcı ve hafifletici belirtiler gözönünde bulundurulmalıdır. GTBA'da baş, boyun ve omuz bölgesindeki kaslarda tetik noktaları bulunur ve bu noktalarda prostaglandin gibi inflamatuar mediatörler salınarak ağrıya sebep olur.[1,5,8,9]

Ağrının değerlendirilmesinde en sık vizüel ağrı skorlaması (VAS) kullanılırken, görsel analog skala, numerik ağrı derecelendirme ölçeği de kullanılabilir. (Şekil 1) [5]

Şekil 1. Vizüel Analog Skala atıf serbest



Migrene benzer şekilde, GTBA dahil primer baş ağrılarını teşhis etmek, etkinliklerini izlemek ve tedaviye yanıtı belirlemek için güvenilir biyobelirteç /belirteçlerin araştırılması hala sürmektedir. Örneğin, CGRP gibi dolaşımdaki serum biyobelirteçleri, primer baş ağrılarında tanı ve tedavi araçları olarak önerilmiştir. CGRP'nin migren ve küme baş ağrısının potansiyel ve umut verici bir biyolojik belirteci olduğu düşünülmektedir; ancak GTBA'da güvenilir bir biyobelirteç için prospektif günlük baş ağrısı günlüğü çalışmalarına ve KGTBA tanılı hastalarında sıklıkla ortaya çıkan ilaç aşırı kullanım başağrısı ile ayırıcı tanıya yönelik araştırmalara ihtiyaç vardır.[12,13]

Epizodik gerilim baş ağrısının kronikleşme risk faktörleri bir çok araştırmada incelenmiştir. Özellikle Demografik özellikler (yaş, cinsiyet, sosyoekonomik durum gibi), baş ağrısı sıklığı, stres, uyku düzensizliği, komorbid hastalık varlığı (diğer ağrı sendormları, psikiyatrik bozukluklar), ilaç aşırı kullanımı, baş boyun travmaları ve kafein kullanımı sayılmaktadır. Uzun süreli ağrı kesici kullanımlarında da epizodik gerlilim tipi baş ağrısının migren baş ağrısı, günlük süreğen başağrısı ya da ilaç aşırı kullanım başağrısına dönüşme riski olduğu vurgulanmıştır.[5, 29,32,33,]

Tanısal baş ağrısı günlükleri, GTBA için en iyi değerlendirme aracıdır ve tanıyı desteklemek ve klinik karar verme sürecini yönlendirmek için kullanılır. Baş ağrısı günlükleri, hastaların klinik baş ağrısı özelliklerini (sıklık ve özellikler gibi) ve eşlik eden semptomları bildirmelerini sağlar ve tek başına klinik değerlendirmeye kıyasla GTBA alt tiplerini ayırmada yol göstericidir. [5,9,12,13]

5. Ayırıcı Tanı:

GTBA bir çok baş ağrısı nedeni ile ayırıcı tanıya girer. Özellikle 'kırmızı bayraklar' olarak bilinen, ikincil baş ağrısı nedenlerini düşündüren bulgular mutlaka sorgulanmalıdır. Diğer etyolojik nedenler için serum testleri, gereklilik halinde nörogörüntülemeler yapılmalıdır. Ayrıca diğer baş ağrısı tiplerinden özellikle servikojenik başağrısı, aşırı ilaç kullanımına bağlı başağrısı açısından ayırıcı tanı yapılmalıdır. İlaç aşırı kullanım başağrısı 3 aydan daha uzun sureli olarak ergo/triptan türevi ağrı kesicilerin ya da kombine analjeziklerin ayda 10 gün veya daha sık, basit analjeziklerin ise ayda 15 gün veya daha sık kullanımı ile ortaya çıkar. Servikojenik baş ağrısı boyun bölgesinde travmaya,dejeneratif değişikliklere ya da kaslara bağlı unilateral, yer değiştirmeyen bir baş ağrısıdır ve en önemli özelliği mekanik olarak tetiklenebilmesidir. Diğer kronik baş ağrıları (kronik migren, yeni günlük süreğen baş ağrısı ve hemikrania kontinua), oromandibular hastalıklar, kranyoservikal distoni, retrofarengeal tendinit, menenjit-ensefalit,sinüzit, intrakranyal basınç değişiklikleri, karotis diseksiyonu gibi etyolojiler mutlaka akla gelmeli ve klinik ve radyolojik olarak dışlanmalıdır.[5,9,12,13]

6. Tedavi:

GTBA tedavisi atak tedavi ve proflaktik tedavi olarak 2 'ye ayrılır. Tedaviler Tablo 1 'de özetlenmiştir.[5]Santral etkili olmayan kas gevşeticiler (baklofen, diazepam, siklobenzaprin veya dantrolene sodyum) ile triptanlar epizodik ve kronik GTBA'da etkili değildir.[34,35] Akut tedavide kas gevşeticilerin etkisi zayıf olup ön planda önerilmezler. Çünkü hem etkileri az hem de bağımlılık yapma potansiyelleri yüksektir. Opioid kullanımı da GTBA'da önerilmemekte ve ilaç aşırı kullanım başağrısına yol açmaktadır. Triptanlar ise özellikle GTBA ve migren birlikteliğinde önerilmektedirler [1,5,9,12,13,34,35]

6.1. Medikal Tedaviler:

i. Akut atakta medikal tedavi: Basit analjezikler (parasetamol, aspirin, nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar) ve /veya bu ilaçların kafein ve/veya kodein ile kombinasyonu kullanılır. Akut tedavi başarısı ise, ağrının ortaya çıkışından 2-4 saat sonra ortadan kalkması, tedavinin en az %75'inde başarılı olması, sakatlık veya yan etkilerin olmamasıdır. Klinik yanıtsızlık durumunda tanı yeniden sorgulanmalı, uygun ilaç ve doz kullanımı kontrol edilmelidir. Çalışmalar tedavinin kısa sürede maksimum doza ulaşmasının daha iyi klinik yanıtla ilişkili olduğunu göstermiştir. Ek olarak, bu tedavilerin olası yan etkileri açısından hasta belirli periyodlarla tetkik edilmelidir. [1,5,9,11,12,13]

ii. Proflaktik Tedavi: KGTBA tanısı veya ilaç aşırı kullanım başağrısı varlığında akut atakta kullanılan tedavilerin uzun dönem ve aşırı doz kullanımına bağlı yan etkilerinden korunmak adına proflaktik tedaviler önerilir. Bu başlık altında en sık kullanılan proflaktik tedavi trisiklik antidepresanlar ve bunlardan da ilk tercih amitriptilindir. Günlük 10-25 mg doz ile başlanıp haftalık 25 mg artışlarla klinik yanıta göre doz ayarlanmalıdır. Bu tedavilerin kardiyak bulgular, karaciğer enzim yüksekliği, konstipasyon vb. yan etkileri açısından hasta takibe alınmalıdır. Diğer antidepresanlar, antikonvülzanlar, kas gevşeticiler, botulinium toksini medikal proflaktik tedaviler arasındadır. Bu grup ilaçlardan daha az yan etki ve daha iyi klinik yanıt alınması açısından venlaflaksin ve mirtazapin en çok tercih edilen tedavilerdir. [1,5,9,11,12,13]

6.2. Medikal Olmayan Tedaviler:

Tek başına veya farmakolojik tedavilerle kombine kullanılan KGTBA'lı tüm hastalar için ilk adım olarak düşünülmelidir. Kişiselleştirilmiş bir ilaç ve multidisipliner yaklaşım, aşırı ilaç kullanım riskini azaltmada çok yararlı olabilir. Bu önlemlerin amacı, GTBA'nın kronikliğinin altında yatan kas sertliği ve miyofasyal ve perikraniyal dokulardaki hassasiyetler ile olası çevresel faktörler üzerinde etkili olmak ve atakları azaltmaktır. [36,37,38,39,40,41]

i. Sağlıklı Yaşam: Alkol ve sigaradan kaçınmak, dengeli beslenme, düzenli su alımı ve fiziksel egzersiz, yapılması gereken ilk yaşam değişiklikleridir. Aslında, fiziksel egzersiz, özellikle aerobik egzersiz olmak üzere beyne giden bazı ağrı yollarını bloke eden kimyasal maddeler salgılar. Ayrıca kas dayanıklılığı, kas gücü ve kardiyopulmoner kapasiteyi arttırmaya odaklanan aktif fizyoterapi

de bir diğer tedavidir. [9, 12,13] Yüksek doz kahve içmek gibi uyku kalitesini bozan alışkanlıklardan da uzak durulmalıdır. [42,43]

ii. Fiziksel-davranışcıl psikoterapiler: Amaç santral sensitizasyonun nedenini ortaya çıkarmak ve bu kaynağı yeniden modüle etmektir. Böylece, hastanın gerginliği tanımasına ve kontrol etmesine yardımcı olunur. Bu grupta quantum moleküler resonans, elektromiyografik biyofeedback ve kişisel psikoterapiler sayılabilir.[12,13]

iii. Alternatif tedaviler: En çok akupuntur ve masajın atak sıklığına ve şiddetine olumlu yönde etkiledikleri gösterilmiştir.[12,13,44] Ayrıca, özellikle GTBA ile ilgili miyofasiyal tetik noktalarına odaklanan masajlar, baş ağrısı patogenezinde önemli bir unsur olan stresi ve gerilimi azaltmaya da yardımcı Güvenli yöntemler olduklarından sadece KGTBA da değil EGTBA'da da tercih edilirler. [44]

Tablo 4. Genetik Epilepsi Tedavi Stratejileri

Akut tedaviler	
Basit analjezikler	parasetamol (500-1000 mg)
	asetil salisik asit (500-1000 mg)
	non-steroid antienflamatuvar ilaçlar (ibuprofen 200-800mg;naproksen sodyum 275-550 mg; ketoprofen 12,5-50 mg; diklofenak 12,5-100 mg; COX-2 inhibitörleri 200-400 mg)
Analjezik kombinasyonları	basit analjezik+ kafein
	basit analjezik+ kodein
	barbitüratlar
Proflaktik tedaviler	
Farmakolojik tedaviler	trisiklik antidepresanlar (amitriptilin 10-75 mg)
	SNRI (venlafaksin 75-150 mg; duloksetin 30-60 mg)
	SSRI (mirtazapine 30 mg;klomipramin 25-150 mg; maprotiline 25-175 mg; mianserim 30-60 mg)
	antikonvülzanlar (topiramat gibi)
	botulinum toksini-A
Farmakolojik olmayan tedaviler	yaşam tarzı değişiklikleri (alkol-sigara kullanmama, uyku kalitesini arttırma, sağlıklı diyet gibi)
	fiziksel egzersizler
	psiko-davranışsal terapiler ve EMG-Biyofeedback
	alternatif tedaviler (akupunktur, masaj gibi)

*SNRI: serotonin- noradrenalin (norepinefrin) geri alım inhibitörü
**SSRI: selektif serotonin geri alım inhibitörü

Güncel araştırmalar gelecekte; N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör antagonistleri, aspartat, adenozin, oreksin , endokannaboid sistem üzerine etkili muskarinik reseptör blokerleri ve iyon kanallarına yönelik tedavilerin GTBA tedavisine ışık tutabileceğini düşündürmektedir. [1,5,9,11,12,13]

7. Prognoz:

Sık EGTBA 'nın ileri dönemlerde %5-16 oranında kronik GTBA'ya dönüşebildiği bildirilmiştir. Ayrıca bekar olmak, uyku bozuklukları varlığı ve migren birlikteliği kötü prognoz arasında sayılmaktadır. [5,12,13,34,35]

8. Sonuç:

En sık görülen primer baş ağrısı olan GTBA'nın patogenezi hala tam olarak net değildir; genetik, çevresel, nöromüsküler faktörler arasındaki karmaşık bir etkileşim ve yukarıda bahsedilen tetikleyicilerle ortaya çıktığı bilinmektedir. Tanıdaki en önemli noktanın hastanın kliniği olması nedeniyle ikincil başağrısı nedenleri mutlaka dışlanmalıdır ancak bu ikincil nedenlere komorbid olarak da GTBA tanısı alınabileceği akılda tutumalıdır.

Sonuç olarak; klinisyenler GTBA yönetimine multidisipliner olarak yaklaşmalı ve hastanın yaşam kalitesini yükselterek hayata katılımlarını desteklemelilerdir.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemiştir.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Declaration of Interests: The authors declare that there are no competing interests.

Kaynaklar

1. Zarifoglu M,Özbenli T. Gerilim Tipi Başağrısı. Bıçakçı Ş,Öztürk M,Üçler S,Karlı N,Siva A editörler. *Başağrısı Tanı ve Tedavi Güncel Yaklaşımlar.* Türk Nöroloji Derneği Yayını. 1. Basım. Galenos Yayınevi, İstanbul, 2018
2. Deuschl G, Beghi E, Fazekas F,Varga T,Christoforidi KA,Spido E et al. The burden of neurological diseases in Europe: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Public.* 2020;5(10):e551-e567. **[Crossref]**
3. Lu S, Fuh J, Wang S, Juang K, Chen S, Liao Y, et al. Incidence and risk factors of chronic daily headache in young adolescents: a school cohort study. *Pediatrics* 2013; 132: e9-e16 **[Crossref]**
4. Jensen, R. H. Tension-type headache - the normal and most prevalent headache. *Headache* 2018;58:339-45. **[Crossref]**
5. Selcuki D, Ak AA. Gerilim Tipi Baş Ağrısı Tipleri, Tanı ve Tedavisi. *Turkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics* 2018;11(1):43-65
6. Rasmussen BK, Jensen R, Schroll M, Olesen J. Epidemiology of headache in a general pop- ulation a prevalence study. *Journal of Clinical Epidemiology* 1991;44:1147-57 **[Crossref]**
7. Jensen R, Stovner L. Epidemiology and comorbidity of headache. *Lancet Neurol* 2008;7(4):354-61. **[Crossref]**
8. Ertaş M, Baykan B, Kocasoy Orhan E, Zarifoglu M, Karli N, Saip S, et al. One-year prevalence and the impact of migraine and tension-type headache in Turkey: a nationwide home-based study in adults. *The Journal of Headache and Pain* 2012;13(2):147-57. **[Crossref]**
9. Zarifoglu M,Özbenli T. Gerilim Tipi Başağrısı. Özturk M, Bıçakçı Ş, Dora B,Gökçay F, Karlı N, Uludüz D,Saip S editor. *Tanıdan Tedaviye Başağrısı.* Türk Nöroloji Derneği Yayını . Akademisyen Kitabevi,İstanbul,2022.
10. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia.* 2018; 38: 1-211. **[Crossref]**
11. Bendtsen L, Schoenen Synthesis of Tension-Type Headache Mechanisms., Olesen J, Goadsby PJ, Ramadan MN, Tfelt-Hansen P, Welch

KMA editors. The Headaches. 3 rd edition. Lippincott Williams Wilkins. 2005; 76: 679-83
12. Ashina S,Mitsikostas DD,Lee MJ,Yamani M,Wang SJ,Messina R et al. Tension Type headache. *Nat Rev Dis Primers*. 2021; 25;7(1):24. **[Crossref]**
13. Bentivegna E, Luciani M, Paragliola V, Baldari F, Lamberti PA, Conforti G, et al. Recent advancements in tension-type headache: a narrative review, *Expert Rev Neurother.* 2021;21(7):793-803. **[Crossref]**
14. Straube A, Andreou A. Primary headaches during lifespan. *J Headache Pain.* 2019;20(1):35 **[Crossref]**
15. Do TP, Heldarskard GF, Kolding LT, Hvedstrup J, Schytz HW. Myofascial trigger points in migraine and tension-type headache. *J Headache Pain.* 2018;19 (1):84. **[Crossref]**
16. Gerwin RD, Dommerholt J, Shah JP. An expansion of Simons' integrated hypothesis of trigger point formation. *Curr Pain Headache Rep.* 2004;8(6):468-75. **[Crossref]**
17. Shah JP, Danoff JV, Desai MJ, Parikh S, Nakamura LY, Philips TM et al. Biochemicals associated with pain and inflammation are elevated in sites near to and remote from active myofascial trigger points. *Arch Phys Med Rehabil.* 2008;89(1):16-23. **[Crossref]**
18. Kowalska M, Prendecki M, Kapelusiak-Pielok M, Grzelak T, a-gan-J- drzejczyk U, Wiszniewska M et al. Analysis of genetic variants in SCN1A, SCN2A, KCNK18, TRPA1 and STX1A as a possible marker of migraine. *Curr Genomics.* 2020;21 (3):224-36. **[Crossref]**
19. Yakubova A, Davidyuk Y, Tohka J, Khayrutdinova O, Kudryavtsev I, Nurkhametova D et al. Searching for predictors of migraine chronification: a pilot study of 1911A>G Polymorphism of TRPV1 gene in episodic versus chronic migraine. *J Mol Neurosci.* 2021;71(3):618-24. **[Crossref]**
20. Carreño O, Corominas R, Fernández-Morales J, Camiña M, Sobrido M, Fernández-Fernández JM, Pozo-Rosich P, et al. SNP variants within the vanilloid TRPV1 and TRPV3 receptor genes are associated with migraine in the Spanish population. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. 2012;51:94-103. **[Crossref]** Moreno-Mayordomo R, Ruiz M, Pascual J, de la Sacristana MG, Vidriales I, Sobrado M et al. CALCA, and TRPV1 genes polymorphisms are related to a good outcome in female chronic migraine patients treated with on botulinum toxin A. *J Headache Pain.* 2019; 23: 20(1):39. **[Crossref]**
21. Rainero I, Rubino E, Paemeleire K, Gai A, Vacca A, De Martino P, et al. Genes and primary headaches: discovering new potential therapeutic targets. *J Headache Pain.* 2013;14(1):61. **[Crossref]**
22. Haque B, Rahman KM, Hoque A, Hasan HATM, Chowdhury RN, Khan SU et al. Precipitating and relieving factors of migraine versus tension-type headache. *BMC Neurol.* 2012;25(12):82. **[Crossref]**
23. Kim J, Cho SJ, Kim WJ, Yang KI, Yun C, Chu MK. Excessive daytime sleepiness is associated with an exacerbation of migraine: a population-based study. *J Headache Pain.* 2016;17(1):62. **[Crossref]**
24. Skogvold L, Magnussen LH. Chronic tension-type headache and coping strategies in adolescents: a qualitative interview study. *Physiother Res Int.* 2019;24(3):e1778. **[Crossref]**
25. Holland PR. Headache and sleep: shared pathophysiological mechanisms. *Cephalalgia.* 2014 Sep;34 (10):725-44. **[Crossref]**
26. Rains JC, Davis RE, Smitherman TA. Tension-type headache and sleep. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2015;15(2):520. **[Crossref]**
27. Alashqar A, Shuaib S, Ahmed SF, AlThufairi H, Owayed S, AlHamdan F, et al. Impact of Puberty in girls on the prevalence of primary headache disorder among female schoolchildren in Kuwait. *Front Neurol.* 2020;11:594. **[Crossref]**
28. Karlı N, Baykan B, Ertaş M, Zarifoglu M, Siva A, Saip S et al. Impact of sex hormonal changes on tension-type headache and migraine: a cross-sectional population-based survey in 2,600 women. *J Headache Pain.* 2012;13(7):557-65. **[Crossref]**
29. Kaniecki RG. Migraine and tension-type headache: an assessment of challenges in diagnosis. *Neurology* 2002;58:15-20. **[Crossref]**
30. Becker WJ, Findlay T, Moga C, Scott NA, Harstall C, Taenzer P. Guideline for primary care management of headache in adults. *Can Fam Physician* 2015;61(8):670
31. Palacios-Ceña M, Wang K, Castaldo M, Mesado A, Ordás-Bandera C, Arendt-Nielsen L, et al. Trigger points are associated with widespread pressure pain sensitivity in people with tension-type headache. *Cephalalgia.* 2018;38(2):237-45. **[Crossref]**
32. Wober C, Wober-Bingol C. Triggers of migraine and tension-type headache. *Handb Clin Neuro*l 2010;97:161-72. **[Crossref]**
33. Kaniecki Robert G. Tension-Type Headache *ContinuumLifelong Leaming Neurol* 2012;18(4):823-34. **[Crossref]**
34. Bendtsen L, Evers S Linde M, Mitsikostas DD, Sandrini G, Schoenen J. EFNS guideline on the treatment of tension-type headache Report of an EFNS task force European *Journal of Neurology* 2010;17:1318-25. **[Crossref]**
35. Bono F, Salvino D, Mazza MR, Curcio M, Trimboli M, Vescio B, et al. The influence of ictal cutaneous allodynia on the response to occipital transcutaneous electrical stimulation in chronic migraine and chronic tension-type headache: a randomized, sham-controlled study. *Cephalalgia* 2015;35 (5):389-98. **[Crossref]**
36. Erdoğan D, Nazlıkul H. Gerilim Tipi Baş Ağrılarının Nöralterapi ile tedavisi. *J Complementary Medicine Regulation and Neural Therapy* 2015;9(1):22-6.
37. Karadas O, Gul HL, Inan LE. Lidocaine injection of pericranial myofascial trigger points in the treatment of frequent episodic tension-type headache. *J Headache Pain* 2013;14(1):44. **[Crossref]**
38. Leinisch-Dahlke E, Jurgens T, Bogdahn U, Jakob W, May A. Greater occipital nerve block is ineffective in chronic tension-type headaches. *Cephalalgia* 2005;25:704-8. **[Crossref]**
39. Padberg M, de Bruijn SF, de Haan RJ, Tavy DL. Treatment of chronic tension-type headache with botulinum toxin: a double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Cephalalgia* 2004;24:675-80. **[Crossref]**
40. Schmitt WJ, Slowey E, Fravi N, Weber S, Burgunde JM. Effect of botulinum toxin A injections in the treatment of chronic tension-type headache: a double-blind, placebo-controlled trial. *Headache* 2001;41:658-64. **[Crossref]**
41. Durazzo TC. Comparison of regional brain perfusion levels in chronically smoking and non-smoking adults. *Int J Environ Res Public Health.* 2015;12(7):8198. **[Crossref]**
42. Krøll LS, Hammarlund CS. The effects of aerobic exercise for persons with migraine and co-existing tension-type headache and neck pain. A randomized, controlled, clinical trial. *Cephalalgia.* 2018;38(12):1805-16. **[Crossref]**
43. Hao X, Shi Y. Evaluating influential factors of acupuncture for tension-type headache. *Medicine (Baltimore).* 2020; 13:99(46):e23118. **[Crossref]**

BÖLÜM 3.2.3
TRİGEMİNAL OTONOMİK SEFALJİLER

Bengi Gül TÜRK

DOI: 10.5152/58323

Trigeminal Otonomik Sefaljiler

Trigeminal Otonomik Sefaljiler

BÖLÜM HAKKINDA

Trigeminal otonomik sefaljiler (TOS), genellikle unilateral baş ağrısı ve ağrı ile ipsilateral olarak ortaya çıkan kraniyal parasempatik otonom özelliklerin gözlendiği bir dizi baş ağrısı tablosudur. Uluslararası Baş Ağrısı Derneği güncel sınıflamasına göre 5 alt başlık altında sınıflanırlar: i. Küme Baş Ağrısı, ii. Paroksizmal Hemikrania, iii.Konjunktival kızarıklık ve göz yaşarmasının eşlik ettiği unilateral kısa süreli nevraljiform ağrılar, iv. Hemikrania Kontinua, v.Olası Trigeminal Otonomik Sefaljiler. Primer baş ağrısı grubu içinde en engelleyici grubu oluşturdukları için TOS'ları ve alt grupları tanımak önemlidir. Birçok vakada da bireyselleştirilmiş tedavi ile izlem gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Trigeminal, otonom, küme, hemikrania

ABOUT the CHAPTER

Trigeminal autonomic cephalalgias (TACs) are a group of headache disorders typically characterized by unilateral headache and cranial parasympathetic autonomic features that occur ipsilaterally with the pain. According to the current classification by the International Headache Society, they are categorized into five subtypes: i. Cluster Headache, ii. Paroxysmal Hemicrania, iii. Short-lasting Unilateral Neuralgiform Headache Attacks with Conjunctival Injection and Tearing (SUNCT), iv. Hemicrania Continua, v. Probable Trigeminal Autonomic Cephalalgias. Recognizing TACs and their subtypes is crucial as they are the most disabling group within the primary headache category. Many cases require individualized treatment and follow-up.

Keywords: Trigeminal, autonomic, cluster, hemicrania

Trigeminal otonomik sefaljiler (TOS), genellikle unilateral baş ağrısı ve ağrı ile ipsilateral olarak ortaya çıkan kraniyal parasempatik otonom özelliklerin gözlendiği bir dizi baş ağrısı tablosudur [1].

Uluslararası Baş Ağrısı Derneği güncel sınıflamasına göre 5 alt başlık altında sınıflanırlar [2]:

1. Küme Baş Ağrısı
2. Paroksizmal Hemikrania
3. Konjunktival kızarıklık ve göz yaşarmasının eşlik ettiği unilateral kısa süreli nevraljifom ağrılar
4. Hemikrania Kontinua
5. Olası Trigeminal Otonomik Sefaljiler

Küme Baş Ağrısı

Küme baş ağrısı nüfusun yaklaşık %0,1'ini etkileyen nadir görülen bir durum ancak TOS'lar içinde en yaygınıdır. Küme baş ağrısı, erkekleri kadınlara göre 3 ila 4 kat daha sık etkiler[3].

Bu baş ağrıları nadir olsa da son derece şiddetli ve önemli bir engelleyici sebep olabilir. Aşırı şiddet ve sık ataklar nedeniyle bunlara "intihar baş ağrıları" denmiştir.

Baş ağrıları günlük veya neredeyse günlük tekrarlayan atak grupları halinde meydana gelir. Küme baş ağrısı olan hastaların büyük çoğunluğu, haftalardan aylara kadar sürebilen atakların meydana geldiği dönemler olan küme döngülerini (atak süresi, t1),

CC BY 4.0: Telif hakkı yazarlardadır. Bu kitabın içeriği Creative Commons Atıf 4.0 Uluslararası lisans altında lisanslanmıştır.

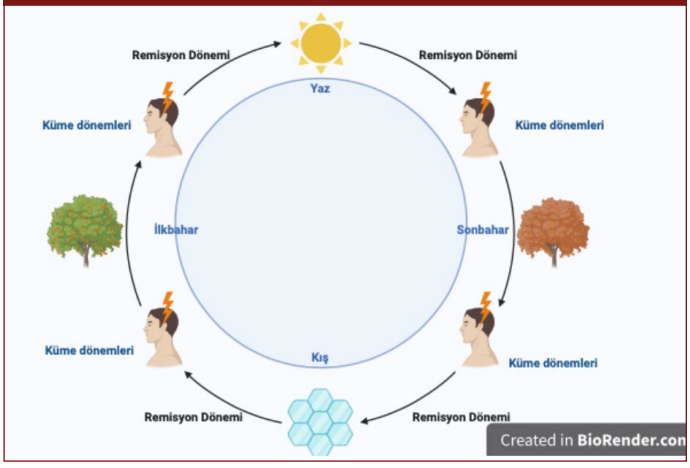
Bengi Gül Türk

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
E-posta: alpaslanbengigul@gmail.com

Bu bölümü alıntıla / Cite this chapter as:
Türk, B.G. Trigeminal otonomik sefaljiler. Siva A, Kızıltan M, Yeni SN, Karaali Savrun F, ed. *Nöroloji Ders Kitabı II: Sinir Sistemi Hastalıkları ve Tedavi* içinde. İstanbul: İÜC Üniversite Yayınevi; 2024: 168-171. Cilt II.

aralarında ağrısız remisyon dönemleriyle (t2) ayrılmış bir şekilde deneyimler (Şekil 1). Ataklar bir yıldan daha uzun bir süre boyunca remisyon dönemleri olmadan tekrarladığında veya remisyon dönemleri bir aydan daha kısa sürdüğünde, "kronik küme" terimi kullanılır. Kronik küme baş ağrısı olan hastaların çoğu, başlangıçta epizodik formda başlar; ancak zamanla bir grup hastada kronik küme baş ağrısı gelişir[1].

Şekil 1. Küme baş ağrısında yıl içerisinde ağrıların ortaya çıkış paterni



Küme döngüleri sırasında, ataklar günde 8 kez tekrarlanabilir. Ataklar genellikle günün aynı saatinde tekrarlar ve sıklıkla uykuya daldıktan sonraki 2 saat içinde hastayı uykusundan uyandıracak şekilde gelişir. Ağrı, gözün içinde, etrafında veya arkasında maksimaldir ve ipsilateral şakak, çene, üst dişler ve boyuna yayılabilir. Ağrı genellikle sıkıcı veya saplanan olarak tarif edilir, sıklıkla etkilenen göze bir şey saplanmış gibi tarif edilir.[1,3]

Ağrı çok hızlı, dakikalar içinde en şiddetli haline ulaşır ve 15-180 dakika boyunca devam eder. Şiddetli ataklar sırasında, en az bir kraniyal otonomik semptom (konjunktival enjeksiyon, lakrimasyon, nazal tıkanıklık veya akıntı, miosis veya ptosis) ipsilateral olarak meydana gelir. Küme baş ağrısının akut atakları sırasında hastalar genellikle hareketsiz kalamaz, hareket etmeyi tercih eder, dik otururken başlarını tutar ve sallanır, hatta başlarını duvara vurabilirler. Migrende hastaların tipik olarak aldığı yatar pozisyonu, küme baş ağrısının ağrısını genellikle kötüleştirir, bu da migrenle karşılaştırıldığında ayırt edici bir özellik olarak kullanılabilir. Otonomik özelliklerin yokluğunda, teşhis için bir huzursuzluk veya ajitasyon hissi gereklidir. Aktif bir küme döngüsü sırasında, alkol, nitrogliserin, keskin kokular ve gündüz uykuları tarafından akut baş ağrıları tetiklenebilir. Küme baş ağrısı olan hastaların yaklaşık %30'u, ataklar arasında düşük düzeyde bir rahatsızlık rapor etmektedir ve küme baş ağrısı olan tüm hastaların yaklaşık yarısında migren benzeri semptomlar ortaya çıkar.[1]

Tedavi yaklaşımı üç başlık altında toplanabilir: akut, önleyici ve köprü terapileri. Küme baş ağrısı olan her hasta bir noktada bu üç tip tedaviye de ihtiyaç duyar.[1,4]

Küme baş ağrısı atakları nispeten kısa sürer ve hızla zirve yoğunluğa ulaşır, bu nedenle akut tedavilerin hızlı ve tutarlı bir şekilde çalışması gerekir. Önleyici tedaviler, döngü devam ederken tekrarlayan atakları durdurmaya yönelik bir girişim olarak kullanılır. Genel olarak, önleyici ajanlar remisyonu indüklememekle birlikte, küme dönemi boyunca akut atakları azaltır veya ortadan kaldırır. Epizodik küme baş ağrısında, bu ajanlar genellikle normal döngü süresinden birkaç hafta daha uzun süre devam ettirilir, ardından remisyon döneminde kademeli olarak azaltılır ve kesilir. Önleyici ajanların yararlarını göstermesi birkaç hafta gerekmesinden dolayı, bu süre içinde köprü terapileri önleyici tedaviler ile aynı anda başlanmalıdır. Köprüleyici ajanlar genellikle bir döngünün ilk 10 ila 14 günü boyunca kullanılır, hızlı bir remisyon indükler ve önleyici ajanlar terapötik hale geldiğinde azaltılır veya kesilir. Bazı hastaların çok kısa (1 ila 3 hafta) küme döngüleri vardır. Bu hastalar için, döngünün erken bölümünde bir köprü tedavisi ve bir akut ajanın kısa bir süre kullanımı yeterlidir, çünkü önleyici bir ilacın yararlı etki göstermesinden önce döngü sona ermiş olacaktır.[1,4]

Akut tedavi seçenekleri: Küme baş ağrısının akut atakları sırasında, hastalar şiddetli ağrıyı hızla sonlandırmak için hızlı etki gösteren ilaçlara ihtiyaç duyarlar. Oral uygulama yolları tercih edilmez ve en hızlı etki gösteren parenteral formülasyonlardır; ancak intranazal olarak verilen ilaçlar da atakları oldukça hızlı bir şekilde sonlandırabilir. Sumatriptan'ın subkütan enjeksiyonları, 15 dakika içinde rahatlama sağlayabilir ve 4 mg ve 6 mg dozlarında mevcuttur. Günlük maksimum doz 12 mg olduğundan, 4 mg dozunun kullanımı ek bir tedaviye izin verir. Enjekte edilebilir dihidroergotamin-DHE (subkütan veya IM) aynı şekilde hızlı bir rahatlama sağlar. Sumatriptan, zolmitriptan ve DHE'nin intranazal formülasyonları, 30 dakika içinde rahatlama sağlayabilir. [4]

Yüz maskesi aracılığıyla oksijen inhalasyonu birinci basamak akut tedavi seçeneklerinden biridir. Hastaya, otururken ve öne eğilirken normal nefes alması talimat verilmelidir; bu sırada dakikada 10 ila 15 litre hızında %100 oksijen kullanılır ve uygulama süresi yaklaşık 15 ila 20 dakikadır. Bu tedavi, küme baş ağrısının akut bir atağını yaklaşık 15 dakikada sonlandırabilir ve triptanlar veya DHE gibi günlük sınırlama olmaksızın avantaj sağlar. Ancak, bu tedavinin bir dezavantajı, bazı hastalar için oksijen inhalasyonunun sadece saldırıyı atağı etkisi olduğu ve kalıcı olarak sonlandırmadığıdır. Kullanımına karşı kontrendikasyon olmadığı sürece, küme baş ağrısı olan hastalara evde oksijen tedavisi için reçete verilmelidir.[4]

Köprüleme tedavileri: Önleyici ajan etkili hale gelene kadar küme baş ağrısı olan hastalara bir pencere dönemi sağlamak amacıyla kullanılan kısa vadeli tedavilerdir. Bu ajanlar, günlük önleyicilerle birlikte reçete edilir, 2 haftaya kadar devam eder ve ardından azaltılır. Çoğu hasta, kısa bir kortikosteroid uygulamasına yanıt verir. Gün içinde 60 mg ila 80 mg prednizon başlanabilir ve her 2 günde bir 10 mg azaltılabilir; deksametazon veya metilprednizolon ile tedavi de rahatlama sağlanabilir.

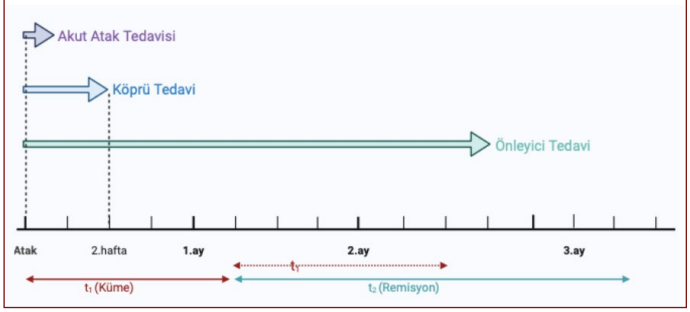
Bir başka etkili köprü yöntemi ise büyük okipital sinir bloğudur. Bupivakain ya da lidokain ve karışımı, ipsilateral olarak enjekte edilir.[1,4]

Önleyici tedaviler: Epizodik küme baş ağrısı olan hastaların çoğu ve kronik küme baş ağrısı olan tüm hastalar önleme tedavisine ihtiyaç duyar. Epizodik küme baş ağrısında kullanıldığında, ilaçlar tipik döngüden biraz daha uzun süre devam ettirilir ve ardından kademeli olarak kesilir; bunlar sürekli küme baş ağrısı için sürekli olarak sürdürülür. Epizodik küme baş ağrısı olan hastaların

günlük ilaçlarla tedavi edilmesinin, sonraki döngüleri önleyeceğine dair kanıt bulunmamaktadır. Genel olarak, tedavi, düşük dozda kullanılan bir ajanla başlamalı ve dozu günler veya haftalar boyunca kademeli olarak artırılmalıdır. Tek bir ajanda maksimum doz ile küme döngüsü içinde remisyon sağlanamaz ise tedaviye ikinci bir ajan eklenir. Verapamil, küme baş ağrısı önleme tedavisinde tercih edilen birinci basamak ajandır; sıklıkla kan basıncı kontrolü için gereken dozlardan daha yüksek olarak kullanılır (günlük 960 mg'a kadar). Genellikle verapamil, günde 240 mg dozunda başlanır ve her 10 ila 14 günde bir 80 mg artırılabilir. Bazı klinisyenler dozu daha hızlı artırabilir, ancak verapamilin atrioventriküler düğüm üzerindeki etkisi yoluyla kalp bloğuna neden olabileceği bildirilmiştir; bu etki yaklaşık 10 gün gecikebilir, bu nedenle dozu daha yavaş bir şekilde artırmak tercih edilebilir. Tedaviye başlamadan önce ve her doz artışından önce bir temel EKG, kalp atış hızı ve kan basıncı alınmalı ve her bir doz artışından önce tekrarlanmalıdır. Diğer önleyici seçenekler arasında topiramat, sodyum valproat ve melatonin kullanımı bulunmaktadır. Lityum karbonat, özellikle kronik alt tipte, küme baş ağrısı için etkili bir profilaktik ajan olabilir.[1,4]

Akut, köprü ve önleyici tedavilerin kullanımı Şekil 2'de özetlenmiştir.

Şekil 2. Küme baş ağrısı tedavisinde akut, köprüleme ve önleyici tedavilerin kullanımı



Paroksizmal Hemikrania

Paroksismal hemikrani, birçok özellik bakımından küme baş ağrısı ile benzerlik gösterir; başlangıçta, bu iki bozukluk arasındaki ayrım yapmak zor olabilir. Küme baş ağrısı gibi, paroksismal hemikrani, tekrarlayan kısa süreli baş ağrıları ile karakterizedir ve bunlara ipsilateral kraniyal otonom semptomlar eşlik eder. Ağrılar temporal olarak iki profille ilişkilidir: kronik ve epizodik.

Küme baş ağrısı ile paroksismal hemikrani arasında birkaç önemli fark bulunmaktadır. Paroksismal hemikrani, daha yüksek günlük atak sıklığına sahiptir, her bir ağrı atağı daha kısa süreli ve daha az nokturnal olma özelliğindedir. Kümeye göre daha sık kronik olma eğilimindedir. Alkolle tetiklenme eğilimi daha azdır ancak mekanik (örneğin, boyun hareketi) tetikleyici faktörlere daha fazla eğilim gösterir ve indometazin ile tedaviye dramatik bir yanıt verir.[1,5]

Paroksismal hemikrani baş ağrıları genellikle tek taraflıdır, göz içinde ve üstünde ağrı ile karakterizedir ve ipsilateral şakak bölgesine doğru yayılabilir. Baş ağrıları günde yarısından fazla süre için 5'ten fazla kez tekrarlar (ortalama 11) ve her biri 2 ila 30 dakika sürer. Epizodik alt tipte cinsiyet üstünlüğü belirtilmemiş olsa da paroksismal hemikrani'nin kronik formunun kadınları daha sık etkileyebileceği görünmektedir. Genel bir kural olarak, bir kadın küme baş ağrısı özellikleri gösterdiğinde paroksismal hemikrani akla gelmelidir.[1]

Paroksismal hemikrani, indometazin ile tedaviye tam ve mutlak bir yanıt gösterir. ICHD-3 beta kılavuzları, indometazin tedavisinin günde 150 mg ile başlatılması ve ihtiyaç duyulması halinde 225 mg'a kadar artırılması gerektiğini önerse de klinik uygulamada çoğu hastaya başlangıçta günde 3 kez 25 mg verilir ve baş ağrısına yanıt alınamazsa veya sadece kısmi bir iyileşme olursa bir hafta içinde günde 3 kez 50 mg'ye çıkarılır. Genel olarak, etkili doza ulaştıktan sonra baş ağrıları 2 gün içinde remisyona girebilir, ancak bazen bu süre 2 haftaya kadar gecikebilir. Aktif bir döngü sırasında dozun geciktirilmesi veya atlanması genellikle baş ağrısı tekrarına neden olur. Indometazin yemeklerle birlikte alınmalıdır ve uzun vadeli kullanım bekleniyorsa bir proton pompası inhibitörü reçete edilmelidir. Paroksismal hemikrani'nin epizodik formu için, indometazin tedavisi genellikle normal döngüden biraz daha uzun süre devam ettirilmeli ve ardından azaltılmalıdır. Kronik alt tipte, dönemsel olarak dozu azaltmaya çalışılmalıdır.

Indometazin tolere edilmediğinde veya kontrendike olduğunda, tedavi zorlu hale gelir. Aspirin, selekoksib, piroksikam, naproksen, asetazolamid, topiramat ve verapamil ile kısmi fayda bildirilmiştir.[1,5]

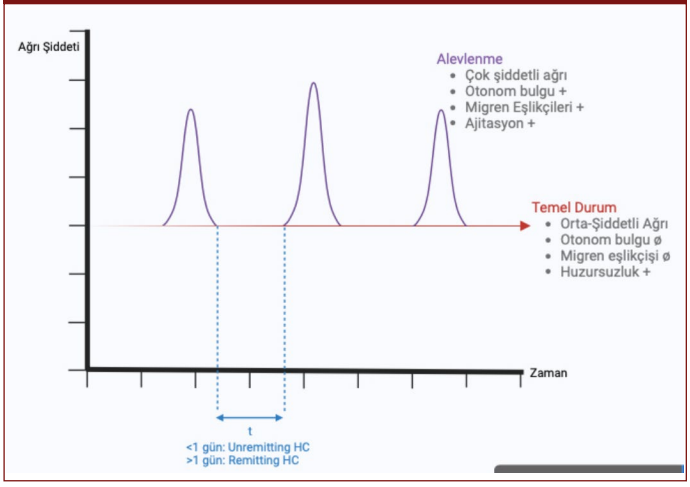
Hemikrania Kontinua

Hemikrania kontinua, temelde devam eden hafif ila orta şiddette tek taraflı baş ağrısı ile karakterizedir. Bu temel ağrı sürekli ve düzenli, hafif ila orta şiddette ve genellikle diğer semptomatoloji olmadan devam eder. Daha şiddetli ağrıların alevlenmeleri değişen aralıklarda meydana gelir (neredeyse günlük) ve 30 dakikadan 3 güne kadar sürer (Şekil 3). Küme baş ağrısı gibi, hastalar alevlenmeler sırasında genellikle huzursuz veya ajitedir. Bu acı verici alevlenmeler sırasında, Trigeminal otonomik sefaljilerde tipik olarak gözlenen kraniyal otonom semptomlar ipsilateral olarak ortaya çıkar, ve mide bulantısı, fotofobi ve fonofobi gibi migrenöz özellikler de eşlik edebilir. Varlığında, fotofobi ve fonofobi genellikle ağrıya ipsilateral olma eğilimindedir. Hemikrania kontinua olan birçok hastada, baş ağrısının olduğu gözde kısa bıçak saplaması benzeri ağrıların ve/ veya bir yabancı cisim hissinin (örneğin, kum, iritasyon) eşlik ettiği bildirilmiştir.[1]

Hemikrania kontinua'nın remisyon (remitting) ve devam eden (unremitting) olmak üzere iki zamansal profili vardır. Remisyon formunda ağrılar her gün tekrar etmez ve ataklar arası dönem 1 günden uzundur (Şekil 3). En sık gözlelene formu devam eden (unremitting) tipidir.[1]

Paroksismal hemikrania gibi, hemikrania kontinua da indometazin ile tedaviye yanıt verir. Tedavi önerileri, paroksismal hemikrania için açıklananlarla benzerdir, ancak bazen paroksismal hemikrania için olanlardan çok daha yüksek olan indometazin dozları gerekebilir.[5]

Şekil 3. Hemikrania Kontinua'da gözlenen ağrı paternleri ve iki zamansal profil: Remitting ve Unremitting formlar



Konjunktival Kızarıklık ve Göz Yaşarmasının Eşlik Ettiği Unilateral Kısa Süreli Nevraljifom Ağrılar

Konjunktival kızarıklık ve göz yaşarmasının eşlik ettiği unilateral nevraljiform kısa süreli ağrılar sendromu (SUNCT) ve kraniyal otonomik semptomların eşlik ettiği unilateral nevraljiform kısa süreli ağrılar (SUNA), Trigeminal otonomik sefaljiler (TOS) içinde en nadir gözlenen alt grup oluştururlar.[6] Hem SUNCT hem de SUNA, genellikle sadece birkaç saniye süren çok kısa süreli paroksismal baş ağrısı atakları ile karakterizedir. Bu sendromlardaki baş ağrısı genellikle bıçak saplama niteliğinde olup, keskin veya yanıcı bir özellikte olabilir, orta ila şiddetli şiddette olup, genellikle yarım baş bölgesinde lokalizedir. Ağrı, başın herhangi bir yerinde meydana gelebilir ve sadece orbitotemporal bölgelerle sınırlı değildir. Ataklar, izole bir bıçak saplaması olarak veya bir dizi bıçak sapması olarak gerçekleşebilir; bu paternde birçok bıçak saplanması, temel bir rahatsızlık üzerine birkaç dakika boyunca üst üste tekrarlanabilir. Atakların paternine bağlı olarak, ağrılı dönemlerin her biri 1 ila 600 saniye sürebilir ve günde bir kezden 100 kereye kadar tekrarlanabilir.[1,6] Ataklar spontan olarak meydana gelebilir veya trigeminal bölgeiçinde tetikleme bölgelerine dokunma, konuşma, çiğneme, diş fırçalama, öksürme ile tetiklenebilir. Adından da anlaşılacağı gibi, SUNCT konjunktival enjeksiyon ve gözyaşı (lakrimasyon) ile ilişkilidir, SUNA ise TOS'ların karakteristik özelliklerinden en az biri ile ilişkili olacaktır. Ağrının başlangıcı, göz kızarıklığı veya gözyaşı görünümünden genellikle sonra gelir. Her iki bozukluğun da epizodik ve kronik formları bulunmaktadır, ancak kronik form daha yaygındır.[1,6]

SUNCT ve SUNA'nın ikincil taklitçileri arasında posterior fossa ve hipofiz lezyonları bulunur; bu nedenle, bu tanılar akla geldiğinde öncesinde mutlaka tüm hastalara beyin MRG ile görüntüleme yapılmalıdır.[1]

Lamotrijin, bu grup için birinci basamak tedavidir ve hastaların %75'ine kadarı rahatlama bildirir. Etkili günlük dozlar 100 mg ile 400 mg arasında değişir ve ciddi yan etkileri önlemek için yavaş bir şekilde titrasyon yapılır. Topiramat (günde 50 mg ile 400 mg arasında) ve gabapentin (günde 600 mg ile 3600 mg arasında)'in de faydalı olduğu bildirilmiştir.[7]

Sonuç

Trigeminal Otonomik Sefaljiler, genellikle tanıda gecikme yaşanabilen ya da yanlış teşhis konulan nadir görülen primer bir baş ağrısı grubudur. Primer baş ağrısı grubu içinde en engelleyici grubu oluşturdukları için TOS'ları ve alt grupları tanımak önemlidir. Birçok vakada da bireyselleştirilmiş tedavi ile izlem gerekmektedir. Tablo-1'de klinik özellikler ve ayırıcı tanı ipuçları özetlenmiştir.

Tablo 1. Trigeminal Otonomik Sefaljilerin Klinik Özellikleri

ÖZELLİK	KÜME	Paroksizmal Hemikrani	SUNCT/ SUNA	Hemikrania Kontinua
Cinsiyet (K:E)	1:3	1:1 Epizodik 2:1 Kronik	1:1.5	2:1
Ağrının en şiddetli olduğu alan	Orbita, temporal bölge	Orbita, temporal bölge	Orbita, temporal bölge	Orbita, temporal bölge
Ağrı şiddeti	Çok Şiddetli	Çok Şiddetli	Şiddetli	Temel: Orta-Şiddetli Alevlenme: Şiddetli
Günlük atak sayısı	1-8	1-40	1-100	Günlük devam eden ağrı
Atak süresi	15-180 dakika	2-30 dakika	1-10 dakika	30 dakika-3 gün
Nokturnal atak	Evet	Hayır	Hayır	Hayır

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazar çıkar çatışması bildirmemiştir.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Declaration of Interests: The author declares that there are no competing interests.

Kaynaklar

1. Leone M, Bussone G. Pathophysiology of trigeminal autonomic cephalalgias. *Lancet Neurol*. 2009;8(8):755-764. **[Crossref]**
2. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018;38(1):1-211. **[Crossref]**
3. Rozen TD, Fishman RS. Cluster headache in the United States of America: demographics, clinical characteristics, triggers, suicidality and personal burden. *Headache*. 2012;52(1):99-113. **[Crossref]**
4. Francis GJ, Becker WJ, Pringsheim TM. Acute and preventive pharmacologic treatment of cluster headache. *Neurology*. 2010;75(5):463-473. **[Crossref]**
5. Cittadini E, Goadsby PJ. Hemicrania continua: a clinical study of 39 patients with diagnostic implications. *Brain*. 2010;133(Pt 7):1973-1986. **[Crossref]**
6. Cohen AS, Matharu MS, Goadsby PJ. Short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks with conjunctival injection and tearing (SUNCT) or cranial autonomic features (SUNA): a prospective clinical study of SUNCT and SUNA. *Brain*. 2006;129(Pt 10):2746-2760. **[Crossref]**
7. Cohen AS, Matharu MS, Goadsby PJ. Suggested guidelines for treating SUNCT and SUNA. *Cephalalgia*. 2005;25(12):1200-1205. **[Crossref]**

BÖLÜM 3.2.4
DİĞER PRIMER BAŞ AĞRILARI

Aslı ATEŞ
Sabahattin SAİP

DOI: 10.5152/58324

Diğer Primer Baş Ağrıları

Other Primary Headache Disorders

BÖLÜM HAKKINDA

Bu bölüm, klinik olarak heterojen olan bir dizi primer baş ağrısı bozukluğunu içermektedir. Bunlar, dört kategoriye ayrılmış ve sırasıyla ICHD-3'te kodlanmıştır.

Birinci kategoride fiziksel eforla ilişkili baş ağrıları ele alınmaktadır. İkinci kategoride doğrudan fiziksel uyarıcılarla ilişkili baş ağrıları vardır. Epikranyal baş ağrıları üçüncü kategoride yer alırken dördüncü kategoride diğerleri başlığı altında yer alan baş ağrılarından bahsedilmektedir.

Anahtar kelimeler: Primer baş ağrısı, öksürük baş ağrısı, egzersiz baş ağrısı, gök gürültüsü baş ağrısı

ABOUT the CHAPTER

This section covers a range of clinically heterogeneous primary headache disorders. These are divided into four categories and coded in ICHD-3 respectively.

The first category deals with headaches associated with physical exertion. The second category includes headaches directly related to physical stimuli. Epicranial headaches are included in the third category, while the fourth category includes headaches under the heading of others.

Keywords: Primary headache, cough headache, exercise headache, thunder headache

Bu bölüm, klinik olarak heterojen olan bir dizi primer baş ağrısı bozukluğunu içermektedir. Bunlar, dört kategoriye ayrılmış ve sırasıyla ICHD-3'te kodlanmıştır[1].

1. Fiziksel eforla ilişkili baş ağrıları arasında 4.1 Primer öksürük baş ağrısı, 4.2 Primer egzersiz baş ağrısı, 4.3 Primer cinsel aktivite ile ilişkili baş ağrısı ve 4.4 Primer gök gürültüsü baş ağrısı bulunmaktadır.
2. Doğrudan fiziksel uyarıcılara bağlı baş ağrıları (fizyolojik [zarar vermeyen] uyarıcılardan kaynaklandıkları için primer baş ağrısı bozuklukları olarak kabul edilenler), 4.5 Soğuk uyarısı baş ağrısı ve 4.6 Harici basınç baş ağrısı dahil.
3. Epikraniyal baş ağrıları (örneğin, baş derisindeki baş ağrısı), 4.7 Primer bıçak saplanması baş ağrısı ve 4.8 Nümüler baş ağrısı (A4.11 Ek'te Epicrania fugax dahil).
4. Diğer çeşitli primer baş ağrısı bozuklukları arasında 4.9 Hipnik baş ağrısı ve 4.10 Yeni günlük kalıcı baş ağrısı bulunmaktadır.

Bu bozuklukların patogenezi hala yetersiz anlaşılmış durumda ve tedavileri genellikle anekdot raporlara veya kontrolsüz denemelere dayanmaktadır.

A. Saplanıcı Baş Ağrısı

Bu tip ağrı, saniyelerle sınırlı 'bıçak saplanması', 'iğne batması' şeklinde olur. Genellikle bir taraf alın yada şakak bölgesinde olur, ancak başın herhangi bir yerinde de görülebilir. Taraf ve yer değiştirir. Gün içinde sık tekrarlayabilir. Özellikle stress ve hareketle ortaya çıkar. Bir anda ve şiddetli olabilir. Migrenlilerde daha sık görülür. Her ne kadar ciddi bir duruma işaret etmiyor ise de, ilk ortaya çıktığında, özellikle de hep aynı noktada oluyor ise beyin görüntülemesi yapılması önceliklendirilmelidir. Genellikle bir tedavi gerektirmez. Zamanla kendiliğinden azalarak yok olur[2,3].

B. Hipnik (Uyku) Baş Ağrısı

Bu başağrısı atakları sadece uyku sırasında gelişir, kişiyi uykudan uyandırır ve dört saat

CC BY 4.0: Telif hakkı yazarlardadır. Bu kitabın içeriği Creative Commons Atıf 4.0 Uluslararası lisans altında lisanslanmıştır.

Aslı Ateş[1]
Sabahattin Saip[2]

[1]İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
[2]İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
E-posta: asli.senturk@yeniyuzyil.edu.tr
ssaip@istanbul.edu.tr

Bu bölümü alıntıla / Cite this chapter as:
Gözübatık Çelik RG, Göksan B. Gerilim tipi baş ağrısı. Siva A, Kızıltan M, Yeni SN, Karaali Savrun F, ed. *Nöroloji Ders Kitabı II: Sinir Sistemi Hastalıkları ve Tedavi* içinde. İstanbul: İÜC Üniversite Yayınevi; 2024: 173-175 . Cilt II.

kadar sürebilir. Genellikle aynı saatte ortaya çıkıp kişiyi uyandırdığından, "çalar saat başağrısı" olarak da bilinir. Hipnik başağrısı tipik olarak 50 yaşından sonra ortaya çıkar ve kadınlarda daha sıktır. Başağrısı genellikle iki yanlıdır ve tüm başta hissedilir. Orta şiddette, genellikle sıkıştırıcı nadiren zonklayıcı karakterdedir. Gerilim tipi başağrısı özelliklerinde olup ağrıya herhangi başka semptom (bulantı, kusma, foto-fonofobi gibi) eşlik etmez [2,4].

İlk kez ortaya çıktığında iyi bir muayene ve tetkik gerekebilir. Basit ağrı kesiciler genellikle işe yarar. Yatmadan önce ilaç alınabilir ve kişi ağrısız bir uyku geçirebilir[2,4].

C. Öksürük Baş Ağrısı

Öksürme, hapşırma gibi eylemler sonucu birden ortaya çıkan başağrısı tipidir. Ağrı genellikle alın bölgesinde hissedilir. Orta ve şiddetli olan ağrı aniden başlar ve 1-2 saniye ile 2 saat kadar sürebilsede ortalama yarım saat içinde geçer. Ağrının belli bir karakter özelliği yoktur. Daha çok dolgunluk tarzında ve künt özelliktedir. Bazı hastalarda yüze yayılabilir ve diş ağrısını andırabilir [2,5]

Primer öksürük başağrısı genellikle orta yaşlarda (40 yaş ve üzeri) ortaya çıkar ve erkeklerde daha sık görülmektedir. Bazen 'beyincik sarkması' olarak bilinen duruma işaret edebilir. Bu nedenle ilk ortaya çıktığında beyin görüntülemesi yapılmalıdır[2,5].

D. Soğuk-Uyaran Baş Ağrısı

Kafaya dışarıdan uygulanan soğuk uyaranla veya soğuk-uyaranın yutulması ya da solunması durumunda ortaya çıkan başağrısı olarak tanımlanmaktadır [1,5].

"Soğuk uyaranın dışarıdan uygulanmasına bağlı başağrısı" ortam sıcaklığının çok düşük olması ve başın soğuktan korunmadığı durumlarda ortaya çıkar. Çok soğuk havaya maruz kalma, soğuk suya dalma ile basin alın bölgesinde bazen tek taraflı şakak bölgesinde olabilir. Ağrı genellikle künt bazen saplanıcı karakterde ve şiddetlidir. Lakrimasyonun bazı vakalrda eşlik etmesi trigeminal sinirin otonomik dallarında da bir hassasiyeti düşündürür [2,6] .

Ayrıca soğuk bir maddenin, örneğin dondurmanın, bol miktarda birden yutulması da bu tür ağrıyı başalatabilir. Böylesi bir durumda ağrı ağız içinde ve yutakta hissedilir orta şiddette olur ve kendiliğinden geçer[2,6].

E. Eksternal Bası Baş Ağrısı

Baş çevresi yumuşak dokuların uzun süreli basısı ve gerilmesi sonucunda ortaya çıkar. Örneğin baş çevresine uygulanan sıkı bir bant, şapka veya baret, yüzme veya dalış sırasında takılan deniz gözlüğü, günümüzde kullanılan maskeler skalpe zarar vermeden başağrısına yol açar[2].

Başağrısı künt niteliktedir, bası süresi arttıkça başağrısının şiddeti de artar. Özellikle mesleklerinin gereği baret veya miğfer giymek zorunda olan inşaat çalışanları ve ordu personelinde çok sık görülür. Bu nedenle bu kişilerde daha rahat, ergonomik baret , miğfer dizayn edilmelidir [2].

F. Seksüel Aktivite İlişkili Baş Ağrısı

Seksüel aktivite sırasında ortaya çıkan künt, bilateral orgasm sırasında veya hemen öncesinde ani, şiddetli, patlayıcı nitelikte bir başağrısıdır. Başağrısına şuur bozukluğu yada nörolojik defisit eşlik etmez. Gök gürültüsü başağrısı şeklinde klinik verdiğinden subaraknoid kanama ve arteriel diseksiyon gibi sekonder başağrıları dışlanmalıdır. Epizodik ve kronik olarak seyredebilir. İlişki öncesi indometazin veya triptanlar ağrıyı engelleyebilir, proflaksisinde ise beta-blokerler etkilidir [2,7].

G. Primer Egzersiz Baş Ağrısı

Yoğun bir fiziksel egzersiz sırasında ya da sonrası ortaya çıkan zonklayıcı karakterde ve bilateral yerleşimli baş ağrısıdır. Ağrı genellikle ağır bir egzersizden 30 dakika sonra başlar beş dakika ile 48 saat arası sürebilir. Her ne kadar ağır egzersizle ortaya çıkar denirse de bazen hafif fiziksel aktiviteyle de ortaya çıkabilir. Zamanla tekrarlanan egzersizlerle ağrı oluşmaz olur. Bu özellik, bu tip başağrısı ile baş etmede önemlidir. Egzersiz ile ilişkili başağrısının nedeni için en geçerli olan görüş vasküler teoridir. Anjiografi çalışmalarının desteklediği görüşe göre egzersizle birlikte venöz dönüşün azalması ve arteriyal genişlemeyle ağrıya duyarlı yapıların uyarılması sonucu ağrı ortaya çıkar. Olguların %50'de migren başağrısının eşlik etmesi bu kişilerin ağrıya duyarlı yapılarının hassas olduğu, ağrı eşiklerinin düşük olduğu da üzerinde durulan diğer teoridir. Özellikle yeni ortaya çıkmış, ileri yaş ve ağrının uzun sürmesi durumlarında sekonder nedenler öncelikle dışlanmalıdır. İlk olayda subaraknoid kanama, arteriyel diseksiyon ve reversibl serebral vazokonstriksiyon sendromu özellikle akla gelmeli ve gerekli yöntemlerle dışlanmalıdır [2,8].

H. Nummuler Baş Ağrısı

'Para şeklinde' diye tariflenen sıklıkla pariyetaşl bölgede allodini, parestezi veya hiperestezi ile karakterize bir ağrıdır. Altta yatan yapısal bir lezyon olmaksızın ortaya çıkan, sıklıkla kronikleşen ve süresi değişken olan bu başağrısı 45 yaş civarı başlar ve kadınlarda daha sıktır. Patogenezi aydınlatılamamış olmakla beraber kompleks bölgesel ağrı sendromunun lokal bir formu olabileceğini ileri sürülmektedir. Yapısal ve dermatolojik lezyonlar dışlanmalı, ayrıca primer saplanıcı başağrısı ve kraniyal nevraljiler gibi durumlar akılda tutulmalıdır. Ağrısı hafif olgularda tedaviye ihtiyaç duyulmayabilir. Hastaların yarısından çoğunda NSAİİ yanıtlıdır. Ağrı şiddetli ve süreklilik gösteriyor ise trisiklik antidepresanlar, gabapentin gibi ilaçlar proflakside kullanılabilir [2,9].

I. Primer Gök Gürültüsü Baş Ağrısı

Ani başlayıp, en şiddetli haline 1 dakikadan kısa sürede erişen ve en az 5 dakika süren ağrı olarak tanımlanmaktadır. İlk tanımlandığı 1986 yılında rüptüre olmamış anevrizmaların gök gürültüsü başağrısı şeklinde bulgu verebileceği, BT ve BOS incelmeleri normal olsa da hastalara konvansiyonel anjiografi yapılması önerilmiştir, ancak subaraknoid kanama, SVT, hipfiz apopleksi, intrakraniyal hipotansiyon gibi farklı sebeplerle ortaya çıkabileceğini artık bilmekteyiz. Altta yatan ciddi sekonder başağrısı nedenleri olabileceğinden ayırıcı tanı amacıyla MR BT ve gerekirse konvansiyonel anjiografi yapılması hayati önem taşır [2,11].

J. Yeni Günlük Israrcı Baş Ağrısı

Karakteristik ağrı özellikleri taşımayan ancak başlangıç tarihi net olan bir başağrısıdır. Hasta başağrısını tarif etmekte zorlanırken ağrının gün ve saatini net olarak söyleyebilir. Patofizyolojik mekanizmaları net bilinmese de viral enfeksiyon ya da cerrahi stress

gibi bir olay sonrası başlayan nöroinflamasyonun sorumlu olabileceği düşünülmektedir. Yeni günlük ısrarcı başağrısı bir dışlama tanısıdır, özellikle sekonder başağrıları konusunda dikkatli olunması gerekir. İki alt tipi tanımlanmıştır. Birincisi aylar içinde kendini sınırlayan ve tedavisiz düzelen formu diğeri ise agresif tedavilere ragmen dirençli formdur. Tedavide iyi beslenme, uyku hijyeni ve aşırı ağrı kesici kullanımından kaçınma gibi günlük yaşam önerileri yanında olgu bazında bildirilmiş tedaviler vardır. Topiramat, gabapentin, meksiletin, IVMP, sinir blokajları ya da botulinum toksin uygulanabilecek tedavilerdendir[2,11].

Sonuç

Bu grupta tanımlanan tüm baş ağrılarının dışlama tanısı olduğu akılda tutulmalıdır.

Bazı baş ağrılarının başlangıcı (örneğin, Primer egzersiz baş ağrısı, Primer cinsel aktivite ile ilişkili baş ağrısı ve Primer gök gürültüsü baş ağrısı) akut olabilir ve etkilenen hastalar bazen acil servislerde değerlendirilir. Bu durumlarda uygun ve tam bir araştırma (özellikle nöro görüntüleme) zorunludur.

Birçoğunda provoke edici manevra olarak valsalva manevrasının yer alması, özellikle bulbo-servikal bileşke ilişkili patolojiler açısından dikkatli olunmasını gerektirmektedir. Tanı konulmadan önce mutlaka bulbo-servikal bölgeye ilişkin taramaların ayrıntılı olarak yapılması önerilmektedir.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemiştir.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Declaration of Interests: The authors declare that there are no competing interests.

Kaynaklar

1. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) . The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia.2018;38:1–211. 10.1177/0333102417738202.
2. Ravishankar, Krishnamurthy. Uncommon (Group 4.0) Primary Headaches: Less Familiarity and More Missed Diagnosis. Neurology India 69(Suppl 1):p S168-S172, Mar–Apr 2021. | DOI: 10.4103/0028-3886.315979
3. Kwon S, Lee MJ, Kim M. Epicranial headache part 1: Primary stabbing headache. Cephalalgia. 2023;43(2). doi:10.1177/03331024221146985
4. Liang JF, Wang SJ. Hypnic headache: a review of clinical features, therapeutic options and outcomes. Cephalalgia 2014;34:795-805.
5. Cordenier A, De Hertogh W, De Keyser J, Versijpt J. Headache associated with cough: a review. J Headache Pain 2013;14:42. doi: 10.1186/1129-2377-14-42.
6. Chebini, Amokrane, and Esma Dilli. "Cold Stimulus Headache." Current neurology and neuroscience reports vol. 19,7 46. 6 Jun. 2019, doi:10.1007/s11910-019-0956-5
7. Frese A, Eikermann A, Frese K, Schwaag S, Husstedt IW, Evers S. Headache associated with sexual activity. Neurology 2003;61:796-800.
8. Sandoe CH, Kingston W. Exercise Headache: a Review. Curr Neurol Neurosci Rep 2018;18:28. doi: 10.1007/s11910-018-0840-8.
9. Schwartz DP, Robbins MS, Grosberg BM. Nummuler headache update. Curr Pain Headache Rep 2013;17:340.
10. Frese A, Eikermann A, Frese K, Schwaag S, Husstedt IW, Evers S. Headache associated with sexual activity. Neurology 2003;61:796-800.
11. Schwedt TJ. Thunderclap headache. Continuum (Minneap Minn) 2015;21:1058-1071
12. Nierenburg H, Newman LC. Update on New Daily Persistent Headache. Curr Treat Options Neurol 2016;18:25.

BÖLÜM 3.3
SEKONDER BAŞ AĞRILARI

Bengi Gül TÜRK

DOI: 10.5152/5833

Sekonder Baş Ağrıları

Secondary Headaches

BÖLÜM HAKKINDA

Uluslararası Baş ağrısı Derneği tarafından yayımlanan güncel baş ağrılarını sınıflama rehberinde baş ağrıları öncelikle primer ve sekonder baş ağrıları olmak üzere iki ana gruba ayrılmıştır (The International Classification of Headache Disorders-3, ICHD-3). Tanım olarak baş ağrısına neden olan yer kaplayıcı lezyon, enfeksiyon, travma, gibi ikincil bir olay söz konusu ise bu 'sekonder baş ağrısı' olarak değerlendirilir. ICHD-3'e göre sekonder baş ağrıları 8 ana başlık altında sınıflanmıştır. Her ne kadar baş ağrısı hasta grubunun büyük bir bölümünü primer baş ağrısı hastaları oluşturuyor olsa da sekonder baş ağrısı bozukluklarının klinik özelliklerini tanımak, altta yatan etiyolojiyi doğru bir şekilde teşhis etmek ve uygun bir şekilde tedavi etmek önemlidir.

Anahtar kelimeler: Sekonder, baş ağrısı, acil

ABOUT the CHAPTER

In the current headache classification guide published by the International Headache Society (The International Classification of Headache Disorders-3, ICHD-3), headaches are primarily divided into two main groups: primary and secondary headaches. By definition, if a secondary event such as a space-occupying lesion, infection, or trauma causes the headache, it is considered a 'secondary headache.' According to ICHD-3, secondary headaches are classified under 8 main categories. Although primary headache patients constitute a large portion of the headache patient group, it is important to recognize the clinical features of secondary headache disorders, correctly diagnose the underlying etiology, and treat it appropriately.

Keywords: Secondary, headache, emergency

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ T.C. CERRAHPAŞA 1453

Uluslararası Baş ağrısı Derneği (International Headache Society-IHS) tarafından yayımlanan güncel baş ağrılarını sınıflama rehberinde baş ağrıları öncelikle primer ve sekonder baş ağrıları olmak üzere iki ana gruba ayrılmıştır (The International Classification of Headache Disorders-3, ICHD-3). Tanım olarak baş ağrısına neden olan yer kaplayıcı lezyon, enfeksiyon, travma, gibi ikincil bir olay söz konusu ise bu 'sekonder baş ağrısı' olarak değerlendirilir. Öykü, anamnez, sistemik-nörolojik muayene ve/veya ek tetkikler ile yapısal, gösterilebilir bir nedenin dışlanabildiği baş ağrıları "primer baş ağrıları" olarak kabul edilmektedir.[1]

ICHD-3'e göre sekonder baş ağrıları 8 ana başlık altında sınıflanmıştır. Bu ana başlıklar ve ICHD numaraları sırasıyla şu şekildedir [1]:

- Baş ve/veya Boyun Travması veya Yaralanması İlişkili Baş Ağrısı (ICHD-5)
- Kranyal ve/veya Servikal Vasküler Hasar İlişkili Baş Ağrısı (ICHD-6)
- Kranyal Vasküler Olmayan Hasara Bağlanan Baş Ağrısı (ICHD-7)
- Madde Kullanımı ve/veya Yoksunluğu İlişkili Baş Ağrısı (ICHD-8)
- Enfeksiyon İlişkili Baş Ağrısı (ICHD-9)
- Homeostaz Bozukluklarıyla İlişkili Baş Ağrısı (ICHD-10)
- Kafatası, Boyun, Gözler, Kulaklar, Burun, Sinüsler, Dişler, Ağız veya Diğer Yüz veya Servikal Yapıdaki Bozukluklar İlişkili Baş Ağrısı veya Yüz Ağrısı (ICHD-11)
- Psikiyatrik Bozukluklara Bağlı Baş Ağrısı (ICHD-12)

Bu bölümde anlatılacak olan sekonder baş ağrıları aşağıda gösterilmiştir:

Kranyal ve/veya Servikal Vasküler Hasar İlişkili Baş Ağrısı (ICHD-6)

CC BY 4.0: Telif hakkı yazarlardadır. Bu kitabın içeriği Creative Commons Atıf 4.0 Uluslararası lisans altında lisanslanmıştır.

Bengi Gül Türk

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
E-posta: alpaslanbengigul@gmail.com

Bu bölümü alıntıla / Cite this chapter as:
Türk, B.G. Sekonder baş ağrıları. Siva A, Kızıltan M, Yeni SN, Karaali Savrun F, ed. *Nöroloji Ders Kitabı II: Sinir Sistemi Hastalıkları ve Tedavi* içinde. İstanbul: İÜC Üniversite Yayınevi; 2024: 176-182 . Cilt II.

Arterit İlişkili Baş Ağrısı (ICHD-6.4)

Dev Hücreli (Temporal) Arterit İlişkili Baş Ağrısı (ICHD-6.4.1)

Kranyal Vasküler Olmayan Hasara Bağlanan Baş Ağrısı (ICHD-7)

Beyin Omurilik Sıvısı Basınç Artışı İlişkili Baş Ağrısı (ICHD-7.1)

İdiyopatik İntrakranyal Hipertansiyon Baş ağrısı (ICHD-7.1.1)

Beyin Omurilik Sıvısı Basınç Azalması İlişkili Baş Ağrısı (ICHD-7.2)

Spontan İntrakranyal Hipotansiyon Baş Ağrısı (ICHD-7.2.3)

Madde Kullanımı ve/veya Yoksunluğu İlişkili Baş Ağrısı (ICHD-8)

İlaç Aşırı Kullanım Baş Ağrısı (ICHD-8.2)

Homeostaz Bozukluklarıyla İlişkili Baş Ağrısı (ICHD-10)

Arteryel Hipertansiyon İlişkili Baş Ağrısı (ICHD-10.3)

Kafatası, Boyun, Gözler, Kulaklar, Burun, Sinüsler, Dişler, Ağız veya Diğer Yüz veya Servikal Yapıdaki Bozukluklar İlişkili Baş Ağrısı veya Yüz Ağrısı (ICHD-11)

Boyun hastalıklarına bağlı BA (ICHD-11.2)

Servikojenik baş ağrısı (ICHD-11.2.1)

Dev Hücreli (Temporal Arterit)

Baş ağrısı, dev hücreli arterit (DHA)'in yaygın bir belirtisi olup hastaların üçte ikisinden fazlasında görülür ve bu hastaların %35'inde primer belirtisi olarak ortaya çıkar. Temporal bölgede yeni ortaya çıkan baş ağrısı ile başvuran elli yaşın üzerindeki tüm hastalarda DHA düşünülmelidir.[2] Temporal arter trasesi üzerinde saçlı deride hassasiyet ve çiğneme sırasında oluşan ağrı (Çene Klaudikasyonu) tipiktir. Hafif ateş yükselmesi ve yorgunluk belirtileri bulunabilir. Hastaların yaklaşık yarısında eklem ve kas ağrıları, aşırı yorgunluk, iştah ve kilo kaybı gibi sistemik belirtilerin izlendiği polimiyalji romatika görülebilir. Tedavi edilmediği takdirde anterior iskemik optik nöropati gelişmesi nedeniyle her iki gözde geçici veya kalıcı görme kaybı gelişebileceği için hızlı ve doğru bir teşhis çok kritiktir. Bir gözdeki görme kaybı ile diğeri arasındaki zaman aralığı genellikle 1 haftadan azdır. Tedavinin gecikmesi ile olguların %25-50'sinde körlük görülebilir. Bununla birlikte, tedaviye rağmen, körlük hala %15-20 oranında görülebilir ve çoğunlukla geri dönüşü olmayan bir şekilde gerçekleşir. Görme kaybının yaklaşık %80'i genellikle ön iskemik optik nöropatiye bağlıdır, %10'luk bir kısmında ise merkezi retinal arter oklüzyonu görme kaybının temelidir.[3]

Amerikan Romatoloji Koleji'nin tanımlamasına göre, DHA tanı kriterlerini karşılamak için aşağıdaki 5 ana özellikten 3'ünün bulunması gerekmektedir: i. ESR> 50 mm/saat; ii. yaş ≥ 50 yıl; iii. yeni başlayan baş ağrısı; iv. klinik temporal arter tutulumu; v. temporal arter biyopsi bulguları.[3,4] Yanlış negatif sonuçlardan kaçınmak amacıyla steroid tedavisine başladıktan sonraki 2 hafta içinde biyopsi yapılması önemlidir. Temporal arter biyopsi pozitif vakaların %50'sinde granülomatöz enflamasyon, orta ve büyük çaplı arter vaskülitleri ve histiyositler ve lenfositler tarafından infiltrasyon, ayrıca multinükleer dev hücrelerin bulunduğu gözlenir. Histolojik tanı bazen zor olabilir, çünkü temporal arter bazı bölgelerde etkilenmemiş gibi görünebilir (atlanan lezyonlar), bu nedenle seri kesitlere ihtiyaç vardır.

DHA'e bağlı baş ağrısı, diğer sistemik belirtiler ve/veya bulgularla yakın zamansal bir ilişki ile kanıtlanmış nedenlere dayanmalıdır. DHA ile paralel olarak kötüleşmeli ya da yüksek doz steroid tedavisinin başlanmasından sonraki 3 gün içinde önemli ölçüde iyileşmelidir. ICHD tarafından önerilen tanı kriterleri Tablo-1'de gösterilmiştir.

Tedavide ilk seçenek herhangi bir kontraindikasyon bulunmuyorsa yüksek doz steroidlerdir. Ciddi nörolojik ve oftalmolojik tutulum bulunmuyorsa oral tedavi (0,7-1 mg/kg/gün prednisolon) başlanır. Ancak ciddi nörolojik tutulum ve oftalmolojik bulgu mevcut ise parenteral yolla 3-7 gün 1000 mg/gün metilprednisolon pulse olarak uygulanır. Ardından oral prednisolon ile tedaviye devam edilir. Doz azaltmak için ESR ve CRP değerlerinin normal değerlere dönmesi beklenir.

Yüksek doz steroidlerle kötüleşebilecek olan osteoporoz ve diyabet gibi önceden var olan tıbbi durumları bulunan hastalarda metotreksat ve tocilizumab gibi steroidi dışı ilaçlar düşünülmelidir. Tocilizumab, ESR ve CRP'yi steroid ve metotreksat tedavisine kıyasla daha az yan etki ile normale döndürmüş ve 2017 yılında GCA için FDA onaylı tek tedavi haline gelmiştir.[5]

Tablo 1. Dev Hücreli Arterite Bağlı Baş Ağrısı İçin Uluslararası Baş Ağrısı Topluluğu Tanı Kriterleri
A. C kriterlerine uyan yeni başlangıçlı baş ağrısı
B. Dev hücreli arterit (DHA) tanısı konmuş olması
C. Aradaki ilişkinin aşağıdakilerden en az ikisinin varlığı ile gösterilmesi
1. Baş ağrısı başlaması ile DHA'yla ilişkili ya da DHA tanısına götüren diğer bulguların ve/veya klinik veya biyolojik belirtilerin yakın zamansal ilişki göstermesi
2. Aşağıdakilerden biri ya da her ikisi birlikte:
a) DHA'nın kötüleşmesiyle baş ağrısının belirgin olarak kötüleşmesi
b) Baş ağrısının yüksek doz steroid tedavisiyle belirgin olarak ya da tamamen iyileşmesi
3. Baş ağrısının skalp hassasiyeti ve/veya çene kladikasyonu ile birlikte olması
D. Duruma daha uygun başka bir ICHD-3 tanısı olmaması

İdiyopatik İntrakranyal Hipertansiyon Baş ağrısı

İdiopatik intrakraniyal hipertansiyon (IIH), psödotümör serebri sendromu (PTCS) ve benign intrakraniyal hipertansiyon, kitle lezyonu veya altta yatan enfeksiyon veya malignite olmaksızın yüksek intrakraniyal basınç, baş ağrısı ve görme kaybını içeren nörolojik bir sendrom için kullanılan terimlerdir.[6]

Yetişkinlerde PTCS insidansı, 100.000 kişi başına 1 ila 2 olarak tahmin edilmektedir. Cinsiyete göre ayrıldığında, yetişkin kadınlarda insidans yaklaşık olarak 100.000 kişi başına 3 ve yetişkin erkeklerde 100.000 kişi başına 1'dir. Tipik olarak genç kadın ve obez bireylerde daha sık olarak tanımlanmıştır.

İİH patogenezi henüz tam olarak bilinmese de obezite, hızlı kilo alımı, artmış santral venöz basınç, transvers sinüslerdeki yapısal

darlıklar, glimfatik sistem, obstrüktif uyku apne sendromu, pıhtılaşma faktörleri, sitokin ve adipokinler, steroid yapılı hormonlar, A vitamini gibi geniş bir spektrumda pek çok faktör üzerine araştırmalar devam etmektedir.[6,7]

Klinik olarak, PTCS hastalarının en yaygın yaşadığı semptom baş ağrısıdır. Baş ağrısı genellikle sabah uyandıktan sonra kötüleşen, kafa içi basıncı artıran manevralarla artan ve lokalizasyon olarak sıklıkla bilateral olmak üzere frontal, retrooküler veya unilateral olarak karşımıza çıkabilmektedir. Bir diğer yaygın semptom olan vizuel değişiklikler birçok hastada ortaya çıkan PTCS'nin belirgin bir özelliğidir. En sık bildirilen görsel semptomlar geçici görsel kararmalar (68%) olup, birkaç saniye sürer ve hastalarda tek taraflı ve/veya çift taraflı olarak meydana gelebilir. Daha az yaygın ancak PTCS'nin en korkulan komplikasyonu görme kaybıdır. Görme keskinliğinin kaybı veya görme alanı kaybı, PTCS'nin bir başlangıç semptomu olabilir. Nadir olmasına rağmen, artan intrakranyal basınç nedeniyle genellikle tek veya çift taraflı abdücens sinir felci nedeniyle ortaya çıkabilen diplopi de görmeyle ilgili bir başka bulgu olarak karşımıza çıkabilir. Bir başka klinik bulgu olan pulsatil tinnitus genellikle tek taraflı olarak bildirilir ve hastalar bu duyumu genellikle "uğultu sesi" veya suyun akışı sesine benzer şeklinde tanımlayabilirler. Hastaların daha küçük bir yüzdesi, nabız hissi olmayan, çift taraflı ve dalgalanan bir kulak çınlaması da bildirmiştir. Daha nadir olarak tanımlanan semptomlar arasında baş dönmesi, fotofobi, boyun ağrısı, noktüri, bilişsel sorunlar ve radiküler ağrı bulunmaktadır.[7]

İlk tanı kriterleri 1937 yılında Dandy tarafından geliştirilmiş, 2013 yılında Friedman tarafından revize edilmiştir [7]:

A. Papilödem

B. Kranyal sinir anormallikleri hariç normal nörolojik muayene

C. Nöro-görüntüleme:

- Tipik hastalar için (kadın ve obez) kontrastlı veya kontrastsız MR görüntülemelerinde hidrosefali, kitle, yapısal lezyon, anormal meningeal kontrast tutulumu olmaksızın normal beyin parankimi;

- Diğer hastalar için kontrastlı veya kontrastsız MR ve MR venografi;

- MR görüntülemesi yapılamıyor veya kontrendike ise kontrastlı BT kullanılabilir.

D. Normal BOS biyokimyası

E. Uygun şartlarda yapılan lomber ponksiyon incelemesinde artmış BOS açılış basıncı (erişkinlerde 250 mmH2O ≤ ; çocuklarda 280 mmH2O ≤ , eğer çocuk sedatize değil ve obez değilse 250 mmH2O ≤)

Revize edilmiş kriterlere göre kesin tanı için beş kriterin de (A-E) karşılanması gerekmektedir, ilk dört kriterin karşılanıp BOS basıncının düşük saptandığı durumlarda tanı "olası" olarak kabul edilir.

Uluslararası Baş Ağrısı derneği tarafından önerilen tanı kriterleri şu şekildedir:

A. C kriterini karşılayan, yeni baş ağrısı veya önceden var olan bir baş ağrısında belirgin bir kötüleşme

B. Aşağıdakilerin her ikisi:

1. İdiopatik intrakraniyal hipertansiyon (IIH) tanısı konmuş

2. Serebrospinal sıvı basıncı 250 mm üzerinde (obez çocuklarda >280 mm)

C. Aşağıdakilerden biri veya her ikisi:

1. Baş ağrısı, IIH ile zamansal bir ilişki içinde gelişmiş veya belirgin bir şekilde kötüleşmiş

2. Baş ağrısı, aşağıdakilerden biri veya her ikisi tarafından eşlik edilmektedir:

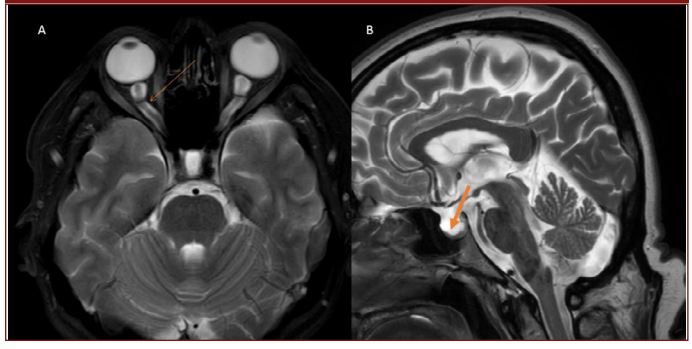
a) Pulsatil tinnitus

b) Papilödem

D. Başka bir ICHD-3 teşhisi tarafından daha iyi açıklanabilir bir neden olmaması

Nörogörüntüleme bulguları, boş sella bulgularını, göz küresinin arka kısmının düzleşmesini, perioptik subaraknoid boşluğun genişlemesini ve belirgin bir şekilde tortuous (dolambaçlı) olup olmadan optik sinir ve transvers venöz sinüs daralmasını içerir (Şekil-1) [8].

Şekil 1. a) T2 ağırlıklı aksiyel kesit Beyin MR görüntüsünde her iki optik sinir BOS mesafesinde genişleme ve tortiozite artışı b) T2 ağırlıklı sagittal kesit Beyin MR görüntüsünde parsiyel "empty sella" görüntüsü ve genişlemiş hipofizer stalk



Tedavide ilk yaklaşım yaşam tarzı değişiklikleridir. Yukarıda belirtildiği gibi, obezitenin PTCS ile ilişkisi iyi bilinmekte ve kilo kaybının olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda, vücut ağırlığının %5-10 azaltılmasının, papilödem derecesi ve görme alanlarındaki iyileşme süresini azaltmada etkili olduğunu gösterilmiştir. Bariatrik cerrahi, yaşam tarzı değişiklikleriyle kilo verme konusunda basitçe başarılı olamayan hastalar için birkaç vaka serisinde araştırılmış ve uygun seçilmiş bireylerde IIH belirtilerini başarılı bir şekilde kontrol altına aldığı gösterilmiştir.

Medikal tedavide öne çıkan ilk seçenek asetazolamiddir. Asetazolamid, bir karbonik anhidraz inhibitörüdür ve etkisini serebrospinal sıvının üretiminin azaltılması yoluyla gösterdiği düşünülmektedir. Yetişkinlerde, genellikle başlangıçta günde iki kez 500 mg dozda kullanılır ve uygunsa günlük doz 4 g'a kadar artırılabilir.

Topiramat, hafif karbonik anhidraz aktivitesine sahip olması ve migren baş ağrılarının önleyici tedavisinde kanıtlanmış etkinliğe sahip olması nedeniyle yaygın olarak kullanılmaktadır. Ayrıca, kilo kaybı yan etkisine sahiptir, bu da bu hastalara ek avantaj sağlayabilir. Topiramat kullanımına yönelik standart bir tedavi rejimi bulunmamakla birlikte, günlük 25 mg dozla başlayıp tolere edilebildiğince günde iki kez 100 mg'ye kadar titrasyonu yapılabilir. Bu iki ajanın yanısıra daha nadiren furosemid gibi "loop diuretikleri" de tercih edilebilir.

Medikal tedaviye rağmen görmenin bozulduğu veya baştan itibaren optik sinir etkilenmesinin olduğu hastalarda cerrahi uygulamalar tercih edilmelidir. Ventrikulo-peritoneal şant veya optik sinir fenestrasyonu etkili olduğu gösterilmiş cerrahi metodlardır. [9]

Özetle, Psödotümör serebri sendromu, obez, çocuk doğurma çağındaki kadınlardan oluşan yüksek riskli hasta popülasyonunda ve görme değişiklikleri ile baş ağrısının beraber görüldüğü hastalarda doktorların özellikle dikkatli olması gereken bir klinik tablodur. Hızlı tanı ve tedavi, kalıcı görme kaybı gibi korkunç bir komplikasyonun önlenmesinde önemlidir.

Spontan İntrakranyal Hipotansiyon Baş Ağrısı

Araknoid membranda ve/veya spinal sinirin kök çıkışındaki dural yırtığa bağlı ortaya çıkan beyin omurilik sıvısı (BOS) göllenmesi ile karakterize, BOS basıncının <60 mm H2O olduğu klinik tablodur.

Spontan intrakraniyal hipotansiyonun prevalansı 2-5/100.000 olarak bildirilmektedir. Semptomlar sıklıkla 4-5. dekadda başlar. Kadın/erkek oranı 2/1 olarak bildirilmektedir.[10]

İntrakraniyal hipotansiyonun en yaygın başvuru semptomu, dik pozisyonda daha kötü olan ve yatay pozisyonda düzelme gösteren bir baş ağrısıdır. Spontan intrakraniyal hipotansiyona bağlı baş ağrısı genellikle ortostatiktir, yani dik bir pozisyon alındığında birkaç saniye, dakika veya hatta saatler içinde ortaya çıkar ve yatay pozisyona geçildiğinde dakikalar içinde iyileşir. Zamanla, baş ağrısının postural yönü genellikle zayıflar ve fizyolojik kompansatuar mekanizmalar geliştikçe, örneğin düzenlenmiş bir BOS üretim hızı gibi, tamamen kaybolabilir. Baş ağrısının şiddeti hafiften şiddetliye kadar değişir ve intrakraniyal hipotansiyon derecesiyle bir korelasyona sahiptir. Baş ağrısının konumu genellikle en sık oksipital veya suboksipital bölgededir, ancak yaygın, frontal veya temporal olabilir.[10,11]

Sıklıkla eşlik eden belirtiler; meningeal irritasyonu düşündüren ense sertliği, mide bulantısı, kusma, fotofobi ve fonofobi, kulakta çınlama gibi işitsel değişikliklerdir. Ayrıca baş ağrısına interskapüler ağrı, üst ekstremitede radiküler semptomlar, dengesizlik hissi ve konsantrasyon güçlüğü eşlik edebilir. Baş ağrısına bulanık görme, görme alanı defekti ve diplopi gibi görsel değişiklikler de eşlik edebilir. Bildirilen diğer komplikasyonlar arasında subdural hematomlar ve serebral dural sinus trombozu bulunmaktadır.

Spontan İntrakranyal Hipotansiyon Baş Ağrısı Tanı Kriteri [1]:

A. C'deki kriterleri karşılayan baş ağrısı

B. Aşağıdakilerden biri veya ikisi

• BOS basıncı <60 cm H2O

• Görüntüleme yöntemleri ile BOS göllenmesinin kanıtları

C. Baş ağrısı ile BOS göllenmesi veya düşük BOS basıncı oluşumu arasında zamansal ilişki varlığı

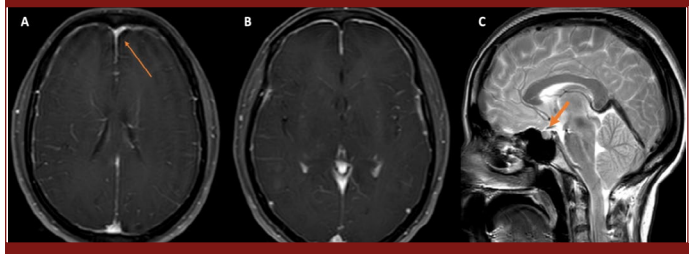
D. Baş ağrısı ICHD-3'teki diğer baş ağrısı tanılarını karşılamaması

Tanıda anamnez, nörolojik ve sistemik muayene ile manyetik rezonans görüntüleme (MRG) incelemesi esastır. Genellikle nörolojik ve fizik muayene normaldir. Beyin MRG'da tanı için yardımcı ve destekleyici olan bulgular şu şekildedir [11]:

- Pakimeningeal tutulum
- Subdural koleksiyon
- Venöz yapılarda belirginleşme ve konjesyon
- Hipofizer Hiperemi
- Serebral dokunun aşağı doğru yer değiştirmesi, foramen magnumda tonsiller aşağı açılanma, tentoriel herniasyon

Beyin MRG bulguları Şekil 2'de gösterilmiştir.

Şekil 2. A - B: T1-kontrastlı aksiyel kesit Beyin MR görüntüsünde diffüz dural kalınlaşma ve paki-meningeal kontrastlanma C: T2 ağırlıklı sagittal kesit Beyin MR görüntüsünde hipofizin büyümesi



Kısaltmalar: MR: Manyetik rezonans, BOS: beyin omurilik sıvısı

Tedavide ilk yaklaşım mutlak yatak istirahatidir. Yatak istirahati sırasında hastanın yataktan hiç kalkmaması, başını ve boynunu dahi hareket ettirmemesi gerekmektedir. Buna ek olarak adenozin reseptörlerini bloke eden kafein içerikli ağrı kesiciler verilebilir. Konservatif tedavi ile kontrol altına alınamayan olgularda, 10-20 mL hastanın kendi kanının epidural aralığa verilmesiyle uygulanan epidural kan yaması işlemi yapılabilir. [12]

İlaç Aşırı Kullanım Baş Ağrısı

Primer baş ağrısı öyküsü olan bir hastada, düzenli olarak akut/semptomatik baş ağrısı ilaçlarının aşırı kullanımı sonucunda ortaya çıkan, ilaç türüne bağlı olarak ayda 10 veya 15 günden fazla süren baş ağrısıdır. Genellikle, ancak her zaman değil, aşırı kullanım durdurulduktan sonra ağrının kaybolması beklenir. [13]

Tanı kriteri[1]:

A. Primer baş ağrısı olan bir hastada ayda ≥15 gün süren baş ağrısı

B. Baş ağrısının akut ve/veya semptomatik tedavisi için alınabilen bir veya daha fazla ilacın >3 ay süresince düzenli aşırı kullanımı

C. Başka bir ICHD-3 teşhisi tarafından daha iyi açıklanamayan baş ağrısı

İlaç Aşırı Kullanım Baş Ağrısı (İAKBA), neredeyse her gün kulla-

nılan bir terapotik ajan ile duyarlı bir hastanın etkileşimi olarak ortaya çıkar. Bu kişilerde sıklıkla tespit edilen primer baş ağrısının çoğunluğunu migren ve gerilim tipi baş ağrısı oluşturmaktadır. Daha nadiren kronik küme baş ağrısı veya yeni günlük kalıcı baş ağrısı izlenmektedir.

İAKBA teşhisi klinik açıdan son derece önemlidir. Birçok ülkeden gelen epidemiyolojik kanıtlar, ayda 15 günden fazla baş ağrısı yaşayan insanların yarısından fazlasının İAKBA geliştirdiğini göstermektedir. Klinik kanıtlar, bu bozukluğa sahip çoğu hastanın aşırı kullanılan ilacın kesilmesinden sonra düzeldiğini, önleyici tedaviye yanıt verdiğini göstermektedir.

Yapılan çalışmalarda İAKBA olan bazı hastaların davranışları, diğer madde bağımlılıklarında görülen davranışa benzer olarak tespit edilmiştir. Bağımlılık Şiddeti Ölçeği skoru baş ağrısı hastaları arasında ilaç aşırı kullanımının önemli bir belirleyicisi olarak tespit edilmiştir.

Tedavisinde İAKBA'nin nedenlerinin ve sonuçlarının basit bir şekilde açıklanması, bu durumun yönetiminin esas bir parçasıdır ve birinci basamak sağlık hizmetlerinde başarıyla sağlanabilir. Önleme tedavisine başlamak, sık baş ağrısına yatkın olan hastalarda özellikle önemlidir.[14]

Arteryel Hipertansiyon İlişkili Baş Ağrısı

Arteriyel hipertansiyon nedeniyle oluşan, genellikle sistolik (≥180 mm Hg) ve/veya diyastolik (≥120 mm Hg) kan basıncının akut yükselmesi sırasında ortaya çıkan, sıklıkla bilateral ve pulsatil karakterde bir baş ağrısıdır. Kan basıncının normalleşmesi sonrasında düzelmesi beklenir.

Tanı Kriteri [1]:

1.Sistolik basıncın ≥180 mm Hg ve/veya diyastolik basıncın ≥120 mm Hg olduğu gösterilmiş hipertansiyon

2. Nedenselliğe ait, aşağıdakilerden biri veya her ikisi tarafından gösterilmiş bir kanıt:

a) Baş ağrısı, hipertansiyonun başlangıcıyla zamansal bir ilişki içinde gelişmiştir

b) Baş ağrısının, hipertansiyonun kötüleşmesiyle paralel olarak belirgin bir şekilde kötüleşmesi ve/veya hipertansiyonun düzelmesiyle paralel olarak belirgin bir şekilde iyileşmesi

3. Başka bir ICHD-3 teşhisi tarafından daha iyi açıklanamayan baş ağrısı

Hafif (140-159/90-99 mm Hg) veya orta düzeyde (160-179/100-109 mm Hg) kronik arteriyel hipertansiyonun baş ağrısına neden olmadığı görünmektedir. Orta düzeyde hipertansiyonun baş ağrısına yatkınlığı hala tartışmalıdır, ancak bazı kanıtlar bunu desteklemektedir. Hafif ve orta düzeyde hipertansiyonlu hastalarda yapılan ambulatuvar kan basıncı takipleri, 24 saatlik bir periyot içinde kan basıncı dalgalanmaları ile baş ağrısının varlığı veya yokluğu arasında ikna edici bir ilişki olmadığını göstermiştir.[1]

Bu baş ağrılarının patofizyolojisinde, artmış vasküler basınç ve serebral kan damarlarının yetersiz oto-regülatuar mekanizmaları ön plana çıkmaktadır. Hızla yükselen kan basıncı, yetersiz serebral oto-regülasyon ile birleştiğinde, endotel hasarına neden olarak, kan-beyin bariyerinin bozulmasına ve buna bağlı sekonder vazojenik ödem oluşmasına yol açar. Öne sürülen bir başka mekanizma ise, artmış serebral vasküler basınca karşı güçlü vazokonstriktörlerin uygunsuz salınımı ve bununla birlikte gelişen vazospazm ve geçici, lokalize iskemi olarak düşünülmektedir.

Tedavide kan basıncı yönetimine odaklanılır. Acil bir durumda kan basıncını hızla düşürmek amacıyla intravenöz antihypertansifler kullanılır ve hedef, bir saat içinde ortalama arteriyel basınçta %10-15'lik bir azalmadır. Bu basamakta hipotansif komplikasyonları önlemek için ortalama arteryel basıçta %25'i aşmayan bir müdahale gerekir. Daha sonra, oral kan basıncı tedavisini optimize etmek ve ortalama arteryel kan basınıcını 130/80'in altında devam ettirmek için önerilir. Ayrıca, hipertansiyonun sekonder nedenleri de araştırılarak buna göre tedavi edilmelidir.[1]

Servikojenik Baş Ağrısı

Servikojenik baş ağrısı yetişkin popülasyonda, görece sık gözlenen bir sekonder ağrı tipidir. Bir yıllık yaygınlığı %0,2 ile %2,2 arasında değişmektedir.

Tek taraflı ve taraf değiştirmeyen, zonklayıcı karakterde bir ağrıdır. Ağrı başın arkasından ve boyundan kulağın üstündeki bölgeye ve elmacık bölgesine yayılım gösterir. Faset eklemler, servikal kaslar, intervertebral diskler ve sinir kökleri gibi üst servikal yapılardaki nosiseptif yapılardan kaynaklandığı düşünülmektedir. Manevralar yoluyla mekanik olarak tetiklenebilir ve ağrı genellikle manevradan dakikalar sonra başlar ve birkaç günden boyunca devam eder. Ağrıya eşlik eden semptomlar arasında yaygın olmasa da bulantı, kusma, fotofobi ve fonofobi bulunabilir.[15]

Tanı Kriteri [1]:

E. C Kriterini karşılayan herhangi bir baş ağrısı

F. Servikal omurgada veya boyun yumuşak dokularında, baş ağrısına neden olabilecek bilinen bir bozukluk veya lezyonun klinik ve/veya görüntüleme kanıtı

G. Nedenselliğin gösterildiğine dair aşağıdaki durumlardan en az ikisinin varlığı:

1. Baş ağrısı, servikal bozukluğun başlangıcı veya lezyonun görünümü ile zamansal bir ilişki içinde gelişmiştir.
2. Baş ağrısı, servikal bozukluğun veya lezyonun düzelmesi veya çözülmesiyle paralel olarak belirgin bir şekilde iyileşmiş veya sona ermiştir.
3. Servikal hareket açıklığı azalmış ve baş ağrısı provoke manevralarla belirgin bir şekilde kötüleşmiştir.
4. Baş ağrısı, servikal bir yapının veya sinir kaynağının tanısal blokajı sonrasında ortadan kaldırılmıştır.

H. Başka bir ICHD-3 teşhisi tarafından daha iyi açıklanabilir bir neden olmaması

Servikojenik baş ağrısı tedavisi medikal ve medikal olmayan yöntemler olarak gruplandırılabilir. Medikal tedavide akut dönemde basit aneljezikler ve non-steroidal anti-inflamatuar aneljezikler kullanılır. Medikal olmayan yöntemler içinde egzersiz, masaj ve sinir blokları yer almaktadır.[15]

Sonuç

Baş ağrısı, birçok tıbbi durumda gözlenebilen ortak bir klinik belirtidir. Her ne kadar baş ağrısı hasta grubunun büyük bir bölümünü primer baş ağrısı hastaları oluşturuyor olsa da, sekonder baş ağrısı bozukluklarının klinik özelliklerini tanımak, altta yatan etiyolojiyi doğru bir şekilde teşhis etmek ve uygun bir şekilde tedavi etmek önemlidir.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazar çıkar çatışması bildirmemiştir.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Declaration of Interests: The author declares that there are no competing interests.

Kaynaklar

1. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia.* 2018;38(1):1-211. **[Crossref]**
2. Hunder GG, Bloch DA, Michel BA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of giant cell arteritis. *Arthritis Rheum.* 1990;33(8):1122-1128. **[Crossref]**
3. Font C, Cid MC, Coll-Vinent B, Pez-Soto ALO, Grau JM. Clinical features in patients with permanent visual loss due to biopsy-proven giant cell arteritis. *Rheumatology.* 1997;36(2):251-254. **[Crossref]**
4. Hellmich B, Agueda A, Monti S, et al. 2018 Update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(1):19-30. **[Crossref]**
5. Uppal S, Hadi M, Chhaya S. Updates in the diagnosis and management of giant cell arteritis. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2019;19(8):68. **[Crossref]**
6. Rosenblatt A, Klein A, Roemer S, et al. Idiopathic intracranial hypertension-A comparison of clinical characteristics between 4 medical centers in different geographic regions of the world. *J Neuro-Ophthalmol.* 2016;36(3):280-284. **[Crossref]**
7. Wall M. Update on idiopathic intracranial hypertension. *Neurol Clin.* 2017;35(1):45-57. **[Crossref]**
8. Savastano LB, Duarte JA, Bezerra T, et al. Idiopathic intracranial hypertension: an illustrated guide for the trainee radiologist. *Radiol Bras.* 2022;55(5):312-316.
9. Wall M, Kupersmith MJ, Kieburtz KD, et al. The Idiopathic Intracranial Hypertension Treatment Trial: Clinical profile at baseline. *JAMA Neurol.* 2014;71(6):693-701. **[Crossref]**
10. Cheema S, Anderson J, Angus-Leppan H, et al. Multidisciplinary consensus guideline for the diagnosis and management of spontaneous intracranial hypotension. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2023;94(10):835-843. **[Crossref]**
11. Pattichis AA, Slee M. CSF hypotension: A review of its manifestations, investigation and management. *J Clin Neurosci.* 2016;34:39-43. **[Crossref]**
12. Kranz PG, Malinzak MD, Amrhein TJ, Gray L. Update on the diagnosis and treatment of spontaneous intracranial hypotension. *Curr Pain Headache Rep.* 2017;21(8):37. **[Crossref]**
13. Diener HC, Holle D, Solbach K, Gaul C. Medication-overuse headache: risk factors, pathophysiology and management. *Nat Rev Neurol.* 2016;12(10):575-583. **[Crossref]**
14. Lipton RB. Risk factors for and management of medication-overuse headache. *Continuum (Minneap Minn).* 2015;21(4):1118-1131. **[Crossref]**
15. Sjaastad O, Fredriksen TA, Bono G, Nappi G. Cervicogenic headache, basic concepts. European Headache Federation. Smith-Gordon; 2003.

BÖLÜM 3.4
TRİGEMİNAL NEVRALJİ

Furkan ASAN
Feray KARAALİ SAVRUN

DOI: 10.5152/5834

Trigeminal Nevralji

Trigeminal Neuralgia

BÖLÜM HAKKINDA

"Kranyal sinirlerin ağrılı lezyonları ve diğer yüz ağrıları", Uluslararası Baş Ağrısı derneği güncel sınıflamasında, primer ve sekonder baş ağrılarından sonraki üçüncü kısmı oluşturmaktadır. Bu grup içinde trigeminal sinir ve glossofaringeal sinir gibi farklı sinirler ile ilişkili ağrılar tanımlanmıştır. Kranial sinir ilişkili nevraljiler çoğunlukla ilişkili sinirlerin sisternal segmentlerinde vasküler kompresyona uğramalarına bağlı olarak gelişmektedir. Ağrılar yüksek şiddette olmaları ve genellikle süreklilik göstermeleri nedeniyle hastaların hayat kalitelerinde ciddi bozulmalara neden olmaktadır. Bu ağrıları tanımak ve uygun şekilde yönetebilmek uzun soluklu olan bütün ağrılarda olduğu gibi hastalar için ciddi önem arz etmektedir. Biz de bu bölüm içerisinde ise en sık gözlenen trigeminal nevraljiyi ayrıntıları ile ele alacağız.

Anahtar kelimeler: Trigeminal nevralji, trigeminal nevralji tedavisi, mikrovasküler dekompresyon cerrahisi, radyofrekans termokoagülasyon, botulinum toksin enjeksiyonu

ABOUT the CHAPTER

"Painful lesions of cranial nerves and other facial pains" constitute the third part in the current classification of the International Headache Society, following primary and secondary headaches. This group includes pains associated with various nerves such as the trigeminal and glossopharyngeal nerves. Neuralgias related to cranial nerves typically develop due to vascular compression at the cisternal segments of the involved nerves. These pains, characterized by their high intensity and often persistent nature, significantly impair patients' quality of life. Recognizing and managing these pains appropriately is crucial for patients, as it is for all chronic pains. Within this section, we will delve into the most commonly observed trigeminal neuralgia in detail.

Keywords: Trigeminal neuralgia, treatment of trigeminal neuralgia, microvascular decompression, radiofrequency thermocoagulation, botulinum toxin injection

Trigeminal Nevralji Tanımı ve Sınıflama

Trigeminal Nevralji (TN) uluslararası baş ağrısı komitesi tarafından oftalmik,maksiller ve mandibüler sinirlerin herhangi bir kombinasyonunu içeren duysal inervasyon alanlarında,tek taraflı ve tekrarlayıcı, elektrik şokuna benzeyen, ani bir şekilde başlayan ve sonlanan, bazı duysal uyaranlar ile tetiklenebilen bir ağrı olarak tanımlamıştır. TN'de ağrı esas olarak paroksismal olmakla birlikte kimi hastalarda bu paroksismal ağrıya ek olarak sürekli devam eden fakat daha hafif şiddette, künt ve/veya nöropatik karakterde bir ağrı tariflenebilir[1]. TN hastalarında etiyoloji çoğu zaman nörovasküler kompresyon, multiple skleroz (MS), beyin sapında ekstra-aksiyel yerleşimli tümörler gibi patoloji olmakla birlikte kimi hastalarda ayrıntılı araştırmalara rağmen herhangi bir sebep saptanamaz. Trigeminal nevraljiye benzer bir şekilde glossofaringeal sinir etkilenmesinde glossofaringeal nevralji, intermedius sinir etkilenmesinde intermedius sinir nevraljisi ilgili duysal alanlarda gelişebilir.

Uluslararası baş ağrısı komitesi tarafından TN tanısı için önerilen tanısal karakterler 2018 yılında güncellenerek (ICHD-3) bildirilmiştir (Tablo 1).

TN hastalarında ağrıda tetiklenme fenomeni (yemek yeme, konuşma gibi aktiviteler ile ağrının tetiklenmesi) olmasına rağmen trigeminal sinirin inervasyon alanlarında duyu defisiti saptanması beklenmez. Rutin nörolojik muayenede hipoestezi/anestezi gibi duyu kusuruna işaret edebilecek bulguların saptanması durumunda trigeminal nevraljiden zi-

CC BY 4.0: Telif hakkı yazarlardadır. Bu kitabın içeriği Creative Commons Atıf 4.0 Uluslararası lisans altında lisanslanmıştır.

Furkan Asan
Feray Karaali Savrun

İstanbul-Üniversitesi Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
E-posta: furkan.asan@iuc.edu.tr
ferayka raali@yahoo.com

Bu bölümü alıntıla / Cite this chapter as:
Asan F, Karaali Savrun F. Uyku bozuklukları. Siva A, Kızıltan M, Yeni SN, Karaali Savrun F, ed. *Nöroloji Ders Kitabı II: Sinir Sistemi Hastalıkları ve Tedavi* içinde. İstanbul: İÜC Üniversite Yayınevi; 2024: 184-187 . Cilt II.

yade trigeminal nöropatiye sebep olabilecek sekonder etiyolojilerin dikkatle araştırılması gerekmektedir.

TN'nin etiyolojisini ortaya koymaya yönelik çalışmalar ve bilgi birikimi arttıkça TN'nin sınıflaması da zaman içerisinde değişikliklere uğramıştır. Son olarak 2018 yılında yayınlanan ICHD-3'te TN sınıflamasında etiyolojik farklılıklar göz önünde bulundurularak birtakım değişiklikler gerçekleşmiştir.

TN bu sınıflamada üç gruba ayrılmıştır. En sık saptanabilen sebep olarak karşımıza çıkan trigeminal sinir köküne vasküler bası sonucu ortaya çıkan TN klasik trigeminal nevralji adını almıştır. Multiple skleroz veya beyin sapında yer kaplayan herhangi bir lezyona bağlı olarak gelişen TN, sekonder trigeminal nevralji adını almıştır. Son olarak yapılan kapsamlı ve uygun araştırmalara rağmen herhangi bir sebep saptanamayan hastalar idiyopatik trigeminal nevralji grubu içerisinde ele alınmıştır (Şekil 1).

Tablo 1. Trigeminal nevralji tanı kriterleri

A	B ve C'deki kriterlerin tamamı ile birlikte, trigeminal sinirin bir veya daha fazla dalının duysal alanında olup başka bir alana yayılmayan, tekrarlayıcı ve tek taraflı ağrı atakları
B	Aşağıdaki karakterlerin tümüne sahip olan bir ağrı 1. Saniyeler ve 2 dakika arasında süren ağrı ataklarının olması 2. Ağrının yüksek şiddette olması 3. Ağrı karakterinin elektrik şoku gibi, saplanıcı veya kesici olması
C	Ağrının tariflendiği duysal alana verilen masum duysal uyaranlar ile ağrının tetiklenmesi
D	ICHD-3'te yer alan farklı bir tanı ile daha iyi şekilde açıklanamaması

Şekil 1. Trigeminal nevralji sınıflandırması

13.1.1	Trigeminal nevralji
13.1.1.1	Klasik trigeminal nevralji
13.1.1.1.1	Klasik trigeminal nevralji, sadece paroksismal
13.1.1.1.2	Klasik trigeminal nevralji, eşlik eden sürekli ağrı ile
13.1.1.2	Sekonder trigeminal nevralji
13.1.1.2.1	Multiple skleroza bağlı trigeminal nevralji
13.1.1.2.2	Yer kaplayan lezyona bağlı trigeminal nevralji
13.1.1.2.3	Diğer sebeplere bağlı trigeminal nevralji
13.1.1.3	İdiyopatik trigeminal nevralji
13.1.1.3.1	İdiyopatik trigeminal nevralji, sadece paroksismal
13.1.1.3.2	İdiyopatik trigeminal nevralji, eşlik eden sürekli ağrı ile
13.1.2	Ağrılı trigeminal nöropati
13.1.2.1	Herpes zostere bağlı ağrılı trigeminal nöropati
13.1.2.2	Trigeminal post-herpetik nevralji
13.1.2.3	Post-travmatik ağrılı trigeminal nöropati
13.1.2.4	Diğer hastalıklara bağlı ağrılı trigeminal nöropati
13.1.2.5	İdiyopatik ağrılı trigeminal nöropati

Trigeminal Nevralji Epidemiyolojisi

TN baş ağrıları içerisinde nadir sayılabilecek bir konumda yer alması nedeniyle sıklığı ile ilgili bildirilen verilerde de farklılıklar mevcuttur. Yapılan farklı çalışmalarda sıklığı 100.000'de 4-30 aralığında saptanmıştır.[2-4] Coğrafi veya ırksal herhangi bir farklılık saptanmamıştır. Her iki cinsiyette de görülmekle birlikte kadınlarda bir buçuk kat kadar daha sık olduğu bildirilmiştir. Ağrıların ortalama başlangıç yaşı 50 olarak bildirilmekle birlikte en sık 40-60 yaş aralığında ortaya çıkmaktadır.[2] 40 yaş altında sıklığı yüz binde birin altına inen TN çocuk yaş grubunda çok daha nadir olarak ortaya çıkar. Nitekim pediatrik TN hastaları tüm TN hastalarının yaklaşık %1'ini oluşturur.[5] Şu ana kadar bildirilen en küçük TN hastası, trigeminal sinir köküne venöz kompresyon saptanan 13 aylık bir çocuktur.[6]

TN'de ağrı sağ tarafta daha sık ortaya çıkmaktadır. İki taraflı TN oldukça nadirdir ve böyle bir durumda ağrılar iki tarafta da eş zamanlı olarak ortaya çıkmaz. TN sıklıkla trigeminal sinirin maksiller ve mandibular dallarının dermatomlarında ortaya çıkar. Oftalmik sinir alanında ağrı olduğunda ise genellikle diğer dallarda da ağrı vardır. İzole olarak oftalmik sinir alanında trigeminal nevralji oldukça nadirdir. Bu nedenle izole oftalmik sinir dermatomundaki bir ağrıda post-herpetik nevralji başta olmak üzere farklı etiyolojilerin dikkatle gözden geçirilmesi gerekmektedir.

Trigeminal Nevraljide Etiyolojik Değerlendirme

Manyetik rezonans inceleme (MRI) TN etiyolojisinin araştırılması için en uygun ve ilk olarak kullanılması gereken yöntemdir. MRI aracılığı ile trigeminal sinirin intra-pontin, sisternal ve ekstrasisternal segmentleri olası patolojiler açısından ayrıntılı olarak değerlendirilebilir. Klasik TN, yani trigeminal sinir kök giriş bölgesinde vasküler kompresyona bağlı gelişen TN, saptanabilen en sık etiyolojik durumdur. Nöro-vasküler kompresyonun doğru bir şekilde saptanabilmesi için MRI çekimi içerisinde CISS (Constructive Interference in Steady-State) gibi yüksek çözünürlüklü ve 3D, T2 ağırlıklı sekansların yer alması gerekmektedir.[7] TN'nin etiyolojik değerlendirme sürecinde akılda bulunması gereken önemli bir nokta ise trigeminal sinir kök giriş bölgesinde nöro-vasküler temasın trigeminal nevraljisi olmayan bireylerde de olabileceğidir. Nitekim asemptomatik trigeminal sinirlerde nörovasküler temas oranı %36'ya kadar varan oranlarda bildirilmiştir[8]. Bu nedenle MRI'da trigeminal sinir ile vasküler bir yapı arasında temasın gösterilmesi tanısal olarak düşük bir özgüllüğe sahiptir. Klasik TN tanısı için trigeminal sinir kökünde nöro-vasküler temasa ek olarak trigeminal sinirde bir takım morfolojik değişikliklerin saptanması gerekmektedir. Bu bulgular trigeminal sinirde atrofi ve/veya yer değişikliğinin saptanması olarak özetlenebilir. Bu bulguların kullanılması ile klasik TN tanısı için özgüllük %97'ye kadar yükselmektedir.[8,9] Trigeminal sinir kökündeki olası bu morfolojik değişiklikleri saptayabilmek için yukarıda tarif edilen MRI sekanslarının görüntülemeye dahil edilmesi gerekmektedir. Semptomatik sinir kökündeki bu morfolojik değişikliklerin doğru bir şekilde tanımlanması hastada ileride planlanabilecek dekompresyon cerrahisinin başarısı için de yüksek bir fayda oranı öngörüsü sağlamaktadır.[10]

Trigeminal nöropati, trigeminal sinirin aksonlarında hasara sebep olabilen farklı birçok klinik durum ile ilişkili olabilir. Bunlar çoğunlukla post-travmatik, bağ dokusu hastalıkları (özellikle Sjogren hastalığı ve sarkoidoz), post-enfeksiyöz (özellikle herpes zoster), infiltratif tümörler veya iyatrojenik nedenlerdir. Trigeminal nöropatide hastalarda baskın şikayet sürekli devam eden duysal semptomlardır ve paroksismal ağrılar daha nadirdir. Hastalar genellikle sürekli devam eden rahatsız edici karıncalanma, keçeleşme, yanma gibi nöropatik ağrılardan yakınır. Bu zeminde hastalar nevraljik karakterde ağrılar da ataklar halinde tarif edebilir. Anamnez ve uygun görüntüleme metotları sonucunda trigeminal nöropatiye sebep olabilecek herhangi bir faktör saptanamaması durumunda hastalarda elektrofizyolojik incelemeler (göz kırpma refleksi, tri-

geminal duysal uyandırılmış potansiyeller) ile trigeminal sinirde akson kaybının varlığı kanıtlanabilir.

Trigeminal Nevralji Tedavisi

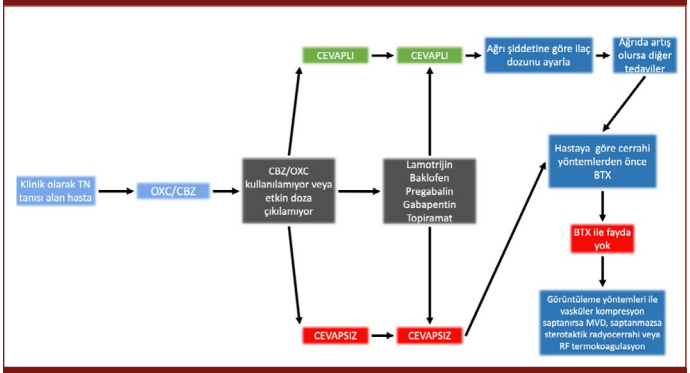
TN'de ağrının şiddetinin yüksek olması ve masum uyaranlar ile ağrının tetiklenebilmesi nedeniyle hastaların günlük aktivitelerinde ve hayat kalitelerinde ciddi bozulmalar meydana gelmektedir. Bu nedenle ağrının tedavi edilmesi oldukça önemlidir. TN'de tedavi seçenekleri üç grupta incelenebilir. Bunlar medikal ajanlar, trigeminal sinirin kendisine veya gangliyonuna yönelik bazı girişimsel tedavi yöntemleri, trigeminal sinire yönelik mikrovasküler dekompresyon cerrahisi ve son olarak da botulinum toksini enjeksiyonudur. Bu tedavilerden hangisinin hastalar için tercih edilmesi gerektiği etiyoloji ve klinik özelliklere göre değişkenlik göstermekle birlikte etiyolojiden bağımsız olarak başlangıçta medikal tedavi kullanılmalıdır. Medikal tedavi alternatiflerine rağmen ağrının kontrol altına alınamadığı veya medikal tedaviler ile ciddi yan etkilerin görüldüğü hastalarda etiyolojik değerlendirmeye göre mikrovasküler dekompresyon cerrahisi veya trigeminal sinire/gangliyona yönelik girişimsel tedaviler önerilmektedir.[10] TN tedavisi için önerilebilecek bir tedavi algoritması Şekil 2'de özetlenmiştir.

TN tanısı alan bir hastada ağrı kontrolünün sağlanması için kullanılması önerilen ilk ajan karbamazepin (CBZ) veya okskarbazepindir (OXC). Ağrının kontrolünün ne derecede sağlanabildiğine göre CBZ dozu 1200 mg/gün, OXC dozu da 1800 mg/güne kadar arttırılabilir. CBZ/OXC etkin dozlarda hastaların büyük bir kısmında ağrının kontrol altına alınması için yeterli olmaktadır. Fakat bu ajanların kullanımını kısıtlayan en önemli faktörler, yan etkiler ve özellikle CBZ için geçerli olmak üzere ilaç etkileşimleridir. CBZ'de daha sık olmak üzere her ikisinde de görülebilen yan etkiler halsizlik, dengesizlik, konfüzyon ve uzun süreli kullanım ile ortaya çıkabilen trombositopeni, anemi ve agranülositozdur.[11] OXC'de daha sık görülen ve düzenli olarak takip edilmesi gereken yan etki ise hiponatremidir. Yan etki açısından daha güvenilir olması ve ilaç etkileşiminin daha düşük düzeyde olması nedeniyle ilk önerilen tedavi OXC'dir. Etkin dozda CBZ/OXC kullanılmasına rağmen ağrının yeterince kontrol altına alınamadığı hastalarda diğer medikal ajanlar ile de ağrının kontrol altına alınma olasılığı belirgin olarak düşmektedir. Bu durumda kullanılabilecek alternatifler baklofen, pregabalin, gabapentin, lamotrijin ve topiramattır.

Medikal tedavilere rağmen ağrının kontrol alınamadığı hastalarda cerrahi yöntemler planlanabilir. Klasik trigeminal nevraljide yani etiyolojide trigeminal sinire vasküler kompresyonun görüntüleme metotları ile kanıtlandığı hastalarda önerilen tedavi yaklaşımı mikrovasküler dekompresyon (MVD) cerrahisidir. MVD klasik TN'de etiyolojiyi tamamen ortadan kaldırabilen tek tedavi yöntemidir ve bu açıdan önemlidir. Kısaca cerrahi olarak gerçekleştirilen kraniyotomi sonrasında trigeminal sinir ile basıya sebep olan vasküler yapı arasına bir teflon madde konulmasıdır. Bu yöntem ile ağrılar %80-98 oranında tedavi edilebilmektedir [12]. Genellikle cerrahi olarak yerleştirilen teflon ilişkili komplikasyonlar nedeniyle takip eden yıllarda hastaların yaklaşık %10'unda ağrı tekrar ortaya çıkabilmektedir.

TN tanısı alan, medikal tedaviye cevap alınamayan ve görüntüleme metotlarında vasküler kompresyona ait bulgu saptanmayan hastalarda semilunar ganglionun radyofrekans (RF) ile termokoagülasyonu uygulanabilir. Bu işlem skopi cihazı ile yapılır. Trigeminal afferentlerdeki ağrının taşınmasında rolü olan ince liflerin hasara uğratılmasını hedefler. İşlem ilişkili en önemli yan etkilerden biri oftalmik sinirin etkilenimine sekonder gelişebilecek olan keratittir. Ek olarak trigeminal sinir aksonlarında gelişen akson kaybına bağlı yüzde uyuşma gelişebilir. Ağrı işlemi takip eden haftalar veya aylar içerisinde zamanla azalır. Hastaların büyük çoğunluğunda ağrı işlem sonrasında geçmekle birlikte bir yıl içerisinde %20 -30'unda tekrar başlamaktadır.

Şekil 2. Trigeminal nevraljide tedavi yaklaşımı



BTX: Botulinum toksini, CBZ: Karbamazepin, MVD: Mikrovasküler dekompresyon,RF: Radyofrekans, TN: Trigeminal nevralji, OXC: Okskarbazepin

Medikal tedaviye cevap alınamayan TN hastalarında kullanılabilecek bir diğer tedavi yöntemi ise sterotaktik radyo-cerrahidir (gamma knife/cyber knife). Bu yöntemde trigeminal sinir kökü yüksek dozda X ışınları ile hedef alınarak hasara uğratılır. Birinci yıl sonunda tedavi başarı oranı %60-85 civarında olmakla birlikte takip eden yıllar içerisinde rekürrens oranı %20-30 civarında olabilmektedir 13. İşlem ilişkili en sık yan etki yüzde uyuşmadır. Keratit olasılığı %1 civarındadır. RF termokoagulasyon veya sterotaktik radyo-cerrahi uygulanan hastalarda nüks gelişmesi durumunda tedavi yöntemleri tekrarlanabilmektedir. Fakat akılda bulundurulması gereken en önemli konu tekrarlanan bu uygulamalar ile trigeminal sinirde akson hasarının daha da artması sonucunda yüzdeki hipoestezilerde artış, nevraljik ağrılarda azalma ile birlikte nöropatik karakterde ağrıların artış gösterebileceğidir. Bu nedenle hastalarda bu tedavi yöntemlerine karar verilirken kar/zarar dengesi dikkatle gözetilmelidir.

TN tedavisinde son yıllarda etkinliği gösterilen ve giderek daha sık kullanılan bir diğer yöntem botulinum toksin (BTX) enjeksiyonudur. BTX anti-nosiseptif etkinliğini karmaşık ve tam olarak bilinmeyen birtakım mekanizmalar sonucunda gösterir. BTX'in idyopatik TN'deki etkinliği farklı randomize kontrollü çalışmalar ile gösterilmiştir.[14,15] TN hastalarında BTX enjeksiyonu ağrının hissedildiği bölgelere 1 cm aralıklar ile 2,5 IU, subkutan yolla uygulanması ile gerçekleştirilir. Hastaların %80-90'ında ağrı sıklığında ve/veya şiddetinde %50'den fazla fayda sağlanır. BTX uygulamasının en sık yan etkisi hafif şiddette ve geri dönüşlü olan fasyal asimetridir. Ağrıları kontrol altına alınan hastalarda genellikle üçer aylık aralıklar ile enjeksiyonların tekrarlanması gerekmektedir.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemiştir.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Declaration of Interests: The authors declare that there are no competing interests.

Kaynaklar

1. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia. 2018;38(1):1-211. **[Crossref]**
2. Robert B. Daroff, Gerald M. Fenichel, Joseph Jankovic, John C. Mazziotta. Bradley's Neurology in Clinical Practice (Sixth Edition). Elsevier Saunders; 2012.
3. Katusic S, Beard CM, Bergstralh E, Kurland LT. Incidence and clinical feaatures of trigeminal neuralgia, Rochester, Minnesota, 1945-1984. Ann Neurol. 1990;27(1):89-95. **[Crossref]**
4. Mauskop A. Trigeminal neuralgia (tic douloureux). *J Pain Symptom Manage*. 1993;8(3):148-154. **[Crossref]**
5. Loeser JD. Tic douloureux and atypical facial pain. *J Can Dent Assoc*. 1985;51(12):917-923.
6. Mason WE, Kollros P, Jannetta PJ. Trigeminal neuralgia and its treatment in a 13-month-old child: a review and case report. *J Craniomandib Disord Facial Oral Pain*. 1991;5(3):213-216.
7. Haller S, Etienne L, Kövari E, Varoquaux AD, Urbach H, Becker M. Imaging of Neurovascular Compression Syndromes: Trigeminal Neuralgia, Hemifacial Spasm, Vestibular Paroxysmia, and Glossopharyngeal Neuralgia. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2016;37(8):1384-1392. **[Crossref]**
8. Antonini G, Di Pasquale A, Cruccu G, et al. Magnetic resonance imaging contribution for diagnosing symptomatic neurovascular contact in classical trigeminal neuralgia: a blinded case-control study and meta-analysis. *Pain*. 2014;155(8):1464-1471. **[Crossref]**
9. Leal PRL, Barbier C, Hermier M, Souza MA, Cristino-Filho G, Sindou M. Atrophic changes in the trigeminal nerves of patients with trigeminal neuralgia due to neurovascular compression and their association with the severity of compression and clinical outcomes. *J Neurosurg*. 2014;120(6):1484-1495. **[Crossref]**
10. Cruccu G, Finnerup NB, Jensen TS, et al. Trigeminal neuralgia. *Neurology*. 2016;87(2):220-228. **[Crossref]**
11. Xiao W, Zhou K, Yang M, et al. Carbamazepine Induces Platelet Apoptosis and Thrombocytopenia Through Protein Kinase A. *Front Pharmacol*. 2021;12:749930. **[Crossref]**
12. Liu J, Wu G, Xiang H, et al. Long-Term Retrospective Analysis of Microvascular Decompression in Patients With Recurrent Trigeminal Neuralgia. *Front Neurol*. 2020;11:584224. **[Crossref]**
13. Tuleasca C, Carron R, Resseguier N, et al. Repeat Gamma Knife surgery for recurrent trigeminal neuralgia: long-term outcomes and systematic review. *J Neurosurg*. 2014;121 Suppl:210-221. **[Crossref]**
14. Zhang H, Lian Y, Ma Y, et al. Two doses of botulinum toxin type A for the treatment of trigeminal neuralgia: observation of therapeutic effect from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Headache Pain*. 2014;15:65. **[Crossref]**
15. Wu CJ, Lian YJ, Zheng YK, et al. Botulinum toxin type A for the treatment of trigeminal neuralgia: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Cephalalgia *Int J Headache*. 2012;32(6):443-450. **[Crossref]**

BÖLÜM 4
UYKU BOZUKLUKLARI

Bektaş KORKMAZ
Gülçin BENBİR ŞENEL
Derya KARADENİZ

DOI: 10.5152/5804

Uyku Bozuklukları

Sleep Disorders

BÖLÜM HAKKINDA

Uyku bozuklukları, Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflamasının en son baskısında (ICSD-3-TR) altı ana kategoriye ayrılmıştır. Bunlar; (1) İnsomniler, (2) Uyku ile İlişkili Solunum Bozuklukları, (3) Hipersomnolansın Santral Bozuklukları, (4) Sirkadiyen Ritim Uyku-Uyanıklık Bozuklukları, (5) Parasomniler ve (6) Uyku ile İlişkili Hareket Bozuklukları şeklindedir. Bu bölümde, uyku bozukluklarının klinik özellikleri, epidemiyolojisi, patofizyolojisi, tanı ve tedavisine genel bir yaklaşım sunulacaktır.

Anahtar kelimeler: Uyku bozuklukları, insomni, hipersomni, uyku apnesi, parasomni, huzursuz bacaklar sendromu.

ABOUT the CHAPTER

Sleep disorders are classified in main six groups according to the International Classification of Sleep Disorders (ICSD-3-TR) as follows: (1) Insomnia, (2) Sleep-related Breathing Disorders, (3) Central Disorders of Hypersomnolence, (4) Circadian rhythm Sleep and Wakefulness Disorders, (5) Parasomnias and (6) Sleep-related Movement DİsorderS. In this chapter, a general approach to clinical characteristics, epildemiology, pathophysiology, diagnosis and treatment of sleep disorders will be presented.

Keywords: Sleep disorders, insomnia, hypersomnolence, sleep apnea, parasomnia, restless legs syndrome.

Uyku bozuklukları uluslararası uyku bozuklukları sınıflamasının en son baskısında (ICSD-3-TR) altı ana kategoriye ayrılmıştır.[1]

1. İnsomniler
2. Uyku ile İlişkili Solunum Bozuklukları
3. Hipersomnolansın Santral Bozuklukları
4. Sirkadiyen Ritim Uyku-Uyanıklık Bozuklukları
5. Parasomniler
6. Uyku ile İlişkili Hareket Bozuklukları

İnsomniler

İnsomni uygun koşullar ve yeterli zaman olmasına rağmen, gün içinde sosyal, okul ve iş yaşamında problemlere sebep olan uykuyu başlatma, sürdürme zorlukları, erken uyanma ile uykunun konsolidasyonu, süresi ve kalitesindeki bozulmalar olarak tanımlanır. Erişkin yaş grubunda başlıca yakınmalar uykuyu başlatmakta ve sürdürmedeki zorluklar ya da sabah erken uyanma ve tekrar uykuya dalamama olarak izlenir. Bu yakınmalara yetersiz ve kalitesiz gece uykusu hakkındaki endişelerde eşlik eder. Çocuklarda insomni genellikle ebeveynler tarafından bildirilir ve uyku saatine direnç gösterme, sık uyanma ve kendi başına uykuya dalamama şeklinde kendini gösterir.[1]

İnsomninin sebep olduğu gün içi problemler arasında uykululuk, yorgunluk, irritabilite, motivasyonda azalma, dikkat ve hafızada bozulma, kas ve baş ağrıları, çarpıntı sayılabilir. İnsomni yetişkinlerde yaşam kalitesini bozup, işlevsellikte azalmaya, motorlu araç ve iş yeri kazalarına sebep olabilirken çocuklarda dikkati bozup okul performansında düşmeye ve davranış bozukluklarına yol açabilir. Uykusuzluktan yakınan bir yetişkin insomninin sebep olduğu gündüz problemlerinden yakınmıyorsa insomni tanısından uzaklaşılmalı ve normal varyantlar sorgulanmalıdır.[1]

CC BY 4.0: Telif hakkı yazarlardadır. Bu kitabın içeriği Creative Commons Atıf 4.0 Uluslararası lisans altında lisanslanmıştır.

Bektaş Korkmaz[1]
Gülçin Benbir Şenel[2]
Derya Karadeniz[2]

[1]Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Klinik Nörofizyoloji Birimi, Ankara, Türkiye
[2]İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı, Klinik Nörofizyoloji Bilim Dalı, Uyku ve Bozuklukları Birimi, İstanbul, Türkiye
E-posta: bektaskorkmaz@hotmail.com
gulcin.benbir@iuc.edu.tr
derya.karadeniz@iuc.edu.tr

Bu bölümü alıntıla / Cite this chapter as:
Korkmaz B, Benbir Şenel G, Karadeniz D. Uyku bozuklukları. Siva A, Kızıltan M, Yeni SN, Karaali Savrun F, ed. *Nöroloji Ders Kitabı II: Sinir Sistemi Hastalıkları ve Tedavi* içinde. İstanbul: İÜC Üniversite Yayınevi; 2024: 189-209 . Cilt II.

Klinik Özellikler:

İnsomni gece ve gündüz semptomlarının yanı sıra uyku süresi ve kalitesindeki memnuniyetsizlikle şekillenir. Genel olarak uykunun 30 dakikadan önce başlamaması (çocuk ve gençler için 20 dakika ve üzeri kabul edilir)[1], uyuduktan sonra uyanık geçen sürenin 30 dakikan fazla olması ve istenen zamandan 30 dakikadan daha erken uyanma ve total uykunun 6 saatten az olması patolojik olarak kabul edilir.[2]

ICSD'nin daha önceki versiyonlarında insomniler primer ve sekonder insomniler olarak gruplandırılmış ve primer insomni hem ICSD 1990 versiyonunda, hem de ICSD-2'de, psikofizyolojik insomni, idiyopatik insomni, yetersiz uyku hijyeni ve paradoksal insomni gibi ayrı tanısal alt tiplere ayrılmıştır. Klinik pratik bu alt tipler için tanımlanmış olan tanı kriterlerinin esasında insomninin genel tanı kriterlerini temsil ettiğini ve bu kriterler ile alt tipler ve sekonder insomniler arasında ayırım yapmanın kolay olmadığını göstermiştir.[1] ICSD-3 ve ICSD-3-TR'de insomniler; kronik insomni, kısa süreli insomni ve diğer insomniler olarak üçe ayrılırken, kısa uyuyucular ve yatakta artmış vakit geçirme izole semptom ve normal varyantlar içinde değerlendirilmektedir.

1.a. Kronik insomni bozukluğu
1.b. Kısa süreli insomni bozukluğu
1.c. Diğer insomni bozukluğu
1.d. İzole semptomlar ve normal varyantlar: Yatakta uzun vakit geçirme, kısa uykucu

Kronik İnsomni Bozukluğu

ICSD-3-TR-TR'ye göre tanı kriterleri şu şekildedir: A-F kriterleri karşılanmalıdır.

A. Hasta, hasta ebeveynlerinden veya bakım verenlerden biri aşağıdakilerden en az bir veya daha fazlasını gözlemlediğini bildirir*

1. Uykuyu başlatmada güçlük
2. Uykuyu sürdürmede güçlük
3. İstenilen zamandan daha erken uyanma
4. Uygun uyku zamanında yatmaya direnç
5. Ebeveyn veya bakım verenin müdahalesi olmaksızın tek başına uykuya dalmada zorluk

B. Hasta, hasta ebeveynlerinden veya bakım verenlerden biri gece uyku güçlüğü ile ilgili aşağıdakilerden bir veya daha fazlasını gözlemlediğini bildirir

1. Yorgunluk/halsizlik
2. Dikkat, konsantrasyon veya hafıza bozukluğu
3. Bozulmuş sosyal, aile, mesleki veya akademik performans
4. Duygu durum bozukluğu/irritabilite
5. Gündüz uykululuğu
6. Davranışsal problemler (örneğin, hiperaktivite, dürtüsellik, saldırganlık)
7. Azalmış motivasyon/enerji/inisiyatif
8. Hatalara/kazalara yatkınlık
9. Uyku ile ilgili endişeler veya memnuniyetsizlik

C. Bildirilen uyku/uyanıklık şikâyetleri, yalnızca uyku için yetersiz fırsat (uyku için yeterli zaman ayrılmış olmalı) veya uygun olmayan koşullar (ortam güvenli, karanlık, sessiz ve rahat olmalı) ile açıklanamaz

D. Uyku bozukluğu ve ilişkili gündüz semptomları haftada en az üç kez yaşanmalı

E. Uyku bozukluğu ve ilişkili gündüz semptomları en az üç aydır olmalı**

F.Uyku bozukluğu ve buna bağlı gündüz semptomları yalnızca mevcut başka bir uyku bozukluğu, tıbbi bozukluk, zihinsel bozukluk veya ilaç/madde kullanımına bağlı değildir.

Notlar:

* Tüm yaş gruplarında uykuyu başlatmada, sürdürmede güçlük veya çok erken uyanma şikâyetleri görülebilir. Uygun bir programa göre yatmaya direnç ve ebeveyn veya bakım veren müdahalesi olmadan uyuma güçlüğü en yaygın olarak çocuklarda ve önemli düzeyde işlevsel bozulma nedeniyle bir bakıcının gözetimine ihtiyaç duyan yaşlı erişkinlerde görülür. (örn.; demansı olanlar).

** Kronik insomnisi olan bazı hastalar, birkaç yıldır tekrarlayan ve olduğunda birkaç hafta süren uyku/uyanıklık güçlüğü epizotları sergileyebilir, ancak böyle bir epizot üç aylık süre kriterini karşılamayabilir. Zaman içinde aralıklı uyku güçlüklerinin devam etmesi göz önüne alındığında, bu hastalara kronik insomni hastalığı tanısı konmalıdır.

ICSD-2 de listelenen primer insomninin klinik ve patofizyolojik alt tipleri ICSD-3 ve ICSD-3-TR'de aşağıdaki şekilde hatırlatılmıştır.

- Psikofizyolojik insomni: Uyumaya artmış odaklanma ve anksiyete gözlenir. Yatmadan önce artmış kognitif ve somatik uyarılmadan muzdariptirler. Bu hastalar evde normal uyku düzeninde uyumaya çalışırken sıklıkla uyku güçlüğü çekerlerken evleri dışındaki ortamlarda kolayca uykuya dalabilirler. Ayrıca uykuya aşırı odaklandıklarını ve uyuyamama hakkında endişe duyduklarını ifade ederler.

- İdiyopatik insomni: Bebeklik veya erken çocukluk döneminde belirgin bir neden olmaksızın başladığı ve uzun remisyon dönemleri olmaksızın devam ettiği düşünülmektedir. Bu özellikleri göz önüne alındığında, beyindeki uyku indükleyici veya uyanma sistemlerindeki genetik ve/veya konjenital anormalliklerden kaynaklandığı düşünülmektedir.

- Paradoksal insomni: Hemen hemen hiç veya çok az uyduklarının ifade eden bu hastalar bazı geceler normal uyuduklarını ifade edebilirler. Bu hastaların, standart polisomnografik ölçümlerle belgelendiği üzere, rutin olarak normal miktarda uyusalar bile, insomninin uyku/uyanıklık semptomlarından şikâyet ettikleri gözlenir. Hastalar geceleri çevresel uyarıların tamamen farkında olduğunu ve etrafı tamamen algıladığını söylerler. İnsomni yakınmasına rağmen genellikle gündüz yorgunluk ve uykululuk eşlik etmeyebilir.

- Yetersiz uyku hijyeni: Kaliteli uykuyu sürdürmek için gerekli olan günlük yaşam aktiviteleriyle uyuşmayan aktivitelerden kaynaklandığı varsayılmaktadır. İnsomninin bu formunda gündüz kestirmeleri, oldukça değişken bir uyku/uyanıklık zamanlaması, yatma saatine yakın uykuyu bozan ürünleri (kafein, tütün, alkol) tüketme, zihinsel veya fiziksel olarak aktive edici veya duygusal olarak üzücü faaliyetlerde bulunmak, yatağı ve yatak odasını uyku dışındaki

faaliyetler için kullanmak sık olarak görülen uykuyu bozacak davranış biçimleridir.

- Çocukluk çağının davranışsal insomnisi: Bu tanı içinde, birkaç alt tip tanımlanmıştır. Uyku başlangıcına bağlı tipi, çocuğun uykuyu başlatmak veya uyandıktan sonra uykuya geri dönmek için belirli uyaranlara, nesnelere veya belli bir ortama ihtiyaç duyması ile karakterizedir. Belirli bu koşulların yokluğunda uyku başlangıcı önemli ölçüde gecikir. Sınır koyma tipi, bakım veren tarafından yeterli sınır koymamanın bir sonucu olarak yatmadan önce oyalanma veya yatma zamanına dirençle karakterizedir. Mikst tip ise uyku başlangıcı güçlükleri ve yatma zamanına dirençle karakterizedir.

ICSD-3-TR, DSM-IV-TR ve ICSD-2'nin sekonder insomni başlığı altında; mental hastalığa bağlı insomni, ilaç veya maddeye bağlı insomni, tıbbi duruma bağlı insomnilerin açıklandığını bildirmektedir.

Kısa Süreli İnsomni Bozukluğu

Tanı kriterleri şu şekildedir: A-E kriterleri karşılanmalıdır.

A. Hasta, hasta ebeveynlerinden veya bakım verenlerden biri aşağıdakilerden en az bir veya daha fazlasını gözlemlediği bildirir

1. Uykuyu başlatmada güçlük
2. Uykuyu sürdürmede güçlük
3. İstenilen zamandan daha erken uyanma
4. Uygun uyku zamanında yatmaya direnç
5. Ebeveyn veya bakım verenin müdahalesi olmaksızın tek başına uykuya dalmada zorluk.

B. Hasta, hasta ebeveynlerinden veya bakım verenlerden biri gece uyku güçlüğü ile ilgili aşağıdakilerden bir veya daha fazlasını gözlemlediğini bildirir

1. Yorgunluk/halsizlik
2. Dikkat, konsantrasyon veya hafıza bozukluğu
3. Bozulmuş sosyal, aile, mesleki veya akademik performans
4. Duygu durum bozukluğu/irritabilite
5. Gündüz uykululuğu
6. Davranışsal problemler (örneğin, hiperaktivite, dürtüsellik, saldırganlık)
7. Azaltılmış motivasyon/enerji/inisiyatif
8. Hatalara/kazalara yatkınlık
9. Uyku ile ilgili endişeler veya memnuniyetsizlik

C. Bildirilen uyku/uyanıklık şikâyetleri, yalnızca uyku için yetersiz fırsat (uyku için yeterli zaman ayrılmış olmalı) veya uygun olmayan koşullar (ortam güvenli, karanlık, sessiz ve rahat olmalı) ile açıklanamaz

D. Uyku bozukluğu ve ilişkili gündüz semptomları üç aydan daha kısa süreli olmalı

E. Uyku bozukluğu ve buna bağlı gündüz semptomları yalnızca mevcut başka bir uyku bozukluğu, tıbbi bozukluk, zihinsel bozukluk veya ilaç/madde kullanımına bağlı değildir.

Diğer İnsomni Bozukluğu

Uykuyu başlatmakta ve sürdürmekte zorluk çeken ancak kronik insomni veya kısa süreli insomni hastalığı kriterlerini tam olarak karşılamayan hastalar için bu tanı kullanılır.

Epidemiyoloji:

Uyku bozuklukları arasında en sık yakınmanın insomni olduğu,[3] ve genel popülasyonda ki görülme sıklığının Amerika'da yıllar içinde artarak 2002 yılında %17,5 iken 2012 yılında %19,2 ulaştığı tespit edilmiştir.4 Epizodik kısa süreli insomni toplumun %30-50 kadarında görülürken, kronik insomninin yaklaşık olarak toplumun %10'nunda görüldüğü bildirilmiştir.5 Türkiye'de yapılan prevalans araştırması insomninin kadınlarda %20,2 ve erkeklerde %10.5 olmak üzere toplumun genelinde ise %15,5 oranında olduğunu göstermiştir.[6]

İnsomni prevalansının kadınlarda, yaşlılarda, medikal veya psikolojik rahatsızlığı olan hastalar arasında normal popülasyona göre daha fazla olduğu bilinmektedir.[7] Ayrıca epidemiyolojik çalışmalar düşük sosyoekonomik durumun, işsizliğin, düşük eğitim düzeyinin, psikolojik stresörlerin artmış insomni riskiyle birlikte olduğunu göstermiştir.[2,8] İnsomni her yaşta görülebilmesine rağmen yaşla birlikte artan uyku bütünlüğündeki bozulmalar, tıbbi komorbid durumlar ve kullanılan ilaç sayısındaki artış nedeniyle yaşlılarda daha yüksek oranlarda görülmektedir.[1,2,7]

Tüm medikal problemler birlikte değerlendirildiğinde tek başına yüksek tansiyon, solunum problemleri, üriner sistem problemleri, kronik ağrı ve gastrointestinal sistem problemleri olanlarda olmayanlara göre insomni daha sık görülürken, insomni yakınmalı hastalarda kalp hastalıkları, kanser, hipertansiyon, nörolojik hastalıklar, solunum problemleri, üriner problemler, diyabet, kronik ağrı, ve gastrointestinal problemler daha yüksek oranda rapor edilmiştir (Tablo 1).[9] İnsomni, uykuda solunum problemleri gibi bazı uyku sorunları ile kalp hastalığı, artrit, diyabet, inme ve akciğer hastalıkları arasında yakın ilişki olduğu bildirilmiştir.[10] İnsomni anksiyete bozukluğu, madde kullanım sorunları ve intihar riskini artırırken,[11,12] majör depresif bozukluk içinde bir risk faktörüdür.[13] İnsommi tanımında belirtiğimiz uykuya dalmadaki gecikme ve uyku kalitesinde bozulmaların yaştan, cinsiyetten, başkaca bir medikal veya psikolojik hastalığının olup olmasından bağımsız olarak artmış mortalite riskine neden olduğu bildirilmiştir.[14]

Tablo 1. İnsomnisi olan ve olmayan bireylerde eşlik eden hastalık ve/veya yakınmalar.[a]

Medikal Problemler	İnsomni hastaları (%)	Kontrol grubu (%)
Kronik Ağrı	50,4	18,2
Hipertansiyon	43,1	18,7
Gastrointestinal yakınmalar	33,6	9,2
Solunum problemleri	24,8	5,7
Üriner problemler	19,7	9,5
Diyabet	13,1	5,0
Kanser	8,8	4,2
Nörolojik Hastalık	7,3	4,2

[a]Taylor DJ, Mallory LJ, Lichstein KL, et al. Comorbidity of chronic insomnia with medical problems. Sleep. 2007;30(2):213-218 kaynağından uyarlanmıştır.[9]

Patofizyoloji:

İnsomniyi açıklamak için başlıca davranışsal model, fizyolojik aşırı uyarılma modeli, kognitif model, entegre nörokognitif model olmak üzere birçok model önerilmiştir. İnsomnili hastalarda yapılan bazı çalışmalarda kalp hızında, vücut ısında, kortizol, adrenokortikotropik hormon (ACTH), ve kortikotropin relasing faktör (CRF) düzeyinde artış olduğu, sempatik aktivite artarken parasempatik aktivitenin azaldığı, GABA seviyesinin azaldığı,[1,2] EEG spektral analizinde yüksek frekanslı aktivitelerde artış olduğu,15 ve pozitron emisyon tomografi (PET) çalışmasında uyanıklık ve hızlı göz hareketleri (rapid eye movements, REM) olmayan (non-REM, NREM) uykusu sırasında insomni hastalarında normal kontrol grubuna göre beyinde global glukoz tüketiminde artış olduğu görülmüş16 ve tüm bu sonuçların fizyolojik aşırı uyarılma modelini desteklediği düşünülmüştür.[17]

Davranışsal modelde bir kişinin doğuştan gelen özellikleri (predispozan faktörler) nedeniyle uykusuzluğa yatkın olabileceği, daha sonraki yaşam stresörlerinin (tetikleyici faktörler) akut uykusuzluğa neden olup, uyumsuz başa çıkma stratejileri sonucunda (sürdürücü faktörler: yatağa erken gitme, yatakta uyanıkken uzun süre kalma vb) akut uykusuzluğun kronik forma dönüşebileceği ileri sürülmektedir.[15]

Kognitif modelde insomninin ruminatif düşünce ve uyku kaybının bilişsel, duygusal, fiziksel sonuçları hakkındaki endişelerin neden olduğu uyarılmanın sonucu olduğu düşünülmektedir.[17]

Günümüzde insomni ile ilgili bir gen tanımlanmamış olmasına17 rağmen insomninin güçlü genetik etki altında olduğu bildirilmiştir.[18]

Tanı:

İnsomniyi ve nedenini belirlemek için derinlemesine bir uyku anamnezinin alınması esastır. Uyku semptomları hakkında bilgi daha ileri değerlendirme ve tedavi kararlarını etkileyecektir. Ayrıca, tıbbi semptomları olan insomni hastalarının değerlendirilmesinde fizik muayene önemli bir unsurdur. Artmış uyarılabilirlik belirtileri, depresyon, anksiyete, obsesif kompulsif bozukluk öyküsü veya diğer önemli psikolojik semptomlar, huzursuz bacak sendromu/Willis-Ekbom hastalığı (RLS/WEH) ve periyodik ekstremite hareket bozukluğu (PEHB) belirtileri, horlama ve uyku apnesinin diğer belirtileri, uyuşturucu veya alkol kötüye kullanımı semptomları veya öyküsü, mevcut ilaç kullanımı gibi unsurlar uyku anemnezine dâhil edilmelidir. Polisomnografi ve/veya çoklu uyku latans testi (ÇULT) kronik insomninin rutin değerlendirmesi için gerekli değildir. İnsomni değerlendirilmesinde ve ayırıcı tanısında yardımcı olan yöntemler kendi kendine uygulanan anketleri, evde uyku günlüklerini, semptom kontrol listelerini, psikolojik tarama testlerini ve yatak eşi görüşmelerini içerir.[19]

Tedavi:

İnsomni tedavisi aşağıda sıralandığı şekilde 3 başlık altında kategorize edilebilir.

1. Koruyucu önlemler
2. Psikolojik terapiler
3. Farmakolojik tedaviler

1. Koruyucu önlemler: Uykusuzluk için genel koruyucu önlemleri, eşlik eden tıbbi ve psikiyatrik durumların tedavisini, uykuyu bozan ilaçların ve maddelerin değiştirilmesini ve uyku ortamını optimize edip uyku hijyeninin sağlanmasını içerir. Uyku hijyeni her gün aynı saatte uyanma, sabah uyanınca yataktan çıkma, gün içi uykularından kaçınma, düzenli egzersiz (gündüz), yatak odası koşullarının uygun hale getirilmesi, kafein, alkol, tütün kullanımını kısıtlama, uykuya dalma çabasından kaçınmayla, yatağa uykuya hazır olunca gitme, yatağa girdikten sonra ışıkları söndürme, yatakta kitap okuma, televizyon seyretme vb. aktivitelerden uzak durma, uykuya dalınamadığında yataktan çıkma gibi kurallar öğretilerek sağlanabilir.
2. Psikolojik terapiler: Uykusuzluk için psikolojik terapiler bilişsel ve davranışsal terapileri içerir. Bu terapiler, insomniyi kronikleştirdiği varsayılan yararsız inanç ve endişeleri değiştirmeyi amaçlar.[2] Bilişsel davranışçı terapiler literatürde insomni tedavisi için en fazla kanıta sahip güçlü öneri grubuna dâhil yöntemlerdir.[20]

- Uyku kısıtlama tedavisi:
  - Yatakta geçirilen süreyi tahmini toplam uyku süresiyle sınırlayın (Fakat toplam süre 5 saatten daha kısa olmamalıdır)
  - Sabit uyanma saati oluşturun
  - Uyku günlüğü ile tahmini uyku verimliliği %90'a ulaştığında yatma süresini 15 dakika artırın
  - Bu tedavinin yüksek riskli mesleklerde çalışanlar (örneğin, ağır makine operatörleri veya sürücüleri) ile mani/hipomaniye yatkın olanlar gibi belirli popülasyonlarda kontrendike olabileceğini unutmamalıdırlar.
- Uyaran kontrol tedavisi:
  - Yatağa uykunuz geldiğinde gidin
  - Yataktağı uyku ve seks dışında kullanmayın (örneğin televizyon izlemek, yemek yemek veya kitap okumak gibi diğer aktiviteler)
  - Yatağa uzandıktan sonra 20 dakika içinde uyuyamazsanız yataktan çıkın ve uykunuz gelene kadar rahatlatıcı bir aktivite yapın, yatağa uykunuz geldiğinde tekrar gidin
  - Uyandığınızda 20 dakikalık uyanıklığın geçtiğine dair bir izlenime sahip olduğunuzda yataktan çıkın
- Relaksasyon Tedavileri: Otonom uyanıklığı, kas gerginliğini ve uyku ile ilgili düşünceleri azaltmayı amaçlar.
- Kognitif Tedavi: Uyku ile ilişkili endişeyi azaltmak, insomni ve sonuçları ile ilişkili yanlış düşüncelerden uzaklaştırmayı amaçlar ve profesyonel yaklaşım gerektirir.
- Kognitif Davranışsal Tedavi: Uyku ile ilgili yanlış düşünce ve davranışlar üzerine yoğunlaşan ve bunları değiştirmeyi amaçlayan tamamen profesyonel yaklaşım gerektiren tedavi yöntemidir.

3. Farmakolojik tedaviler: Reçetesiz uyku yardımcıları ve alkol dâhil olmak üzere farmakolojik tedaviler uykusuzluk için en yaygın kullanılan tedavilerdir. Uyku bozukluğu için reçeteli ilaç alan bireylerin oranın %3,5 ila %7 arasında olduğu tahmin edilmektedir. Bugün için kullanılan tüm farmakolojik ajanlar insomni tedavisinde zayıf öneri kapsamında olup bu ajanlar bazı özellikleriyle aşağıda tartışılmıştır.[5]

- Benzodiazepinler: Triazolam uykuyu başlatmak için 0,25 mg dozunda kullanılır ve uyku kalitesinde orta derece iyileşme sağlar. Temazepam ise uykuyu başlatmak ve sürdürülmesi için 15 mg dozunda önerilir ve uyku kalitesinde az bir iyileş-

me sağlar.

- Benzodiazepin reseptör agonistleri: Eszopiklon uykuyu başlatmak ve sürdürmek için 2-3 mg dozunda önerilir. Uyku latansını kısaltır ve uyku kalitesini orta derecede iyileştirir. Zaleplon uykuyu başlatmak için 10 mg dozunda önerilir. Uyku latansını kısaltır, uyku kalitesi üzerine etkisi yoktur. Zolpidem 10 mg dozunda ve Zopiklon 7,5 mg dozunda uykuyu başlatmak ve sürdürmek için önerilir. Total uyku süresini artırır ve uyku kalitesini orta-yüksek derecede iyileştirirler.
- Melatonin: Hipnotik olarak reçetesiz satılmaktadır ve etkinliğine ilişkin kesin çalışmalar bulunmamaktadır. Uykuyu başlatmak ve sürdürmek için önerilmemektedir. Uyku latansında ılımlı kısalmaya ve uyku kalitesinde hafif bir iyileşmeye neden olur. Kullanım dozu 1-10 mg olarak bildirilmiştir.
- Melatonin reseptör agonistleri (Ramelton, Tasimelteon, Sirkadin, Agomelatin): Bir melatonin MT1 ve MT2 reseptör agonisti olan Ramelteon, uykuyu başlatmak için 8 mg dozunda öneriliyor. Uyku latansında ılımlı bir azalmaya neden olur, uyku kalitesi üzerine etkisi yoktur.
- Oreksin reseptör antagonistleri: Suvorexant uykuyu başlatmak için 10-20 mg dozlarında önerilir. Uyku kalitesi üzerine etkisi bildirilmemiştir.
- Antihistaminikler: Difenhidramin kullanım dozu 50 mg olarak önerilmiştir. Uyku latansında plesoboya göre kısalmaya neden olur ve toplam uyku süresini uzatır. Uyku kalitesi üzerine etkisi yoktur.
- Antidepresanlar: Doksepin uykuyu sürdürmek için 3-6 mg dozunda önerilmiştir. Uyku latansını kısaltır, uyku kalitesinde hafiften orta dereceye kadar iyileşme sağlar. Trazodon 50 mg dozunda önerilmiş olup uyku latasında kısalmaya neden olurken, uyku kalitesi üzerine etkisi yoktur.
- Alternatif tedaviler: L-triptofan ve valerian gibi alternatif tedaviler henüz insomni tedavisinde kullanım onayı almamıştır, ancak az sayıdaki çalışmalarda uyku latansını ılımlı derecede kısalttıkları bildirilmiştir.

Uyku ile İlişkili Solunum Bozuklukları

Uyku ile ilişkili solunum bozuklukları noktürnal hipoksi, uyku fragmentasyonu, kan basıncında dalgalanmalar ve artan sempatik sinir sistemi aktivitesi ile sonuçlanan uykuda anormal solunum olayları ile şekillenir. Bu bozuklukların bazılarında uyanıklık sırasında da solunum anormallikleri devam eder. [1,21] Uyku ilişkili solunum bozukluları ICSD-3-TR'de aşağıdaki gibi gruplandırılmıştır. Bu bölümde, uyku kliniklerinde en sık görülen uyku ile ilişkili solunum bozukluğu olan obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) ele alınacaktır.

a. Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS)
- Erişkin OUAS
- Çocuk OUAS

b. Santral uyku apne sendromu (SUAS)
- Cheyne-Stokes solunumuna bağlı SUAS
- Medikal nedenli SUAS
- Cheyne-Stokes Solunumu
- Yüksek irtifada periyodik solunuma bağlı SUAS
- Madde veya ilaca bağlı SUAS
- Primer SUAS
- Yenidoğanda primer SUAS
- Prematürede primer SUAS
- Acil tedavi gerektiren SUAS

c. Uyku ile ilgili hipoventilasyon bozuklukluğu
- Obezite hipoventilasyon sendromu
- Konjenital santral alveolar hipoventilasyon sendromu (Ondine'in laneti)
- Hipotalamik disfonksiyonla giden geç başlangıçlı santral hipoventilasyon sendromu
- İdiyopatik santral alveolar hipoventilasyon
- Madde veya ilaç kullanımına bağlı hipoventilasyon sendromu
- Medikal hastalığa bağlı hipoventilasyon sendromu

d. Uyku ile ilgili hipoksemi bozukluğu

e. İzole semptomlar, normal varyantlar: Horlama, Katatreni

a. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OUAS)

OUAS uyku sırasında üst hava yolunda tekrarlayan kısmi (hipopne) veya tam obstrüksiyonlar (apne) ve bu obstrüksiyonların sonucu olarak kortikal uyarılmanın ve/veya desatürasyonun eşlik ettiği epizotlar ile karakterizedir. [22] Bu epizotlar ve bunlara eşlik eden aralıklı hipoksemi genellikle uykudan geçici uyanmalara, gece boyunca uyku fragmantasyonuna ve otonom sinir sisteminin aşırı kompansatuar tepkilerine neden olur. [23] OUAS Erişkin ve çocuk OUAS olmak üzere iki grup altında incelenir.

Erişkin OUAS ile ilişkili tanımlanan anormal solunum olayları obstrüktif apne, mikst apne, hipopne ve/veya solunum eforu ile ilişkili uyanma reaksiyonu (respiratory effort-related arousal, RERA) şeklinde olabilir.[24]

Klinik özellikler:

AASM klinik kılavuzları OUAS'ı teşhis etmek, şiddetini değerlendirmek ve yeterli takip için polisomnografi veya evde uyku apnesi testinin (out of center sleep testing [OCST]) kullanılmasını önermektedir. ICSD-3-TR'ye göre erişkinler için OUAS tanı kriterleri şu şekildedir1: (A ve B) veya C kriterleri karşılanmalıdır.

A. Aşağıdakilerden birinin veya daha fazlasının varlığı:

1. Hasta uykululuk, dinlendirici olmayan uyku, yorgunluk veya uykusuzluktan şikâyet eder
2. Hasta nefes durması, nefes nefese kalma veya boğulma ile uyanır
3. Yatak partneri veya diğer gözlemci, hastanın uykusu sırasında sürekli horladığını, solunum kesintilerini veya her ikisinin de olduğunu bildirir

B. PSG veya OCST şunları gösterir:

1. PSG veya OCST ile izleme sırasında saatte beş veya daha fazla obstrüktif solunum olayı (apneler, hipopneler veya RERA'lar)

VEYA

C. PSG veya OCST şunları gösterir:

1. PSG veya OCST ile izleme sırasında saatte on beş veya daha fazla obstrüktif solunum olayı (apneler, hipopneler veya RERA'lar)

OUAS da görülen yakınmaları gece ve gündüz semptomları olarak iki gruba ayırabiliriz (Tablo 2).22 Gece semptomlarından horlamanın prevalansı %50-60, noktürnal gastroözofageal reflünün %50-75, noktürinin (gecede birden daha fazla) %30 ve tanıklı solunum

durması, boğulma veya nefes nefese kalmanın %15'dir. Göğüs üstü bölgede gece terlemesi, ajite/huzursuz uyku, ağız kuruluğu, uykuya dalma ve sürdürmekte zorluk diğer gece semptomlarıdır. Gündüz semptomları arasında en sık yakınma dinlendirici olmayan uyku, yorgunluk ve artmış gündüz uykuluğu olup prevalansı %73-90'dır. Hastaların yaklaşık %50'sinde görülen sabah baş ağrıları ikinci en sık semptom olup, bu ağrılar sabah uyanıldığında bilateral basınç şeklinde hissedilip gün ilerledikçe azalan karakterdedir. Bu hastalarda sabah kan basıncı yüksekliği ve ses kısıklığı gündüz semptomlarından olup ayrıca kilo alımı, zihinsel ve cinsel fonksiyonlarda bozulma, mizaç bozuklukları da görülmektedir.

Epidemiyoloji:

OUAS en yaygın uyku ilişkili solunum bozukluğudur. Başlangıçta nüfusun %1-5'ini etkilediği düşünülürken daha yakın tarihli çalışmalarda farkındalık ve obezite arttıkça, solunum patolojilerini takip için önerilen teknikler değiştikçe çok daha yüksek prevalans oranları bildirilmeye başlanmıştır.[25] Orta, ağır derecede uykuda solunum bozukluğunun (apne-hipopne indeksi ≥15) 30-49 yaşındaki erkekler arasında %10, 50-70 yaşındaki erkeklerde %17, 30-49 yaşındaki kadınlarda %3, ve 50-70 yaşındaki kadınlarda %9 olduğu tespit edilmiştir.[26] Türkiye'de Berlin anketi kullanılarak yapılan bir çalışmada uyku ilişkili solunum bozukluğu yüksek riski için prevalansın kadınlarda %20,2, erkeklerde %11,1 olmak üzere toplum genelinde %13,7 olduğu bildirilmiş, diğer çalışmaların aksine kadınlarda erkeklere göre daha yüksek bulunmasının nedeni olarak da kadınlarda obezite prevalansının daha yüksek olmasından kaynakladığını belirtmişlerdir. [27]

Tablo 2. OUAS ile ilişkili gündüz ve gece semptomları.

Gece Semptomları	Gündüz Semptomları
Horlama	Sabah yorgun uyanma
Tanıklı apne, nefes durması, boğulma hissi ile uyanma	Sabah baş ağrısı
Ağız kuruluğu	Sabah ses kısıklığı
Noktüri	Sabah kan basıncı yüksekliği
Gastroözefageal reflü	Gündüz uykululuk / yorgunluk
Terleme	Kognitif fonksiyonlarda bozulma
Ajite/huzursuz uyku	Duygu durum bozuklukları
Uykuya dalmak ve sürdürmekte zorlanma	Cinsel fonksiyonlarda bozulma
	Kilo alımı

Patofizyoloji:

Obstrüktif uyku apne sendromunda temel bozukluk, uyku sırasında üst hava yollarının tekrarlayıcı bir şekilde tam veya kısmi olarak kapanmasıdır. Bu durum, uyku esnasında solunum ve solunum kaslarının regülasyonunun bozulması ve üst solunum yolu kas ve sinirlerinin disfonksiyonu ile ilişkilendirilmektedir; ancak artmış yumuşak doku veya diğer kraniyofasiyal anatomik nedenler, üst solunum yolu lümenindeki daralmaya neden olarak OUAS'ın patofizyolojisinde ek rol üstlenirler.[23,28]

REM uykusu sırasında daha fazla olmak üzere uyku sırasında üst hava yolu lümeninde açıklığı sağlayan faringeal dilatatör kasların aktivitesinde bir azalma olur. Bu aktivitenin azalması, OUAS hastalarında normal bireylere göre daha belirgindir.[29] Bu hastalarda uyku sırasında azalmış faringeal dilatatör kas aktivitesi ile birlikte inspirasyonda oluşan negatif hava basınç, daralmış olan üst solunum yolu lümeninde kısmı veya tam obstrüksiyona neden olur.[1] Apne oluşumu üzerinde uyku sırasında solunumun regülasyonu ve akciğer volümlerinin de etkisi vardır. Azalmış ekspirasyon sonu akciğer volümü ve negatif intratorasik basınç trakea üzerindeki traksiyonu azaltıp, lateral faringeal duvarların kalınlığının artmasına ve hava yolunun daralmasına sebep olarak apne oluşumunu kolaylaştırır.[30] Ayrıca OUAS hastalarında tümör nekroz faktörü (TNF) ve interlökin (IL)-6 gibi proinflamatuar sitokinler kanda yüksek seviyelerde bulunmuş ve bunların tedaviyle sevilerinin normalleştiği bildirilmiş olup,[31] patogenez üzerindeki etkileri hakkında bilgiler yeterli düzeyde değildir.

OUAS ile ilişkili, özellikle genç yaştaki hastalarda önemli rol oynayan predispozan faktörler tanımlanmıştır:

- Kraniyofasiyal anatomik nedenler:
  - Makroglosi
  - Hyoid kemiğin aşağı yerleşimli olması
  - Büyük-uzun yumuşak damak
  - Hipertrofik tonsil ve adenoidler
  - Retro-mikrognati
  - Yüksek arklı sert damak
- İspanyol, Afrika-Amerikan ve Asyalı
- İleri yaş
- Erkek cinsiyet
- Menapoz
- Obezite
- Kısa ve kalın boyun
- Hipotroidi
- Akromegali
- Down sendromu

Yukarıda sıralanan kraniyofasiyal anatomik anormallikler üst hava yolları lümeninde daralmaya neden olarak OUAS gelişimine sebep olurlar.[32] Asyalılar da düşük obezite oranlarına rağmen OUAS prevalansı ve şiddeti daha yüksek oranlarda bulunmuş, bunun sebebi Asyalıların kraniyofasiyal özelliklerine bağlanmıştır.[33] Sarı ve siyah ırkta, beyaz ırka göre daha yüksek oranda OUAS görülmektedir.[1]

Hastalık prevalansının yaşla birlikte istikrarlı bir şekilde arttığı ve 60 yaşından sonra bir platoya ulaştığı,[34] erkeklerde OUAS prevalansının kadınlara göre 2-3:1 oranında daha yüksek olduğu,[35] menopoz öncesi kadınlarda en düşük ve hormon replasman tedavisi alan menopoz sonrası kadınlarda orta düzeyde, buna karşılık hormon replasman tedavisi almayan menopoz sonrası kadınlarda obstrüktif uyku apnesi prevalansının yüksek olduğu bildirilmiştir.[36]

Obezite, OUAS için majör risk faktörü olup obesite derecesi artıkça hastalık riski ve şiddeti artmakta, morbid obez olanlar arasında OUAS prevalansı çok yükselmektedir. Orta veya ağır OUAS hastalarının yaklaşık %60'nın obez oldukları düşünülmektedir.[1] Artmış boyun kalınlığının OUAS için risk faktörü olduğu, boyun kalınlığının erkeklerde 43 cm ve kadınlarda 40,5 cm'den fazla olmasının OUAS açısından prediktör olduğu bildirilmiştir.[25]

Komplikasyonlar:

OUAS'ın yaşam kalitesini etkileyen, iş ve trafik kazalarına neden olabilen gündüz uykululuk hali ve kognitif performans üzerindeki olumsuz etkilerinin yanı sıra, hipertansiyon, koroner arter hasta-

lığı, konjestif kalp yetmezliği, atrial fibrilasyon ve inme gibi kardiyovasküler hastalıkların, depresyon gibi psikiyatrik bozuklukların etiyolojisinde yer aldığı ve tip 2 diyabet, obezite gibi metabolik bozukluklar ile çift yönlü yakın ilişkisi olduğu bilinmektedir.[37,38]

OUAS komplikasyonları şu şekilde sıralanabilir:

- İnme
- Hipertansiyon
- Kardiyak Hastalıklar (Ritim bozuklukları, kardiyovasküler hastalıklar, konjestif kalp yetmezliği)
- Metabolik hastalıklar (Obezite, diyabet, insülin direnci, metabolik sendrom)
- Ateroskleroz
- Koagülasyon bozuklukları
- İş ve trafik kazaları

İnme ve OUAS:

OUAS inme için bağımsız değiştirilebilir risk faktörü olup, apne-hipopne indeksi arttıkça serebrovasküler olay geçirme riski de artmaktadır.[39] Apne ile eşzamanlı olarak ortalama arteriyel basınç (mean arterial pressure, MAP) ve serebral kan akım hızı artar. Apne bitiminde serebral kan akım hızı bazal düzeyinin %25 altına iner. Serebral kan akım hızı normal düzeylerine 60 saniye içinde ulaşır. Beyin bu ani basınç değişikliklerinden korunacak yeterlilikte değildir. Tüm bu etkilerin sonucunda, OUAS'da, serebral otoregülasyon bozulur.[40,41] İnme geçirmiş hastalarda yapılan araştırmalarda hastaların %60-80'inde OUAS tespit edilmiştir. OUAS'da hipoksi ve artmış otonomik aktivitenin hastaları inmeye yatkın hale getirebilecek kalp ritmi, kan basıncı, kafa içi basıncı ve kan akışı üzerinde kısa ve uzun vadeli etkileri olabileceği düşünülmüş,[42] hipoksi, sempatik aktivasyon, aktif serbest oksijen radikalleri, C-reaktif protein ve diğer sitokinlerin salınımında artma,[43] trombosit aktivasyonu/agregasyonundaki artış ve azalmış fibrinolitik aktivite[44] OUAS hastalarında tromboemboli için zemin hazırlar.

OUAS tanısı alan inme hastalarının hem akut dönem hem de taburcu edildikleri dönemde fonksiyonel kapasiteleri daha düşük bulunmuş, OUAS'ın fonksiyonel kötüleşme ve hastanede kalış süresinde diğer faktörlerden bağımsız olarak etkili olduğu bildirilmiştir.[45] İskemik inme geçiren hastalarda OUAS'ın erken tanı ve tedavisinin (ilk 48 saat içinde) akut ve subakut dönemde iskemik inme fonksiyonel ölçekleri (National Institute of Health Stroke Scale [NIHSS], Barthel Scale [BS]) ve depresyon ölçeği (Hamilton Depression Rating Scale, HDRS) üzerinde anlamlı düzelmeye sebep olduğu, tedavi edilen grupta enfarkt büyüklüğünde istatiksel anlamlı düzeye ulaşmayan gerilemenin olduğu gösterilerek erken tanı ve tedavinin önemi vurgulanmıştır.[46]

Hipertansiyon ve OUAS:

Hipertansiyon (HT) ve OUAS birlikteliği sık olup, Amerika Kalp Derneği tarafından OUAS hipertansiyon için risk faktörü olarak kabul edilmiştir. Hipertansiyon hastalarının %30-40'ında OUAS tesbit edilirken, OUAS'lu hastaların %50'si hipertansiftir.[47] OUAS apne hipone indeksi (AHI) yükseldikçe hipertansiyon gelişme riski artmakta, AHI>15 olduğunda HT gelişme riski (HT için odds ratio (OR): 2.89) yaklaşık üç katına çıkmaktadır.[48] OUAS hipertansiyon gelişmesinde ve progresyonunda önemli faktörlerden biriyken, birçok önemli çalışmada OUAS'ın invaziv olmayan mekanik ventilasyon ile tedavisinin hipertansiyonun kontrolünde önemli bir etkisi olduğu bildirilmiştir.[47]

Kardiyak Hastalıklar ve OUAS:

Çok sayıda epidemiyolojik ve vaka kontrol çalışması kardiyovasküler hastalıklarla OUAS arasından istatistiksel olarak anlamlı ilişkiler olduğunu ve OUAS'ın kardiyovasküler hastalıkların ortaya çıkmasında patogenetik bir rol oynadığını göstermiştir.

Konjestif kalp yetmezliği (KKY) uykuda solunum problemi olan hastalarda olmayanlara göre daha yüksek oranlarda görülürken, KKY olanlarda uykuda solunum bozukluğu görülme oranları daha yüksektir. KKY'de santral uyku apnesi yaygın olmasına rağmen, hastaların önemli bir kısmında obstrüktif apneler ve hipopneler de görülür.[23] OUAS'ın invaziv olmayan mekanik ventilasyon ile tedavisinin KKY'li hastalarda ejeksiyon fraksiyonunda belirgin iyileşme sağladığı da bildirilmiştir.[49]

Koroner arter hastalığı olanlarda OUAS görülme oranları yüksektir ve uykuda solunum bozukluğu bu hastalarda ölüm ve kardiyovasküler morbidite riskinde %60-70 artışa neden olabilir.[50]

Uykuda solunum bozuklarıyla kardiak aritmiler arasında ilişki olup olmadığı halen tartışmalı bir konu olmasına rağmen yapılan geniş bir popülasyona dayalı çalışmada kompleks ventriküler ektopi, atriyal fibrilasyon ve sürekli olmayan ventriküler taşikardi prevalansı uykuda solunum bozukluğu ağır derecede olan hastalarda, uykuda solunum bozukluğu olmayanlara göre daha yüksek bulunmuştur.[51] Ek olarak, OUAS'ın tedavisi sonrasında uyku ile ilişkili bradiaritmilerin ve atriyal fibrilasyonun düzeldiği, ancak erken ventriküler atımların devam ettiği gösterilmiştir.[23]

Obezite ve OUAS:

Klinik ve epidemiyolojik çalışmalar, obezite ile OUAS arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermiştir. Vücut kitle indeksinde bir standart sapma artışın uykuda solunum bozukluğu riskinde dört kat artışa neden olabileceği ve üst vücut obezitesinin uyku apnesinin gelişimi için daha önemli olduğu bildirilmiştir.[52] OUAS'da hipoksi ve uyku fragmentasyonu yoluyla hipotalomo-hipofizer aksı etkilenir ve anabolik hormon sekresyonu azalır. Enerji balansının bozulması gündüz yorgunluk, uykululuk ve hareketsizliğe neden olurken, gece aşırı enerji harcanımı olur. İnsülin direnci gelişir, leptin düzeyleri artığı halde leptine santral ve vasküler direnç artar. Tüm bu metabolik değişimlerin sonucu olarak OUAS hastalarında kilo artışı olur.[23,53]

Diyabetes Mellitus ve OUAS:

OUAS, tip 2 diyabet ile ilişkilidir ve tip 2 diyabet gelişimi için bir risk faktörüdür. Horlaması olanlarda, olmayanlara kıyasla diyabet geliştirme göreceli riskinde 2,25'lik bir artış olduğu bildirilmiştir.1,54 OUAS'ın tedavisinin insülin direnci üzerindeki etkileri hakkında çalışma sonuçları tartışmalı durumdadır. Bazı çalışmalarda insülin direnicinin azaldığı iddia edilirken, bazı çalışmalarda ise tedaviyle insülin direncinde değişiklik olmadığı bildirilmiştir.[38]

Ateroskleroz ve OUAS:

Epidemiyolojik çalışmalar uyku ile ilişkili solunum bozukluğu ve serebrovasküler hastalıklar arasında güçlü bir ilişki olduğunu

göstermiştir. OUAS hastalarında hastalık şiddeti artıkça karotis arter intima-media kalınlığının ve karotiste plak prevalansının artığı gözlenmiş, serebral arterlerdeki aterosklerotik sürecin artışı OUAS ve inme arasındaki güçlü birlikteliğin nedenlerinden birisi olarak öne sürülmüştür.[55]

Koagülasyon bozuklukları ve OUAS:

OUAS aşağıda sıralanan faktörler üzerinden koagülasyonu artırmaktadır; OUAS tedavisinin bu bozuklar üzerindeki etkileri tartışmalıdır (Tablo 3).[56]

Tablo 3. OUAS ile ilişkili koagülasyon bozuklukları ve tedavi sonrası değişikler.

Koagülasyon faktörleri	OUAS ile birliktelik	OUAS tedavisi sonuçları
↑Hematokrit	+	+/-
↑Viskosite	+	Muhtemel düzeltici etki
↑ Faktör XIIa,Faktör VIIa, Trombin	+	+/-
↑ Fibrinojen	+	+/-
↑ Doku Faktörleri	+	+/-
↑ von Willebrand faktör	+	-
↑ Trombosit aktivitesi	+	+
↑Katekolamin aktivitesi	+	+
↑ Plazminojen aktivatör inhibitör- tip 1	+	+
↑ Tüm kan koagülabilitesi	+	+

Tanı:

Tüm uyku ile ilişkili solunum bozukluklarında olduğu gibi, OUAS'ın tansında PSG tetkiki şarttır. Son olarak 2023 yılında yayınlanan klinik kılavuzunda,[1] OUAS'ı teşhis etmek, şiddetini değerlendirmek ve yeterli takip için polisomnografi veya evde uyku apnesi testinin (out of center sleep testing [OCST]) kullanılması önerilmiştir. Yukarıda ele alındığı üzere, ICSD-3-TR'de belirlenen kriterler doğrultusunda, klinik ve PSG/OCST bulgularına göre tanı konulmaktadır (Şekil 1).

Tedavi:

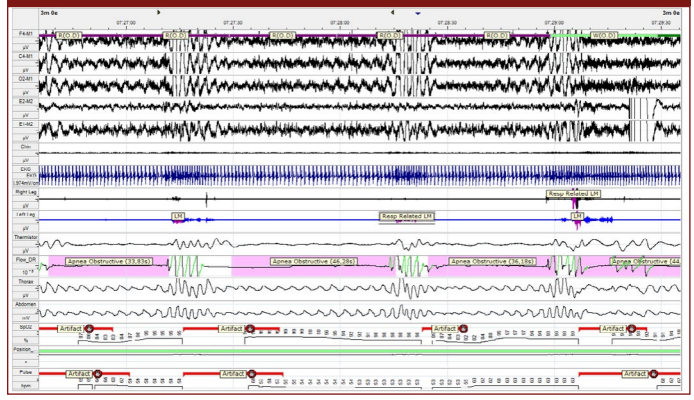
Tedavide temel prensip gece boyunca solunum yolu açıklığını sağlayarak anormal solunum olaylarını engellemek ve böylece oksijen desatürasyonunu, karbondioksit değişikliklerini, uyanma reaksiyonları ve diğer ikincil etkileri ortadan kaldırarak sağlıklı ve kaliteli bir uykunun sağlanmasıdır.[22] Bu amaçla tedavi 3 başlık altında düzenlenir.

1. Koruyucu önlemler ve davranışsal düzenlemeler:
- Kilo verme
- Pozisyon tedavisi: Uykuda sırt üstü pozisyonu engelleyen aparat kullanımı
- Egzersiz
- Eşlik eden tiroid hastalıkları, rinit gibi hastalıkların tedavisi

2.mİnvaziv olmayan mekanik ventilasyon tedavisi:
- - Sürekli pozitif hava yolu basıncı (Continous Positive Airway Pressure, CPAP)
- İki seviyeli pozitif hava yolu basıncı (Bilevel Positive Airway Pressure, BPAP)
- Adaptif Servoventilasyon (ASV)

3. Cerrahi tedaviler
- Uvulopalatofaringoplasti (UPP)
- Lazer-destekli UPP
- Radiofrekans ile UPP
- Hyoid suspensiyonu
- Dil askısı
- Genioglossal ilerletme
- Maksillomandibular ilerletme
- Trakeostomi

Şekil 1. Bir OUAS hastasının PSG örneğinde REM uyku evresinde sık tekrarlayan obstrüktif tipte apneler.



Hipersomnolansın Santral Bozuklukları

Hipersomnolansın santral bozukluklarında başlıca yakınma bozulmuş gece uykusu ve sirkadiyen ritim uyku-uyanıklık bozukluğu olmaksızın ortaya çıkan gündüz aşırı uykululuk olup, hipersomnolansın santral bozuklukları tanısından önce eğer eşlik ediyorsa diğer uyku bozuklukları yeterince tedavi edilmiş olmalıdır.1

1. Narkolepsi Tip 1
2. Narkolepsi Tip 2
3. İdiyopatik Hipersomni
4. Kleine-Levin Sendromu
5. Medikal Hastalığa Bağlı Hipersomni
6. İlaç veya Madde Kullanımına Bağlı Hipersomni
7. Psikiyatrik Hastalığa Bağlı Hipersomni
8. Davranışsal Yetersiz Uyku Sendromu

Narkopleksi Tip 1 ve Tip 2

Narkolepsi ICSD-3-TR'de tip 1 ve tip 2 olmak üzere iki alt grupta değerlendirilir; katapleksinin eşlik ettiği, beyin-omurilik sıvısı (BOS) hipokretin (oreksin) seviyesinin 110 ng/L'den küçük olduğu grup tip 1 olarak adlandırılır.

Klinik özellikler:

Narkolepside semptomlar sıklıkla 10-20 yaşları arasında aniden veya giderek artan bir şekilde başlar. Çoğu zaman tanı ancak okulda notların düşmesi, işte kötü performans veya bir motorlu taşıt kazası gibi ciddi sorunlar ortaya çıktıktan sonra konur.[57]

Gündüz aşırı uykuluk: Gündüz aşırı uykuluğun ana semptom ol-

duğu narkolepsi de dinlendirici olan, rüyaların görüldüğü gün içi kısa süreli (15-20 dakika genel olarak <1 saat), ani ve karşı koyulması zor uyku atakları sık olarak görülmektedir. Bu uyku atakları genellikle sabah saatlerinde daha fazla olmak üzere monoton durumlar sırasında görülse de bazen konuşma, yemek yeme, yürüme veya araba sürme gibi aktiviteler sırasında da görülebilir. Ataklara ortama uygun olmayan tuhaf konuşma ve/veya tuhaf otomatik davranışlar eşlik edebilir.[58]

Katapleksi: Başta gülme olmak üzere genellikle emosyonel bir tetikleyicinin varlığında, bilincin korunduğu, ani kısa süreli (genellikle <2 dakika), ayda birden günde 20'ye kadar değişen sıklıkta ve bazen düşmeyle sonuçlanan total atoniden bölgesel tonus kayıplarına kadar değişen (başta düşme, çenede sarkma, dizartri, vb) kas tonusu kaybı ataklarıdır.[1] Bu ataklara bazen bulanık görme, solunumun korunduğu boğulma hissi, kan basıncı ve kalp hızı değişiklikleri, terleme, penil ereksiyon ve üriner inkontinans eşlik edebilir.[58]

Uyku paralizisi ve halisünasyonlar: Narkolepsili hastaların %50-60'da uyku başlangıcında (hipnogojik) veya uyanma sırasında (hipnopompik) uyku paralizisi ve halüsinasyonlar görülebilir. REM uykusu atonisinin uyanıklığa introzyonu olarak düşünülen uyku paralizisinde hasta uykudan uyandığında ses çıkaramaz ve/veya vücudunu hareket ettiremez. Bu total atonik durumdan sadece göz ve solunum kasları etkilenmez. Gerçek olmadığı hasta tarafından hemen algılanan halüsinasyonlar ise korkutucu olabilir ve uyku korkusuna neden olabilirler.[58]

Narkopleksili hastalarda ayrıca gece uykusu fragmantasyonu, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, REM uykusu davranış bozukluğu (%25-70), periyodik ekstremite hareket bozukluğu (%25-50), artmış vücut kitle indeksi (normal topluma göre artmış vücut kitle indeksi %10-20 oranında daha fazla görülür), anksiyete ve depresyon (%20-30) sık olarak görülür.[58]

Epidemiyoloji:

Narkolepsinin Japonlarda en sık, Arap ve Yahudi toplumunda en az olmak üzere dünya çapında her 2000 kişide bir görüldüğü tahmin edilmesine karşın, klinisyenler tarafından fazla aşina olunmadığından narkolepsili hastaların ancak yarısına semptomlar başladıktan 5-15 yıl sonra tanı konulabilmektedir.[57,58]

Patofizyoloji:

Narkolepsi tip 1'in büyük olasılıkla hipotalamik hipokretin üreten nöronların seçici kaybı nedeniyle hipokretin sinyallemesindeki eksikliklerden kaynaklandığı düşünülmektedir. Narkolepsi ve katapleksili hastaların büyük çoğunluğunda (%90 ila %95), BOS'ta hipokretin-1 ya saptanamaz veya düşük (<110 pg/mL) seviyelerdedir.[1] Narkolepsi tip 2'de ise katapleksi görülmez ve hipokretin sevileri normal sınırlar içinde olup hipokretin içeren nöronlarda daha az kayıp vardır. HLA-DQB1*0602 tip 1 narkolepsi hastalarının %98'inde ve tip 2 hastaların yaklaşık %50'sinde görülür. Bununla birlikte bu antijen genel popülasyonun %30'unda görülür.[57] Narkolepsideki güçlü HLA ilişkisi, otoimmünitenin olası bir etiyolojik mekanizma olduğu ve hipotalamustaki nöronal yıkımın seçiciliğine neden olduğu ileri sürülmüştür.[1]

Sonuç olarak narkopleksinin genetik yatkınlığı olan bireylerde çevresel faktörler ve tetikleyici olayların etkisi altında oreksin üreten nöronların bağışıklık aracılı yıkımı, disfonksiyonu veya baskılanması sonucu oluştuğu düşünülmektedir.[58]

Tanı:

Narkolepsi tanısı klinik öykü ile ve gece boyunca yapılan polisomnografi (PSG) ile ardından ertesi gün yapılacak çoklu uyku latans testi (ÇULT) ile konur. PSG ve ÇULT öncesi uyku yapısını ve özelliklede REM uykusunu etkileyebilecek ilaçlar (REM uykusunu baskılayabilen antidepresan ilaçlar 3 hafta öncesinden) kesilmiş olmalıdır. Narkolepsili hastada ÇULT'da ortalama uyku latansı<8 dakika olarak saptanır (normal insanlarda uyku latansı>15 dakikadır). Ek olarak genellikle ÇULT'da 2 veya daha fazla kez uykunun REM dönemi (SOREM) ile başladığı görülür.

ICSD-3-TR'ye göre narkolepsi tip 1 tanı kriterleri şu şekildedir[1]: A ve B kriterleri karşılanmalıdır.

Gündüz karşı konulamaz uyku atakları ya da uykuya dalma

Aşağıdakilerden bir ya da ikisi:

Katapleksi ve ikisinden biri:

ÇULT'ta ortlama uyku latansı ←8 dakika ve en az 2 adet REM uyku evresi ile başlayan uyku epizodu (SOREM, sleep-onset REM periods)

Gece PSG'de SOREM

2. Radyoimmünoassay metodu ile ölçülen BOS hipokretin-1 düzeyi 110pg/ml ve altında ya da aynı assay ile ölçülen sağlıklı kontrollerdeki değerin üçte birinden azdır.

C. Semptom ve bulgular, kronik yetersiz uyku, sirkadiyen ritim uyku-uyanıklık bozukluğu ya da güncel diğer uyku bozuklukları ile mental bozukluk ya da madde/ilaç kullanım/yoksunluğu ile açıklanamamalıdır.

Tedavi:

Tedavi yaklaşımları, davranışsal uyarlamalar ve farmakolojik tedaviler olarak iki başlıkta ele alınabilir.[58]

Davranışsal uyarlamalar:

- Uyku hijyeni sağlanmalı
- Mümkünse gün içi şekerlenmeler planlanabilir.

Farmakolojik tedaviler:

Psikostimülan tedaviler uygulanırken en sık görülen yan etkileri baş ağrısı, mide bulantısı, tremor ve çarpıntıdır. Hasta hipertansiyon, QT uzaması açısından yakın takip edilmeli, bu grup ilaçlar karaciğerde stokrom sistem üzerinde enzim indüksiyonu yaptığı için oral kontraseptiflerin etkileri azalacağından ya verilen östrojen dozu artırılmalı veya başka doğum kontrol yöntemleri önerilmelidir.

Artmış gündüz uykuluğu için stimulan tedaviler:

- Modafinil: 100-400 mg/gün
- Armodafinil: 150-250 mg/gün

- Metilfenidat: 10-60 mg/gün
- Amfetamin: 5-60 mg/gün
- Solriamfetol: 75-150 mg/gün
- Pitolisant: 4,5-36 mg/gün

Katepleksi için:

- Klomipramin: 25-50 mg/gün
- Fluoksetin: 10-40 mg/gün
- Venlafaksin: 37,5-300 mg/gün
- Atomeksetin: 10-100 mg/gün

Katepleksi ve artmış gündüz uykuluğu için:

- Pitolisant 18-36 mg/gün
- Sodyum Oksibate: 4,5-9 g/gün.

İmmun tedaviler: İntravenöz immünoglobulinler, insan monoklonal antikorları, yüksek doz kortikosteroid tedavisi ve plazmaferez dâhil immünomodülatör tedaviler küçük çalışmalarda araştırılmış ve kısmi başarılı sonuçlar bildirilmiştir.

İdiyopatik Hipersomni

Klinik özellikler:

İdiyopatik hipersomni, narkopleksiden temel olarak kataplesinin olmaması ve dinlendirici olmayan daha uzun süreli gündüz uyku atakları ile ayrılır. İki alt fenotipi tanımlanmış olan idiyopatik hipersominin bir fenotipinde sabah veya gün içi uykudan uyanma güçlüğü ile birlikte toplam gece uykusu 10 saatten fazla iken, diğer fenotipte toplam gece uykusu 6-10 saat arasında olup sabah veya gün içi uykudan uyanma güçlüğü görülmez. Uyanma güçlüğü görülen hastalarda uyanma dönemlerinde otomatik davranışlar ve konfüzyon hali izlenebilir. Dinlendirici olmayan gün içi uykular sıklıkla bir saatten uzun olup, bazen 4 saate kadar uzayabilir. Yapılan PSG'de uyku etkinliği %90-94 bulunurken, ÇULT'da SOREM görülmez ancak ortalama uyku latansı çoğunlukla <8 dakika olarak saptanır. Hastaların %50'sinde zaman içinde semptomlar kaybolacağından klinisyen aralıklarla hastayı semptomları ve tedavisi açısından yeniden değerlendirmelidir.[1, 59]

Epidemiyoloji:

Prevelansı tam olarak bilinmemekle birlikte her 10000 kişiden 1-2'sinin etkilendiği düşünülmektedir. Ortalama başlangıç yaşı 10-21 olan idiyopatik hipersomninin kadınlarda daha fazla görüldüğü bildirilmiştir.[60]

Patofizyoloji:

İdiyopatik hipersomniye beyin uyanıklık sistemlerindeki homeostatik veya sirkadiyen düzensizliğinin veya fonksiyon bozukluğunun neden olabileceği düşünülmüştür. Bir çalışmada GABA sinyal yolunda fonksiyon bozukluğu rapor edilirken, yapılan başka bir çalışmada benzer bulgu gösterilememiştir. Sonuç olarak, idiyopatik hipersomni kesin etiyolojisi bilinmeyen heterojen bir hastalık olarak kabul edilmektedir.[59]

Tanı:

ICSD'e göre A-F kriterleri karşılanmalıdır:

A. Hastanın en az üç ay boyunca günlük olarak engellenmeyen uyku ihtiyacı veya gündüz uykuya dalma dönemleri vardır.
B. Katapleksi yoktur.
C. Polisomnografi ve ÇULT bulguları narkolepsi tip 1 veya 2 tanısıyla uyumlu değildir.
D. Aşağıdakilerden en az birinin varlığı:
1. ÇULT ortalama uyku latansını ≤ 8 dakika olarak gösterir.
2. 24 saatlik PSG'de (kronik uyku yoksunluğunun düzeltilmesinden sonra gerçekleştirilir) veya bilek aktigrafisi ile yapılan uyku günlüğünde (ortalama en az yedi günden fazla sınırlandırılmamış uyku ile birlikte) toplam 24 saatlik uyku süresi ≥ 660 dakikadır (tipik olarak 12-14 saat).
E- Yetersiz uyku sendromu ekarte edilir (gerekli görülürse, yatakta gece geçirilen zamanın yeterli düzeyde artırılmasından sonra uykululuğun düzelmemesi, tercihen en az bir haftalık bilek aktigrafisi ile teyit edilir).
F. Aşırı uyku hali ve/veya ÇULT bulguları başka bir uyku bozukluğu, başka bir tıbbi veya psikiyatrik bozukluk veya ilaç kullanımı ile daha iyi açıklanamaz.

Tedavi:

Modafinil ve armodafinil birinci basamak tedavi olarak kabul edilir. Metilfenidat ikinci basamak seçenektir. Diğer seçenekler başarısız olursa narkolepsi tedavisinde de kullanılan amfetaminler ve pitolisant gibi ilaçlar kullanılır. Planlı şekerlemeler uzun sürdüğünden ve dinlendirici olmadıklarından idiyopatik hipersomni tedavisinde etkili olmazlar[59]

Kleine-Levin Sendromu

Klinik özellikler:

Kleine-Levin sendromu genellikle ilk atağın enfeksiyon veya alkol alımı ile tetiklendiği genellikle davranışsal ve psikiyatrik bozuklukların, bilişsel anormalliklerin, hiperfaji veya hiperseksüalitenin eşlik ettiği aşırı uyku hali epizotları ile karakterizedir. Her bir epizot ortalama 10 gün (2,5-80 gün) sürerken epizotlar arası süre 1-12 ay olup hasta her atak döneminde günde ortalama 16-20 saat uyuyabilir. Hasta uyanık olduğu dönemde apatik, konfüze, konuşması yavaş ve anterograd amneziye sahip olabilir. Derealizasyon (çevrenin rüya gibi ve değişmiş algısı), halüsinasyonlar ve sanrılar gözlenir. Hasta ataklar arası dönemde tamamen normaldir.[1]

Epidemiyoloji:

Kleine-Levin sendromu nadir bir hastalıktır ve prevalansının milyonda 1-2 olduğu tahmin edilmektedir. Hastalık her yaşta görülebilmekle birlikte hastaların %81'inde ikinci on yılda başlar. Erkek/kadın oranı 2:1'dir.[1]

Patofizyoloji:

Etiyolojisi ve patofizyolojisi bilinmemektedir.

Hastaların yaklaşık %30'unda EEG normaldir, geri kalanında zemin aktivitesinde hafif derecede yavaşlama vardır ve uyanıklık sırasında 0,5-2 sn süreli bisenkron jeneralize, orta-yüksek amplitüdlü, 5-7 Hz frekanslı yavaş dalga paroksismleri gözlenir. Manyetik rezonans görüntülemelerde özellik saptanmamıştır. Buna karşılık epizotlar sırasındaki fonksiyonel beyin görüntüleme çalışmaları sıklıkla anormaldir ve talamus, hipotalamus, mezial tem-

poral lob ve frontal lobda hipometabolizma gözlenir. Prodromal ateşli bir hastalıkla, özellikle üst solunum yolu enfeksiyonu ile sık birliktelik olası bir immün aracılı etiyolojiyi düşündürür.[1]

Tanı:

Teşhis yukarıda tanımlanan klinik özelliklere sahip en az iki epizodun görülmesiyle klinik olarak konulur. Ayırıcı tanıda psikiyatrik hastalıkların (özellikle bipolar bozukluğun), ilaç veya madde kötüye kullanımının ekarte edilmesi önemlidir. Polisomnografi gerekli değildir ve ajite davranış nedeniyle genellikle uygulanması da zordur. Tanı kriterlerine göre A-E kriterleri karşılanmalıdır.[1]

A. Hasta her biri iki gün ile beş hafta süren ve en az iki kez tekrarlayan aşırı uykululuk ve artmış uyku süresi dönemi yaşamalıdır
B. Ataklar genellikle yılda bir defadan fazla olur ve en az 18 ayda bir tekrarlanır
C. En azından sendromun ilk yıllarında, epizodlar arasında, hastada normal veya normale yakın uyku-uyanıklık, biliş, davranış ve duygu durum izlenir
D. Hastanın atak sırasında aşağıdakilerden en az birini göstermesi gerekir:
1. Bilişsel işlev bozukluğu
2. Derealizasyon
3. Major apati
4. Disinhibe davranışlar (hiperseksüalite veya hiperfaji gibi)

E. Aşırı uyku hali ve buna bağlı semptomlar başka bir uyku bozukluğu, diğer tıbbi, nörolojik veya psikiyatrik bozukluk (özellikle bipolar bozukluk) veya uyuşturucu veya ilaç kullanımı ile daha iyi açıklanamaz.

Tedavi:

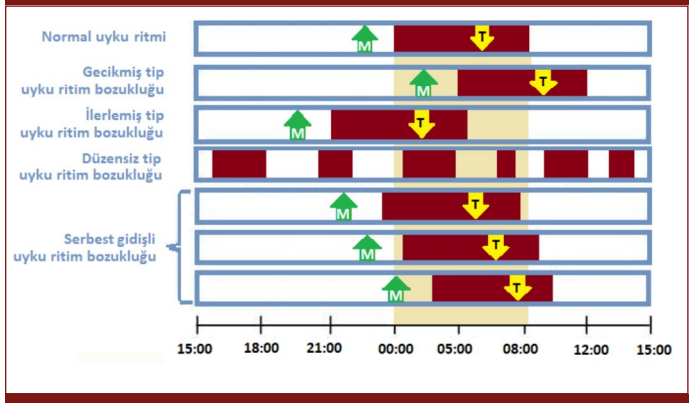
Kleine-Levin sendromunun tedavisinde etkinliği randomize kontrollü bir çalışmayla gösterilmiş ilaç yoktur ve çoğu ilaç uygulamaları vaka raporlarına dayanmaktadır. Uyarıcı etki gösteren ilaçların semptomatik dönemlerde atakların süresini azaltığı, ancak atak tekrarına etkilerinin olmadığı ve bazen ajitasyonu artırabildikleri bildirilmiştir. Lityumun atak sıklığını azalttığı ve karbamazepinin atak remisyonuna yardımcı olduğunu bildiren vaka raporları vardır.[61]

Sirkadiyen Ritim Uyku-Uyanıklık Bozuklukları

Sirkadiyen ritimler, tüm canlı organizmalarda var olan yaklaşık 24 saatlik biyolojik endojen ritimlerdir. İnsanlarda endojen sirkadiyen ritim genetik olarak belirlenir ve tipik olarak 24 saatten biraz daha uzun olduğundan hergün 24 saatlik zaman dilimine göre ışık, aktiviteler ve melatonin düzeyi etkisi altında yeniden ayarlanır.

Sirkadiyen ritim uyku-uyanıklık bozuklukları, endojen sirkadiyen ritmin zamanlaması ile 24 saatlik fiziksel, sosyal ve iş programları arasındaki uyumsuzluk sonucu ortaya çıkar. Bu bozuklukların tanısında en az 7 günlük (tercihen 14 günlük) uyku günlüğü ve aktigrafi kayıtları temel araçlardır. Sirkadiyen kronotipi değerlendirmek için çeşitli anketler (ör., Münih Kronotip anketi) kulanılabilir. Tükürük veya plazmada loş ışıkta melatonin başlangıcının tesbiti ve idrar 6-sülfatoksimelatonin düzeyi ve PSG ile eş zamanlı internal vücut ısısı ölçümü gibi fizyolojik ölçümler endojen sirkadiyen zamanlamayı belirlemede önemli tanısal bilgiler sağlayabilir.[1]

Şekil 2. Sirkadiyen ritim uyku-uyanıklık bozuklukları.



M:Melatonin; T: Kor vücut ısısı.

ICSD-3-TR'ye göre aşağıdaki alt gruplara ayrılmıştır (Şekil 2):

1. Gecikmiş uyku fazı bozukluğu
2. Erken (ilerlemiş) uyku fazı bozukluğu
3. Düzensiz uyku-uyanıklık bozukluğu
4. 24 saat olmayan uyku uyanıklık bozukluğu
5. "Jet Lag" bozukluğu
6. Vardiyalı çalışma bozukluğu
7. Diğer sirkadiyen ritim bozukluklar, tanımlanamayan

Gecikmiş Uyku Fazı Bozukluğu

Klinik özellikler:

Ergen ve gençlerde daha sık görülen bu bozukluk uyku-uyanıklık zamanlamasında genellikle iki saatten fazla bir gecikme ile karakterizedir. Kronik uykuya dalma ve sabah uyanma güçlüğü ile birlikte gündüz aşırı uyku hali gözlenir. İstenilen saatlerde yatıp kalkılırsa yaşa göre normal uyku kalitesi ve süresi elde edilebilir.

Epidemiyoloji:

Prevelansı tam olarak bilinmemekle birlikte uyku kliniklerine insomni yakınmasıyla başvuran hastaların %10'nunda bu bozukluk gözlenmektedir.

Patofizyoloji:

Endojen sirkadiyen ritim ile uyku ve uyanıklığı düzenleyen uykunun homeostatik süreci arasındaki anormal bir etkileşim patofizyolojide önemli bir rol oynayabilir. Çocuklarda ve yetişkinlerde, gece geç saatlerde uyanık kalmak ve sabah veya öğleden sonra geç uyanmak gibi gönüllü davranışlar, endojen sirkadiyen ritim ile uyku ve uyanıklığı düzenleyen uyku homeostatik süreci arasında anormal bir ilişkiye neden olarak ve sirkadiyen uyku fazında gecikmeye yol açabilir.

Tanı:

Hastadaki semptomlar en az üç aydır mevcut olmalıdır. En az 7 gün süreli (tercihen 14 günlük) uyku günlüğü, mümkünse aktigrafi monitorizasyonu ile birlikte, gerekmektedir. Böylelikler alışıla-

gelmiş uyku zamanındaki gecikme gösterilmelidir.

Tedavi:

Parlak ışığa maruz bırakılma ve melatonin tedavileri kombinasyon halinde kullanılır. Uyandıktan hemen sonra geniş spektrumlu veya kısa dalga boylu parlak ışığa maruz kalmanın sirkadiyen zamanlamada faz ilerlemesine neden olduğu gösterilmiştir.[62] Davranışsal düzenlemelerle birlikte istenen yatma saatinden bir saat önce melatonin uyku-uyanma zamanlamasını istenen daha erken bir zamana kaydırabilir.[63]

Erken (İlerlemiş) Uyku Fazı Bozukluğu

Klinik özellikler:

Erken (ilerlemiş) uyku fazı bozukluğu tipik olarak akşam 9'dan önce uykululuk ve uyuma, sabah 6'dan önce olmak üzere erken uyanma semptomları ile kendini gösteren uyku-uyanıklık zamanlamasında bir ilerleme ile karakterizedir.[1,64]

Epidemiyoloji:

Prevelansı tam olarak bilinmemekle birlikte yapılan bir çalışmada 40-64 yaşları arasında %1 olduğu belirtilmiştir. Ailesel vakalarda daha fazla olmak üzere erken yaşlarda da görülen bu bozukluk yaşlı erişkinlerde daha sık görülür.

Patofizyoloji:

Patofizyolojisi tam olarak aydınlatılmamış olmakla birlikte bazı mekanizmalar önerilmiş, ailesel vakalarda yapılan genetik analizlerde farklı heterogen genetik mutasyonlar gösterilmiştir.

Tanı:

Hastadaki semptomların en az üç aydır olması gerekir ve en az 7 gün süreli (tercihen 14 günlük) uyku günlüğü, mümkünse aktigrafi monitorizasyonu ile birlikte, alışılmış uyku periyodunun zamanlamasında istikrarlı bir ilerleme olduğunu göstermelidir.

Tedavi:

Bu hastalarda tedavide parlak ışık kullanılır. Hastanın akşam 7 ile 9 saatleri arasında iki saat boyunca parlak ışığa maruz bıraktırılması ve sabah saatlerinde melatonin verilmesi uyku fazında gecikmeyi sağlayabilir.

Düzensiz Uyku-Uyanıklık Bozukluğu

Klinik özellikler:

Düzensiz uyku-uyanıklık bozukluğu 24 saatlik periyod içinde konsolide tek bir uyku periyodu olmaksızın birden fazla düzensiz uyku ve uyanıklık dönemleri ile karekterizedir. Bu hastalar veya bakıcıları rastgele zamanlarda 1-3 saat kadar süren kısa uyku dönemlerinin olduğu, gündüz aşırı uykululuk ve gecede insomniden yakınır.[1,65]

Epidemiyoloji:

Alzheimer, Parkinson hastalığı, Huntington hastalığı gibi nörodejeneratif bozukluklar ile gelişimsel bozukluğu olan çocuklarda daha sık görülür.

Patofizyoloji:

Etyoloji muhtemelen multifaktöriyeldir (nörodejenerasyon ve nöronal gelişimde bozulma vb.). Kötü uyku hijyeni, ışık, aktivite ve sosyal programlar gibi harici uyarıcılara maruz kalma eksikliği gibi predispozan faktörler olabilir.

Tanı:

Hastanın yakınmaları en az üç aydır olmalıdır. Teşhiş en az 7 günlük (tercihen 14 günlük) hasta veya bakıcısı tarafından doldurulan uyku günlüğü ve mümkünse aktigrafi monitorizasyonu ile birlikte, düzensiz uyku-uyanıklık paterninin gösterilmesiyle konulur.

Tedavi:

Bu bozukluğun tedavisinde hipnotikler önerilmez. Uyku hijyeninin sağlanması, gün içinde şekerlemelerin sınırlandırılması, bireylerin sosyal ve fiziksel aktivitelere katılımlarının sağlanması ve gün içinde ışığa maruz kalmanın arttırılması gibi çevresel ve davranışsal düzenlemeler önerilir. Çocuklarda yatmadan önce (2-10 mg) melatonin uygulamasının faydalı olduğu ileri sürülmüş, ancak demansı olan hastalarda bu net olarak gösterilememiştir.

Yirmidört Saat Olmayan Uyku Uyanıklık Bozukluğu

Klinik özellikler:

İnsan endojen sirkadiyen ritmi tipik olarak 24 saatten uzun olduğundan uyku-uyanıklık ritmi hergün 24 saatlik ışık-karanlık siklusuna göre yeniden ayarlanır. Yirmidört saat olmayan uyku uyanıklık bozukluğunda ise 24 saatlik ışık-karanlık siklusu ile uyku-uyanıklık endojen sirkadiyen ritimleri arasında uyum kaybolur ve uyku-uyanıklık zamanları her gün ileriye doğru kaymaya devam eder. Bunun sonucu olarak çevresel siklusla kendi endojen ritimlerinin eşleştiği asemptomatik dönemlerin yanı sıra bu uyumun olmadığı insomni ve/veya hipersomni yakınmasının eşlik ettiği dönemler görülür.[1,65]

Epidemiyoloji:

Yirmidört saat olmayan uyku uyanıklık bozukluğu ışık algısı olmayan kör kişilerde daha yaygındır. Kör bireylerin %50-80'i uyku bozukluklarından şikâyet eder.

Tanı:

Semptomlar en az üç aydır olmalı ve en az 14 gün (kör bireylerde tercihen daha uzun süreler) boyunca tutulan uyku günlüğü ve mümkünse aktigrafi monitorizasyonu ile birlikte, tipik olarak her gün 24 saatten daha uzun bir süreye uzayan uyku-uyanıklık paternini göstermelidir.

Tedavi:

Bu hastalığın tedavisinde istenen yatma saatinden bir saat önce alınan melatonin veya agonistlerinin kismen etkili olduğu bildirilmiştir.

''Jet Lag'' Bozukluğu

Klinik özellikler:

Uzun zaman dilimleri arası yapılan yolculuklarda gözlenen jet lag bozukluğunda hastalar uyuma güçlüğü, gündüz uykululuk, halsizlik, gastrointestinal rahatsızlık ve duygu-durum bozukluğu gibi semptomlardan yakınırlar. Doğuya doğru yolculuklar genellikle batıya doğru yolculuklardan uyku ritmi döngüsü uyumunun sağlanması açısından daha zordur.[1,66]

Epidemiyoloji:

Prevelansı hakkında yeterli çalışma yoktur. Sınırlı veriler yaşlı bireylerin genç bireylere kıyasla daha az jet lag semptomları yaşayabileceğini göstermekle birlikte her yaş ve cinsiyette görülebilir.

Tanı:

Tanıda klinik öykü esastır ve belirtilen semptomlar başka bir hastalıkla açıklanamaz.

Patofizyoloji:

Jet lag bozukluğu endojen sirkadiyen saat tarafından oluşturulan uyku ve uyanma döngüsünün zamanlaması meridyenler arasında uzun hızlı seyahat nedeniyle yeni zaman diliminin gerektirdiği uyku ve uyanma düzenine geçici bir uyumsuzluktan kaynaklanır.

Tedavi:

Genellikle geçici olmasına rağmen, bazen bir haftadan uzun süren semptomlar gözlenebilir. Kısa süreli yolculuklarda istenen uyku zamanında kısa etkili hipnotikler veya melotonin kullanılabilir. Doğuya doğru seyahatlerde akşam melatonin alınması, öğleden sonra parlak ışığa maruz kalma önerilirken, batıya seyahatlerde sabah geç ve öğleden sonra parlak ışığa maruz kalma uyumu sağlamada etkili olabilir.

Parasomniler

Parasomniler uyku başlangıcında, uyku sırasında veya uykudan uyanma sırasında bilinç dışı fiziksel olaylar veya deneyimler (karmaşık hareketler, davranışlar, duygular, algılar, rüyalar ve otonom sinir sistemi aktivitesi vb.) şeklinde ortaya çıkarak uykunun bozulmasına ve hastanın veya yatak partnerinin yaralanması gibi istenmeyen durumlara neden olabilen bozukluklar olarak tanımlanır. Parasomniler hızlı olmayan göz hareketi uykusu (non-rapid eye movement sleep-NREM) ensasında, hızlı göz hareketi uykusu (rapid eye movement sleep-REM) ensasında, ya da uykuya geçiş veya uyku geçişleri sırasında ortaya çıkabilir.[1]

NREM İlişkili Parasomniler

A. Konfüzyonel uyanmalar
B. Uykuda yürüme
C. Uyku terörü
D. Uykuyla İlişkili Yeme Bozukluğu

REM İlişkilli Parasomniler

A. REM uykusu davranış bozukluğu
B. Rekürren izole uyku paralizisi
C. Kâbus bozukluğu

Diğer Parasomniler

A. Patlayan Baş Sendromu
B. Uyku ile İlişkili Halüsinasyonlar
C. Uykuyla İlgili Ürolojik Disfonksiyon
D. Medikal hastalığa bağlı parasomni
E. Madde veya ilaç kullanımına bağlı parasomni
F. Parasomni, tanımlanamayan

İzole semptomlar, Normal varyantlar

- Uykuda konuşma

NREM İlişkili Parasomniler

Klinik özellikler:

NREM parasomnileri genellikle gecenin ilk üçte birinde NREM uykusu sırasında (çoğunlukla NREM3 ve seyrek olarakta NREM2 uyku evresinde) tam olmayan uyarılmadan kaynaklanır.[1,67]

NREM parasomnilerinin ortak özellikleri;

- Epizodlar sırasında yönlendirmelere yetersiz veya uygun olmayan yanıtlar verirler.
- Kognisyon yoktur veya sınırlıdır veya rüya halinde olurlar.
- Olaya kısmı veya tam olarak amnestiklerdir.

Epidemiyoloji:

NREM parasomnileri çocuklarda ve adolesanlarda daha sık görülmekle birlikte erişkinlikte de ortaya çıkabilirler. Yaşam boyu yaygınlığının %30 olduğu tahmin edilmektedir. Görülme sıklığı birinci derece akrabasında NREM parasomnisi olanlarda daha fazla olurken, uyurgezerlikte bu oran 10 kat daha fazladır.[68]

Patofizyoloji:

Uyku bölünmesine sebep olan herhangi bir faktör (örneğin ağrı, huzursuz bacak sendromu, obstrüktif uyku apnesi veya yüksek sesler gibi dış uyaranlar) bozulmuş bilinçle birlikte kısmi kortikal uyarılmaya neden olarak NREM parasomnilerin ortaya çıkmasına yardım eder. NREM parasomnili bireylerin çoğunda altta yatan herhangi bir patoloji saptanmaz. Bununla birlikte mevcut veriler genetik yatkınlığın çok önemli olduğunu düşündürmektedir.

NREM parasomnilerinin patofizyolojisinde santral patern jeneratörlerinin temel bir rol oynadığı düşünülmektedir. Beyinsapında dağınık olarak yerleşen nöron gruplarından oluşan bu sistem, esas olarak primitif yaşam fonksiyonlarından sorumludur; örneğin, beslenme, hareket veya üreme gibi. Uyku esnasında hakim nörotransmiter olan GABAerjik etki altında monoaminerjik aktivasyonda azalma görülür. Ancak genetik yatkınlık temelinde, GABAerjik uyarımın artması ve/veya monoaminerjik aktivitenin belirgin olarak azalması durumunda, kognitif alanlarda uyku ak-

tivitesinin devam etmesine karşın motor alanlarda uyanıklık aktivitesi görülür ve bu da NREM parasomni ataklarını tetikler. Erken yaşlarda beyinsapı yapılarındaki miyelinizasyonun tam oluşmaması, santral patern jeneratörlerinin daha kolay aktive hale geçmesini ve atakların özellikle çocukluk döneminde ortaya çıkmasını açıklar.

A. Konfüzyonel uyanmalar:

Tipik bir epizotta hasta NREM uykusundan uyandığında şaşkın, ürkmüş bir şekilde bakarak, dezoryante bir şekilde oturup mırıldanırken ambulasyonun olmadığı otonomik hiperaktivitenin eşlik ettiği karmaşık bir motor aktivitede bulunur. Bu ataklar genelde birkaç dakika sürer ve dış uyaranlara azalmış veya uygunsuz tepkiler gözlenir. Pediatrik popülasyonda prevalansın %17 ve erişkinlerde ise prevalansın %3-4 olduğu bildirilmektedir.

B. Uykuda yürüme:

Epizotlar sırasında evin veya odanın içinde amaçsız gezinmeden, dışarı çıkıp araba kullanmaya veya uygun olmayan hava koşullarında uygunsuz bir halde evi terketmeye kadar değişen ve kötü sonuçlara neden olabilecek bir dizi karmaşık, uzun süreli, uygunsuz davranışlar görülebilir. Ataklarda uyurgezerler gözleri açık ve konfü olup tipik olarak yeniden yönlendirme girişimlerine yanıt vermezler. Ataklar saniyelerden 30 dakikaya kadar sürebilir ve yataklarına dönerek bittiği gibi uygunsuz yerlerde de bitebilir.

Uyurgezerliğin 10 yaşında tepe yaptığı 2,5-13 yaş arasında %29,1 oranında görüldüğü, ebeveynlerin birinde uyurgezerlik olanlarda prevelansın %47,4'e, her iki ebeveyn de uyurgezerlik varsa prevelansın %61,5'a kadar artığı ve yaşla birlikte görülme sıklığının gittikçe azalarak erişkinlerde %1-4 oranına gerilediği bildirilmiştir.

C. Uyku terörü:

Atak sırasında kişi yatakta oturur pozisyona gelerek korku içinde bağırır ve/veya ağlar bu sırada terleme taşikardi, takipne ve midriyazis gibi otonomik bulgular eşlik eder. Yetişkinlerin bazen yataktan fırlayıp koştuğu da görülebilir. Çoğu atak kısa sürelidir, fakat bazı çocuklarda 30-40 dakika kadar sürebilir. Kişi genellikle dışarıdan gelen uyaranlara tepkisizdir, fakat engellemeye veya kısıtlamaya yönelik girişimlerde bulunulursa, şiddet içeren davranışlar gösterebilir.

Çocuklarda uyku terörü prevalansının farklı çalışmalarda %14,7 ile %56 gibi geniş bir aralıkta olduğu bildirilirken, 15-64 yaşındakilerde %2,3-%2,6 arasında görüldüğü ve 65 yaşından büyüklerde ise prevelansın %1'e düştüğü bildirilmiştir.

D. Uykuyla İlişkili Yeme Bozukluğu:

Uykuda bir uyanma reaksiyonu sonrası ortaya çıkan yemek yapma ve benzeri kompleks davranışların da görülebildiği, kismi veya tam bilinçsizlik haliyle toksik ve zararlı olabilecek şeylerin tüketilmesi de dâhil tekrarlayan istem dışı yeme ataklarıyla karakterizedir. Bu ataklar sırasında bazen yaralanmalar bile görülürken, genellikle olay hatırlanmaz, fakat tanı için bu olaya amnestik olmak şart değildir. Bu ataklar kilo alımı, diş çürükleri gibi sağlık problemlerine de neden olur.

Değişik gruplar arasında yapılan anket çalışmalarına göre hastalığın ortalama başlangıç yaşı 22-39 olduğu, görülme sıklığının %4,6-16,7 olduğu, bu hastaların %63-80 gibi çoğunluğunun kadınlardan oluştuğu bildirilmiştir.

Uykuyla ilişkili yeme bozukluğu idiyopatik olabileceği gibi en sık uyurgezerlik olmak üzere başka bir uyku bozukluğu veya sedatif-hipnotik ilaç kullanımı ile ilişkili olabilir.

Uykuyla ilişkili yeme bozuklukları gece yemenin görülebildiği başta gece yeme sendromu, bulimia nevroza ve anoreksiya nervoza, aşırı yeme bozukluğu ve Kleine-Levin sendromu gibi bozukluklardan ayırt edilmelidir. Gece yeme sendromu yatmadan önce veya uykudan uyandıktan sonra uykuyla ilgili yeme bozukluğunun aksine farkındalığın tam olduğu aşırı yeme ile karakterizedir.

Uyku ile ilişkili yeme bozukluğu tedavisinde dopamin agonistleri ve topiramat kullanılmaktadır.

NREM Parasomnilerinin Adli Boyutu:

Özellikle uyku terörü ve uyurgezerlikte çok sayıda adli vaka bildirimi vardır. Şiddet içeren davranışlar taktil uyarı veya uyandırmaya çalışmakla ortaya çıkmaktadır. Bu olaya amnezinin olması, tetikleyici faktörlerin varlığı, olay sırasında bir tanık tarafından uygunsuz otomatik davranışların gözlenmesi, postiktal konfüzyonun olması, kastı gösteren davranışların olmaması, yaşanan olayın karakterle uygun olmaması olayın parasomni esnasında oluştuğunu düşündürebilir. 100 uyku ile ilgili yaralanma ve suç vakasında; NREM parasomnileri %54; RDB %34; Dissosiyatif boz, nöbet %12 oranın da görüldüğü bildirilmiştir.[69]

Tanı:

NREM parasomnilerinde tanı kapsamlı bir klinik öykü ile konur. REM parasomnisi tanısında uykuyla ilişkili epilepsi, uykuyla ilişkili dissosiyatif bozukluk veya eşlik eden uyku apnesi şüphesi varlığında ayırıcı tanı amaçlı EEG kayıt elektrot sayılarının artırıldığı PSG gerekebilir.

Tedavi:

NREM parasomni bozukluğunda öncelikle hastanın veya yatak partnerinin yaralanmasını engelleyecek önlemler alınmalıdır. Hastaya uyku yoksunluğu, uyku ve beslenme saatlerinde kaymalar, aşırı yorgunluk, uyku fragmantasyonuna neden olabilen ilaç ve maddeler gibi tetikleyici faktörlerden kaçınılması anlatılmalıdır. Uyku hiyjeni sağlanır. Parasomni başka bir duruma bağlı gelişiyor ise, tespit edilen hastalığın tedavisi çoğu zaman parasomninin de tedavisini sağlar. Davranışçı tedaviler olarak psikoterapi, relaksasyon tedavileri, stresle başa çıkma yöntemleri uygulanabilir. NREM parasomnilerinde gerekirse düşük kanıt düzeyinde olmasına rağmen klonazepam kullanılabilir. Uyku terörü ve uyurgezerlik için bir vaka raporunda imipramin önerilirken, bazı vaka raporlarında trazodon ve paroksetinin bu bozuklukların tedavisinde etkili olduğu bildirilmiştir.

REM İlişkilli Parasomniler

A. REM Uykusu Davranış Bozukluğu

Klinik özellikler:

REM uykusu davranış bozukluğu (RDB) genellikle uykunun başlangıcından iki saat sonra ağırlıklı olarak gecenin ikinci bölümünde REM uykusu sırasında görülen rüyanın canlandırılmasıyla ilişkili, yaralanmalara ve uykunun bozulmasına neden olabilecek anormal davranışlarla karakterizedir.[1,70] RDB'de REM uykusu sırasında kas tonusu kaybının anormal olarak ortadan kalkmasıyla kişi genellikle tanımadığı insanlar veya hayvanlar tarafından saldırıya uğradığı veya kovalandığı şiddetli rüyaları canlandırır ve bu sırada kendine veya çevresine zarar verebilir. Epizot sırasında konuşma, gülme, şarkı söyleme, küfürler, ağlama, yumruklama, tekmeleme, oturma ve yataktan atlama görülmekle birlikte nadir olarak, yeme, içme, idrar yapma ve dışkılama taklitleri görülebilir. Bu esnada hastanın gözler kapalı ve disoryante haldedir. Tipik olarak atak sonunda kişi hızla uyanır ve uyku sırasında gözlemlenen davranışlarına karşılık gelen rüyasını hatırlar ve anlatabilir.

Epidemiyoloji:

PSG ile doğrulaması olmadan yapılan epidemiyolojik çalışmalara dayanarak RDB prevelansının toplumda %3-10 arasında değişen oranlarda olduğu tahmin edilmektedir. Ortalama başlangıç yaşı 61 olup cinsiyet farkı bulunmamıştır. Başlangıç yaşı beşinci ve altıncı dekatlar arasında olmakla birlikte anksiyete ve depresyonu olan hastalarda kısmen antidepresanlara ikincil olarak ve narkolepsi tip 1 ve otoimmün bozuklukları olanlarda daha genç yaşlarda görülebilir.

Patofizyoloji:

RDB'nin striatumdaki dopamin taşıyıcı aktivitesindeki eksiklikler ile glutaminerjik yollardaki bozulmaların bu hastalığa neden olabileceği ileri sürülmüştür.

Alfa-sinükleopatilerin gelecekteki gelişiminin güçlü bir tahmincisi olan RDB'de uzunlamasına takipte hastaların %80-90'ında 14 yıldan sonra Lewy cisimcikli demans (DLB), multisistem atrofi (MSA) veya Parkinson hastalığı geliştiği gözlenmiştir.

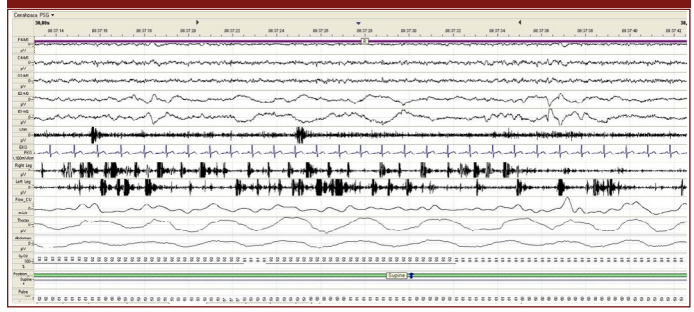
Tanı:

Tanı için uykuyla ilişkili potansiyel olarak zararlı veya yıkıcı davranışların olduğu klinik öykü, PSG ile REM uykusu sırasında aşırı miktarda fazik veya tonik EMG aktivitesinin izlenmesi (atonisiz REM) ve bu sırada görülen davranışlar esnasında EEG'de epileptiform aktivitenin olmadığının gösterilmesi gereklidir (Şekil 3).

Tedavi:

Hastanın veya yatak partnerinin yaralanmasını engelleyecek önlemler alınmalıdır. İkincil nedenler tesbit edilip tedavi edilmelidir. RDB'yi artıracak ve/veya tetikleyecek ilaçlardan örneğin serotonin, noradrenalin geri alım ihbitörlerinden (SSRI ve SNRI), trisiklik antidepresanlardan (TCA), lipofilik β-blokerlerden uzak durulmalıdır.

Şekil 3. Bir RDB hastasında atonisiz REM uykusu.



RDB'nin farmakolojik tedavisinde klonazepam 0,25-20 mg veya melatonin 3-12 mg dozlarında kullanılabilir. Bazı vaka raporlarında dopamin agonistlerinin (pramipeksol ve rotigotin), kolinesteraz inhibitörlerinin (donepezil ve rivastigmin), nöbet önleyici ilaçların (karbamazepin, benzodiazepinler), antipsikotiklerin (klozapin ve ketiapin) levodopa, sodyum oksibat ve ramelteonun uygun hastalarda kullanılabileceği ileri sürülmüştür.

B. Rekürren izole uyku paralizisi

Narkolepsi olmaksızın uyku başlangıcında (hipnogojik) veya uykudan uyanırken (hipnopompik) kısa süreli olarak (saniyelerden birkaç dakikaya kadar) bilinç tam açık solunum konurken, istemli hareketler yapamama ve/veya konuşamama ile karakterizedir. Atak tam olarak sonradan hatırlanır. Genellikle kendiliğinden düzelir, ancak dokunulma veya konuşulma gibi duyusal uyarılarla veya hastanın hareket etmek için yoğun çaba sarf etmesiyle atak sonlanabilir. Narkolepside olduğu gibi sık görülürse tedavide trisiklik antidepresanlar, özellikle serotonerjik aktiviteye sahip olan klomipramin kullanılabilir.

C. Kâbus bozukluğu

Korkunç rüyalar veya kâbuslar REM uykusu dönemlerinde ortaya çıkar ve çocukluktan erişkinliğe her dönemde görülebilir. REM uykusunu baskılayan alkol veya diğer sedatif-hipnotik ilaçların kesilmesi nedeniyle artan REM uykusu (REM rebound) dönemlerinde özellikle belirgindirler. Ataklar sırasında otonomik aktivite artışı azdır veya yoktur.

Diğer Parasomniler

Patlayan Baş Sendromu;

Patlayan baş sendromu hasta uykuya dalarken veya gece uyanırken meydana gelen ani yüksek sesli bir gürültü veya kafada şiddetli bir patlama gibi bir his ile karakterizedir.[1] Genellikle korku eşlik eder ve birçok hasta felç geçirdiğini düşünür. Az sayıda hastada olaya ışık parlaması veya miyoklonik sıçrama eşlik edebilir. Hipnik jerkin sensoriyel varyantı olduğu düşünülür.

Uyku ile İlişkili Ürolojik Disfonksiyon:

Uyku enürezi, Noktüri ve Gece İdrar Sıkışma İnkontinansı alt gruplarından oluşur. Uyku enürezisinde, beş yaşından büyük bir çocukta, en az üç aydır süregiden ve ayda en az bir kez tekrarlayan uykuda istemsiz işeme olmalıdır. Hastanın altı aydan daha uzun süre

ile tedavisiz kuru kalmaması primer enürezis olarak nitelendirilir, genetik yatkınlık belirgindir. Sekonder uyku enürezisinde ise hasta en az altı süreyle her gece kuru kaldığı bir dönem yaşamıştır ve tetikleyici faktörler araştırılmalıdır.

Uyku ile İlişkili Hareket Bozuklukları

ICSD-3-TR'ye göre şu şekilde alt gruplara ayrılmıştır:

1. Huzursuz Bacaklar Sendromu
2. Periyodik Ekstremite Hareket Bozukluğu
3. Noktürnal Kas Krampları
4. Uyku ile İlişkili Diş Gıcırdatma
5. Uyku ile İlişkili Ritmik Hareket Bozukluğu
6. Yeni Doğan Selim Uyku Miyoklonusu
7. Uyku Başlangıcında Propriospinal Miyoklonus

İzole Semptomlar ve Normal Varyantlar

Aşırı fragmanter miyoklonus

Hipnogojik ayak tremoru / Alternan bacak kası aktivitesi

Uyku sıçraması ("hipnik jerk")

Huzursuz Bacaklar Sendromu (HBS)

Klinik özellikler:

Willis-Ekbom hastalığı olarak da bilinen HBS uzuvları hareket ettirmek için güçlü ve neredeyse karşı konulamaz bir dürtüyle kendini gösteren bir sensorimotor bozukluktur.[1,71] Bu hareket etme dürtüsüne her zaman olmasa da uzuvların derinliklerinde hissedilen diğer rahatsız edici duyumlar veya tarif edilmesi zor veya imkânsız bir his eşlik eder. Bacaklar en belirgin şekilde etkilense de, HBS'li bireylerin %21-57'si üst ekstremitelerde benzer hislerden yakınır.

HBS aşağıda sıralanan tanı kriterine dayanan klinik bir tanıdır.

Genellikle bacaklarda rahatsız edici ve hoş olmayan hislerin eşlik ettiği bacakları hareket ettirme dürtüsü;

1. Dinlenme veya uzanma veya oturma gibi hareketsizlik dönemlerinde başlar veya kötüleşir;
2. Yürüme veya esneme gibi hareketlerle en azından aktivite devam ettiği sürece kısmen veya tamamen rahatlar;
3. Gündüzden ziyade yalnızca veya ağırlıklı olarak akşam veya gece meydana gelir.
4. Semptomlar başka bir tıbbi veya davranışsal duruma bağlı değildir.
5. HBS semptomları endişeye, uyku bozukluğuna veya zihinsel, fiziksel, sosyal, mesleki, eğitimsel, davranışsal veya diğer önemli işlevsellik alanlarında bozulmaya neden olur.

Hastalar yakınmalarını titrer gibi his, çekilme hissi, diş ağrısı benzeri, solucan hareketleri, hıçkırık, elektrik akımı, zonklama, sıkılaşma hissi, kemiklerin kaşınması, huzursuzluk, bacakların delirmesi, şok-benzeri his, iğnelenme, iliklerin çekilmesi, sızlama, yanma gibi tanımlayabilirler

Bazı hastalardaki tanı belirsizliği durumlarında dopaminerjik tedaviye yanıt, birinci derece akrabalarda HBS öyküsü ve uykuda periyodik ekstremite hareketlerinin varlığı gibi bazı özellikler bu tanıyı destekleyebilir.

Epidemiyoloji:

Ülkemizde yapılan TAPES çalışmasında erişkinler arasında prevelansının %5,6 olduğu bildirilirken6, Avrupa ve Kuzey Amerika'da HBS prevelansının %5-10 arasında olduğu bununla birlikte Asya ülkelerinde prevelansın daha düşük olduğu bildirilmiştir. Kadınlarda görülme sıklığı erkeklere göre yaklaşık iki kat daha fazladır. Çocukluk dönemlerinde de başlamakla birlikte prevalansı 60-70 yaşına kadar yaşla birlikte artmaktadır.

Patofizyoloji:

HBS'nin patofizyolojisi tam olarak anlaşılamamış olsa da, önemli oranda genetik katkı söz konusu olup HBS'li hastaların %40-50'sinde aile öyküsü pozitiftir. Hastalık modelleri, BOS analizi, beyin görüntüleme ve postmortem çalışmalar, genetik faktörlerin yanı sıra beyin demir eksikliği ve SSS'de dopamin düzenleyici sistem bozukluğunun HBS patofizyolojisinde rol oynadığını göstermektedir. Yapılan görüntüleme ve ultrason çalışmalarında substantia nigrada demirin azaldığı izlenmiş ve periferik demir eksikliği olsun yada olmasın HBS'li hastalarda intravenöz demir tedavisinin yararı gösterilmiştir.

Huzursuz bacak sendromunun şiddetini artıran hipoksinin patofizyolojide rolü olabileceği düşünülmüş, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve obstrüktif uyku apnesi gibi periferik oksijen konsantrasyonunda azalmaya neden olan hastalıkları olan kişilerde huzursuz bacak sendromunun prevalansının daha yüksek olduğu gösterilmiştir.

Predispozan ve Presipitan Faktörler:

- Anemi (Sekonder HBS olarak da tanımlanır): Serum ferritinin 75 µg/L'nin üzerinde tutulması HBS semptomlarını azalttığı gösterilmiştir.
- Gebelik (Sekonder HBS olarak da tanımlanır): Hamilelik sırasında HBS prevalansı genel popülasyona göre 2-3 kat daha fazladır. Semptomların tamamı olmasa da çoğu doğumdan bir ay sonra düzelir.
- PNP
- Üremi: KBY'li hastalarda HBS prevalansı genel popülasyona göre 2-5 kat daha fazladır.
- Diabetes Mellitus
- Parkinson Hastalığı
- Romatoid Atrit
- B12, Mg ve folik asit yetmezliği
- Radikülopati, Kronik myelopati, Poliomyelit
- Bazı ilaçlar: Sedatif etkili antihistaminikler, lityum, bazı dopamin reseptör antagonistleri, statinler ve dopaminerjik aktivite artırıcı etkisi olan bupropion dışında çoğu antidepresan HBS semptomlarında artışa neden olur.

Tanı:

HBS klinik bir tanıdır. Hastanın ilaçları, tıbbi komorbiditeleri ve feritin düzeyi, B12, folik asit, Mg düzeyinin dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi gereklidir. Periferik nöropati veya radikülopatiden şüpheleniliyorsa, EMG/sinir iletim çalışmaları, nörogörüntüleme ve nöropatinin yaygın nedenleri için tarama yapılması önerilir.

Uykuda solunum bozukluğu veya epilepsi gibi üst üste binen bir bozukluk şüphesi olmadıkça veya tanı şüpheli kalmadıkça PSG gerekli değildir. Tanı kriterleri şu şekildedir:[1]

A. Genellikle rahatsızlık ve hoş olmayan his ile birlikte ya da bu hisse bağlı bacakları hareket ettirme dürtüsü vardır
1. Uzanma veya oturma gibi istirahat veya hareketsizlik dönemlerinde ortaya çıkar ya da şiddetlenir
2. Yürüme ya da germe gibi hareket ile, en azından hareket süresince, kısmen ya da tamamen rahatlar
3. Sadece ya da gündüz saatlerine kıyasla daha belirgin şekilde akşam saatlerinde ortaya çıkar
B. Yukarıda belirtilen özellikler başka bir tıbbi veya davranışsal durum ile daha iyi açıklanabilir olmamalıdır (ör., bacak krampları, pozisyonel rahatsızlık, miyalji, venöz staz, bacak ödemi, artrit, alışkanlığa bağlı ayak sallama)
C. HBS şikayetleri endişe verici olmalı, stres ve uyku bozukluğuna yol açmalı, ya da mental, fiziksel, sosyal, iş, okul, davranışsal ve diğer fonksiyonel alanlarda etkilenmeye yol açmalıdır.

Tedavi:

HBS'li hastada ilk olarak potansiyel tetikleyiciler tesbit edilip kesilmeli ve uyku hijyeni sağlanmalıdır. Demir eksikliği olan veya serum ferritin düzeyi ≤ 75 ng/mL olan tüm HBS hastalarına C vitamini ile birlikte verilmek üzere oral demir replasman tedavisi önerilir. Demir eksikliği veya serum ferritini 100 µg/L'den az olan HBS'li erişkin hastalarda intravenöz ferrik karboksimaltozda uygulanabilir. Ergot olmayan dopamin agonistleri serum ferritin düzeyi istenilen seviye çıkarıldığı halde yakınmaları devam eden hastalar için birinci basamak tedavi seçenekleridir.

Dopaminerjik ilaçlar:

- Pramipexole: 0,25-0,75 mg
- Ropinirol: 0,25-4 mg
- Rotigotin patch: 0,5-6 mg
- Karbidopa/L-Dopa: 25/100- 50/200 mg

Alfa-2-delta ligandları:

- Gabapentin: 300-1200mg
- Pregabalin: 50-450 mg

Opiyatlar:

- Hidrokodon: 5-10 mg
- Methadon: 2-15 mg

Benzodiazepinler:

- Klonazepam: 0,5-2 mg
- Temazepam: 15-30 mg

Diğer:

- Dipridamol, Klonidin, Amantadin

Ogmentasyon:

En az 6 aydır tedavi gören bir hasta semptomların kötüleşmesinden şikâyet ettiğinde veya ilaç dozunda artış talep ettiğinde ogmentasyon olasılığı düşünülmelidir. Başarılı bir dopaminerjik tedavi periyodundan sonra günün erken saatlerinde semptomların veya belirtilerin yoğunlaşması şeklinde kendini gösterir. Hatta dopaminerjik tedavi sırasında gündüz semptomlarının ortaya çıkmasının ogmentasyonun ilk semptomları olabileceği öne sürülmüştür. Ogmentasyon gelişen hastada dopaminerjik ilaçların geri çekilmesi önerilir. Eş zamanlı bir şekilde dopaminerjik ilaç dozları yavaş yavaş azaltırken tedaviye α2δ ligandları (gabapentin, gabapentin enakarbil, pregabalin) veya opiyatlar eklenir.

Periyodik Ekstremite Hareket Bozukluğu (PEHB)

Klinik özellikler:

PEHB başka bir birincil uyku bozukluğu veya başka bir etiyoloji tarafından açıklanamayan, uyku sırasında meydana gelen, periyodik tekrarlayan, oldukça stereotipik, ekstremite hareketleriyle karakterizedir.[1, 71] Bu hareketler uyanıklık reaksiyonları ve uyku fragmentasyonlarına neden olarak uyku kalitesinde bozulmaya ve gün içi yorgunluğa neden olur. PEHB en sık alt ekstremitelerde görülür. Genellikle ayak başparmağının ekstansiyonunu, ayak bileği, diz ve bazen de kalçanın kısmi fleksiyonu gözlenir.

Epidemiyoloji:

PEHB'nin prevalansı tam olarak bilinmemektedir. Kırk yaşın altında az görülürken yaşla birlikte prevelansı artarak %4,5-7,6 arasında olduğu bildirilmiştir.

Uykuda periyodik ekstremite hareketlerinin (UPEH) uyku bozukluklarıyla birlikteliği oldukça fazladır. HBS olanların %88'inde, narkolepside %65 oranında, RDB'de %70 oranında (UPEH indeksi >10/saat) ve USB'de %24-48 oranlarında (UPEH indeksi >5/saat) görülmektedir.

MSA, dopa yanıtlı distoni, uyku ilişkili yeme bozukluğu, omurilik yaralanması, KBY, KKY, Parkinson hastalığı, orak hücre hastalığı, travma sonrası stres bozukluğu, Williams sendromu ve multipl skleroz, Asperger sendromu PEHB'nin sık olarak bildirildiği hastalıklardır.

Patofizyoloji:

PEHB patofizyolojisi bilinmemektedir. Yaygın bir hipotez PEHB'de dopaminerjik işlev bozukluğu olduğunu ileri sürerken, bazı çalışmalarda genetik faktörlerin ve demirinde HBS'de olduğu gibi patofizyolojide etkili olduğu ileri sürülmüştür.

Tanı:

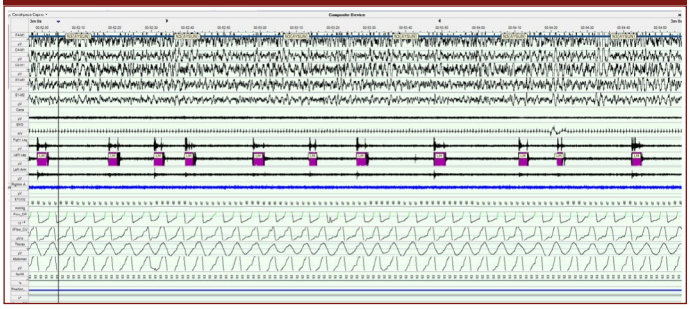
PEHB teşhisi için PSG gerekir ve aşağıdaki dört kriter karşılanmalıdır.

1. Polisomnografide AASM tarafından tariflenen özellikteki uykuda periyodik ekstremite hareketleri gösterilmelidir
2. Yetişkinler için UPEH indeksi >15/saat ve çocuklar için >5/saat olmalıdır
3. UPEH, klinik olarak belirgin uyku bozukluğuna veya zihinsel, fiziksel, sosyal, mesleki, eğitimsel, davranışsal veya diğer önemli işlevsellik alanlarında bozulmaya neden olur
4. UPEH ve ilişkili semptomlar, diğer bir uyku bozukluğu, tıbbi veya nörolojik bozukluk veya zihinsel bozukluk ile açıklanamaz.

Erişkinlerde UPEH'in sık olduğu ancak PEHB'nin nadir olduğu hastalığın tanısını koyulurken göz önünde bulundurulmalıdır. Polisomnografide AASM tarafından tariflenen özellikler şu şekildedir:

- Hareketin başlangıç noktası EMG amplitüdünün en az 8 μV arttığı yerdir
- Bitiş noktası EMG amplitüdünün 2 μV altına düştüğü yerdir
- Hareketler en az 0.5 saniye, en fazla 10 saniye sürelidir
- Ardışık en az 4 hareket (veya daha fazla) olmalıdır
- İki hareket arasındaki süre en az 5 saniye, en fazla 90 saniye olmalıdır (Şekil 4).

Şekil 4. PSG kaydında uyku esnasında periyodik ekstremite hareketleri.



Tedavi:

PEHB'de periyodik hareketler önemli derecede uyku bozukluğuna, gündüz semptomları ve yorgunluğa neden olduğunda HBS tedavisi için önerilen ergot olmayan dopamin agonistleri, levodopa, benzodiazepinler ve opioidler kullanılabilir.

Noktürnal Kas Krampları

Klinik özellikler:

Noktürnal kas krampları uyku veya uyanıklık sırasında yatakta iken, kasların veya kas gruplarının ani ve yoğun istemsiz kasılmalarının neden olduğu ağrılı duyumlardır.[1] Bu ağrılı hisler genellikle baldırda veya ayağın küçük kaslarında olur. Kas kasılmaları ani başlayıp birkaç saniyeden birkaç dakikaya kadar sürer ve sonra kendiliğinden geçer. Kramp epizodundan sonra devam eden rahatsızlık genellikle uykuya dönüşü geciktirir.

Epidemiyoloji:

Yaşla birlikte olayların hem prevalansı hem de sıklığı artar. Uykuyla ilgili bacak kramplarının çocuklar ve ergenler arasında %7, 60 yaşından büyük yetişkinlerde %33 ve 80 yaşından büyük yetişkinlerde %50 oranında görüldüğü bildirilmiştir.

Patofizyoloji:

Noktürnal kas bacak krampları idiyopatik olarak veya diğer tıbbi durumlara ikincil olarak ortaya çıkar. Diyabetes mellitus, ALS, kramp fasikülasyon sendromu, periferik vasküler hastalık, endokrin bozukluklar, siroz gibi bazı hastalıklarda; hipokalemi, hipokalsemi, hipomagnezemi, gibi bazı metabolik durumlarda; oral kontraseptif, intravenöz demir sakaroz, teriparatid, raloksifen, diüretik, uzun etkili β-agonist ve statin gibi ilaç kullanımlarında; şiddetli egzersiz, işte uzun süre ayakta durma ve hamilelik gibi bazı fizyolojik durumlarda sık görülür.

Tanı:

Klinik olarak konur ve ikincil nedenler yeterince araştırılmalıdır. Tanı kriterleri şu şekildedir:

A. Bacakta veya ayakta ağrılı bir his ile birlikte, kuvvetli kas kasılmasını gösteren istemsiz, ani kas sertliği veya gerginlik mevcuttur

B. Ağrılı kas kasılmaları yatak içinde ortaya çıkar, uyku veya uyanıklıkta olabilir

C. Ağrı etkilenen kasların kuvvetlice gerilmesi ile kasılmayı gevşeterek ortadan kalkar.

Tedavi:

Tedavide karbamazepin, kinin, E vitamini, difenhidramin, verapamil, prokainamidin, DA etkili olabilir.

Uyku ile İlişkili Diş Gıcırdatma (Bruksizm)

Klinik özellikler:

Uyku ve uyanıklık sırasında görülen bruksizm, dişlerin sıkılması veya gıcırdatılması ve/veya mandibulanın desteklenmesi veya itilmesi ile karakterize olan, tekrarlayan bir çene kası aktivitesi olarak tanımlanır.[1,72] Uykuyla ilgili bruksizm, anormal diş aşınmasına, diş ağrısına, çene kas ağrısına ve geçici baş ağrısına neden olabilir. Şiddetli bruksizm hastanın uykusunun bozulmasına neden olurken, çıkan seslerden dolayı yatak partnerinin de uykusu bozulabilir.

Epidemiyoloji:

Prevelans açısından cinsiyet farklılığı olmayıp yaşla birlikte görülme sıklığı düşer. Çocuklarda %14-18 oranında görülürken yaşlılardaki prevelansının %3 olduğu bildirilmiştir.

Patofizyoloji:

Monozigotik ikizlerde daha yüksek oranda olmak üzere mono ve dizigotik ikizlerde yüksek oranlarda görülmesi ve ailesel ilişki olduğuna dair raporlar patofizyolojide olası bir genetik bileşeni düşündürür. NREM parasomnileri gibi bir uyanıklık reaksiyonları ile ilişkili diğer uyku bozuklukları ile birlikte ortaya çıkabilir. Stress, anksiyete, sigara, kafein kullanımı ve uykuda solunum bozukluğu gibi artan uyanıklık reaksiyonları ile ilişkili durumlar bruksizmi tetikleyebilir.

Tanı:

Bruksizm klinik bir tanıdır. Tanı için PSG gerekli değildir, fakat diğer tanıların ekarte edilmesi gerektiğin de PSG kullanılabilir. Atakların çoğu N1 veya N2 evrelerinde ortaya çıkar, ancak uykunun tüm evrelerinde görülebilir (Şekil 5).

Tedavi:

Ağız içi aperey/splint tedavisi, özellikle dişleri korumaya yönelik verilen bir tedavidir, bruksizmi tedavi etmez. Farmakolojik seçenek olarak benzodiazepinler, kas gevşeticiler, beta blokerler ve

antidepresanlar düşünülebilir. Botulinum toksini uygulamaları en başarılı tedavi seçeneğidir.

Uyku ile İlişkili Ritmik Hareket Bozukluğu

Uyku ilişkili ritmik hareket bozukluğu uyku başlangıcından kısa bir süre önce gerçekleşen, büyük kas gruplarının tekrarlayıcı, stereotipik geniş genlikli hareketleri ile karakterizedir.[1,73] NREM ve REM uykusunda da (%46'sı uykuya dalarken veya NREM uykusu sırasında) oluşabilir; %30'u NREM ve REM uykusu sırasında ve %24'ü sadece REM uykusu sırasında görülebilir. Gövdenin öne arkaya veya sağa-sola sallanması, baş ve boynun yastığa dikey veya yatay olarak vurulması, bacakların sağa-sola, öne arkaya sallanması şeklinde ortaya çıkabilir.

Bir bozukluk olarak kabul edilebilmesi için hareketin uyku kalitesinde bozulmaya neden olması, yaralanmaya yol açması veya yorgunluk gibi gündüz semptomlarına neden olması gerekir. Her yaşta ortaya çıkabilmesine rağmen, tipik olarak bir bebeklik dönemi (tüm bebeklerin %59'unda görülmektedir) hastalığı olup nadiren erişkinlikte de devam eder. Çevresel düzenlemeler yaralanmayı en aza indirmede etkili olabilir. Klonazepamın düşük dozlarının hastalığın tedavisinde etkili olduğu bildirilmiştir.

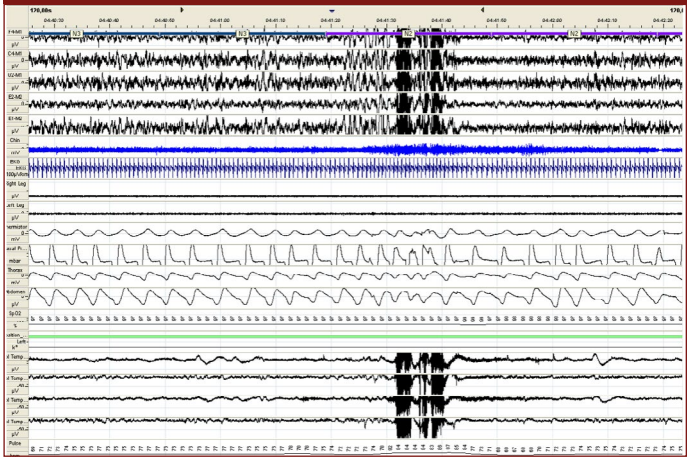
Yeni Doğan Selim Uyku Miyoklonusu

Tekrarlayan miyoklonik sıçramalar tüm vücut, gövde veya ekstremiteleri kapsar. Hareketler erken süt çocukluğu döneminde, tipik olarak doğumdan itibaren ilk 6 ay içinde olur.1 Hareketler sadece uyku sırasında olur. Bebek uyandırıldığında hareketler ani ve sürekli olarak durur. Bozukluk başka bir uyku bozukluğu, tıbbi veya nörolojik bir bozukluk veya ilaç kullanımı ile daha iyi açıklanamaz

Uyku Başlangıcında Propriospinal Miyoklonus

Hasta özellikle karın, gövde ve boyunda olan ani sıçramadan yakınır.[1] Sıçramalar sakin uyanıklık ve uykulu durum sırasında, hasta uykuya dalarken ortaya çıkar. Sıçramalar mental aktivasyon ile veya stabil uykunun başlaması ile ortadan kalkar. Sıçramalar uykuyu başlatmada zorluğa yol açar. Bozukluk başka bir uyku bozukluğu, medikal veya nörolojik bozukluk, mental bozukluk, ilaç kullanımı veya madde kullanımı bozukluğu ile daha iyi açıklanamaz.

Şekil 5. Uyku ile ilişkili bruksizm.



Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemiştir.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Declaration of Interests: The authors declare that there are no competing interests.

Kaynaklar

1. American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders-3-TR (Text Revision). 3rd ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2023.
2. Morin C.M, Drake C.L, Harvey A.G, Krystal A.D, Manber R, Riemann D, Spiegelhalder K. *Nat Rev Dis Primers. Insomnia disorder.* 2015;1:15026. **[Crossref]**
3. Morin CM, LeBlanc M, Daley M, Gregoire JP, Merette C. Epidemiology of insomnia: prevalence, self-help treatments, consultations, and determinants of help-seeking behaviors. *Sleep Med.* 2006;7(2):123-130. **[Crossref]**
4. Ford E.S, Cunningham T.J, Giles W.H, Croft J.B. Trends in insomnia and excessive daytime sleepiness among US adults from 2002 to 2012. *Sleep Med.* 2015; 16(3):372-8. **[Crossref]**
5. Sateia M.J, Buysse D.J, Krystal A.D, Neubauer D.N, Heald J.L. Clinical Practice Guideline for the Pharmacologic Treatment of Chronic Insomnia in Adults: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med.* 2017;13(2):307-349. **[Crossref]**
6. Demir AU, Ardic S, Firat H, Karadeniz D, Aksu M, Ucar ZZ, Sevim S, Ozgen F, Yilmaz H, Itil O, Peker Y, Aygul F, Kiran S, Gelbal S, Cepni Z, Akozer M & the TAPES Investigation Committee. Prevalence of sleep disorders in the Turkish adult population epidemiology of sleep. *Sleep and Biological Rhythms.* 2015;13(4):298-308. **[Crossref]**
7. Bixler E.O, Kales A, Soldatos C R, Kales J D, Healey S. Prevalence of sleep disorders in the Los Angeles metropolitan area. *Am J Psychiatry.* 1979;136(10):1257-1262. **[Crossref]**
8. American Psychiatric Association: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders,* 5th Edition. Arlington VA; American Psychiatric Association; 2013. **[Crossref]**
9. Taylor D.J, Mallory L.J, Lichstein K.L, et al. Comorbidity of chronic insomnia with medical problems. *Sleep.* 2007;30(2):213-218. **[Crossref]**
10. Foley D, Ancoli-Israel A, Britz P, Walsh J. Sleep disturbances and chronic disease in older adults Results of the 2003 National Sleep Foundation Sleep in America Survey. *J Psychosomatic Res.* 2004; 56(5):497-502. **[Crossref]**
11. Johnson E. O, Roth T, Breslau N. The association of insomnia with anxiety disorders and depression: exploration of the direction of risk. *J Psychiatr Res.* 2006;40(8): 700-708 **[Crossref]**
12. Pigeon W. R, Pinquart M, Conner K. Meta analysis of sleep disturbance and suicidal thoughts and behaviors. *J. Clin. Psychiatry.* 2012;73(9):e1160-1167. **[Crossref]**
13. Baglioni C, Battagliese G, Feige B, Spiegelhalder K, Nissen C, Voderholzer U, Lombardo C, Riemann D. Insomnia as a predictor of depression: a meta-analytic evaluation of longitudinal epidemiological studies. *J. Affect Disord.* 2011;135(1-3):10-19. **[Crossref]**
14. Dew M.A , Hoch C.C, Buysse D.J, Monk T.H, Begley A.E, Houck P.R, Hall M, Kupfer D.J, Reynolds CF 3rd. Healthy older adults' sleep predicts all-cause mortality at 4 to 19 years of follow-up. *Psychosom Med.* 2003;65(1):63-73. **[Crossref]**
15. Spielman A. J, Caruso L. S, Glovinsky P. B. A Behavioral Perspective on Insomnia Treatment. *Psychiatr Clin North Am.* 1987;10(4):541-553. **[Crossref]**

16. Nofzinger E.A, Buysse D.J, Germain A, Price J.C, Miewald J.M, Kupfer D.J. Functional Neuroimaging Evidence for Hyperarousal in Insomnia. *Am J Psychiatry.* 2004;161(11):2126-2128. **[Crossref]**
17. Morin C.M, Benca R. Chronic insomnia. *Lancet.* 2012;24;379(9821):1129-1141 **[Crossref]**
18. Watson N.F, Goldberg J, Arguelles L, Buchwald D. Genetic and Environmental Influences on Insomnia, Daytime Sleepiness, and Obesity in Twins. *Sleep.* 2006;29(5):645-649. **[Crossref]**
19. Chesson A Jr, Hartse K, Anderson WM, Davila D, Johnson S, Littner M, Wise M, Rafecas J. Practice parameters for the evaluation of chronic insomnia. An American Academy of Sleep Medicine report. Standards of Practice Committee of the American Academy of Sleep Medicine. *Sleep.* 2000:15;23(2):237-241. **[Crossref]**
20. Edinger J.D, Todd Arnedt J, Bertisch S.M, Carney C.E, Harrington J.J, Lichstein K.L, Sateia M.J, Troxel W.M, Zhou E.S, Kazmi U, Heald J.L, Martin J.L. Behavioral and psychological treatments for chronic insomnia disorder in adults: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. *J Clin Sleep Med.* 2021;17(2):255-262. **[Crossref]**
21. White DP. Sleep-related breathing disorder.2. Pathophysiology of obstructive sleep apnoea. *Thorax* 1995; 50: 797-804. **[Crossref]**
22. Gottlieb DJ, Punjabi NM. Diagnosis and Management of Obstructive Sleep Apnea: A Review. *JAMA.* 2020;323(14):1389-1400. **[Crossref]**
23. Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ, O'Donnell CP. Pathophysiology of sleep apne. *Physiol Rev.* 2010;90(1):47-112. **[Crossref]**
24. Troester MM, Quan SF, Berry RB, et al; for the American Academy of Sleep Medicine. *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications.* Version 3. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2023.
25. *Clinical Sleep Medicine: A Comprehensive Guide for Mental Health and Other Medical Professionals* 1st Edition by Ed. During, Emmanuel H. (Author) . Edited by Emmanuel H. During, Clete A. Kushida, Washington, DC. 2021;p.147-171.
26. Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol.* 2013;177(9):1006-1014. **[Crossref]**
27. Ardic S, Demir A.U, Ucar Z.Z, Firat H, Itil O, Karadeniz D ve ark. Prevalence and associated factors of sleep-disordered breathing in the Turkish adult population. *Sleep and Biological Rhythms.* 2013; 11(1): 29-39. **[Crossref]**
28. Schwab RJ, Gupta KB, Gefter WB, Metzger LJ, Hoffman EA, Pack AI. Identification of upper airway anatomic risk factors for obstructive sleep apnea with volumetric magnetic resonance imaging. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003 Sep 1;168(5):522-530. **[Crossref]**
29. Mezzanotte WS, Tangel DJ, White DP. Waking genioglossal electromyogram in sleep apnea patients versus normal controls (a neuromuscular compensatory mechanism). *J Clin Invest.* 1992;89(5):1571-1579. **[Crossref]**
30. Heinzer RC, Stanchina ML, Malhotra A, Fogel RB, Patel SR, Jordan AS at al. Lung volume and continuous positive airway pressure requirements in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172(1):114-117. **[Crossref]**
31. Minoguchi K, Tazaki T, Yokoe T, Minoguchi H, Watanabe Y, Yamamoto M at al. Elevated production of tumor necrosis factor-alpha by monocytes in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Chest.* 2004;126(5):1473-1479. **[Crossref]**
32. Cistulli PA. Craniofacial abnormalities in obstructive sleep apnoea: implications for treatment. *Respirology.* 1996;1(3):167-174. **[Crossref]**
33. Lam B, Ip MS, Tench E, Ryan CF. Craniofacial profile in Asian and white subjects with obstructive sleep apnoea. *Thorax.* 2005;60(6):504-510. **[Crossref]**
34. Young T, Shahar E, Nieto FJ, Redline S, Newman AB, Gottlieb DJ at al. Predictors of sleep disordered breathing in community-dwelling adults: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med.* 2002;162(8):893-900. **[Crossref]**
35. Duran J, Esnaola S, Rubio R, Iztueta A. Obstructive sleep apneahypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 yr. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163(3): 685-689. **[Crossref]**
36. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Ten Have T, Rein J, Vela-Bueno A at al. Prevalence of sleep-disordered breathing in women: effects of gender. A*m J Respir Crit Care Med.* 2001;163(3):608-613. **[Crossref]**
37. Punjabi NM. The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc.* 2008;5(2):136-143. **[Crossref]**
38. Walia HK. Beyond heart healty: Consequences of obtructive sleep apnea. *Cleve Clin J Med.* 2019;86(9 Suppl 1):19-25. **[Crossref]**
39. Loke YK, Brown JW, Kwok CS, Niruban A, Myint PK. Association of obstructive sleep apnea with risk of serious cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2012;5(5):720-728. **[Crossref]**
40. Bålfors EM, Franklin KA. Impairment of cerebral perfusion during obstructive sleep apneas. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;150(6 Pt 1):1587-1591. **[Crossref]**
41. Klingelhöfer J, Hajak G, Sander D, Schulz-Varszegi M, Rüther E, Conrad B. Assessment of intracranial hemodynamics in sleep apnea syndrome. *Stroke.* 1992;23(10):1427-1433. **[Crossref]**
42. Dyken ME, Im KB. Obstructive sleep apnea and stroke. *Chest.* 2009;136(6):1668-1677. **[Crossref]**
43. Dean RT, Wilcox I. Possible atherogenic effects of hypoxia during obstructive sleep apnea. *Sleep.* 1993;16(suppl_8):15-21. **[Crossref]**
44. Rangemark C, Hedner JA, Carlson JT, Gleerup G, Winther K. Platelet function and fibrinolytic activity in hypertensive and normotensive sleep apnea patients. *Sleep.* 1995;18(3):188-194. **[Crossref]**
45. Kaneko Y, Hajek VE, Zivanovic V, Raboud J, Bradley TD. Relationship of sleep apnea to functional capacity and length of hospitalization following stroke. *Sleep.* 2003; 26(3):293-297. **[Crossref]**
46. Benbir G, Karadeniz D. A pilot study of the effects of non-invasive mechanical ventilation on the prognosis of ischemic cerebrovascular events in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Neurol Sci.* 2012;33(4):811-818. **[Crossref]**
47. Calhoun D. A, Obstructive Sleep Apnea and Hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2010;12(3):189-195. **[Crossref]**
48. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med.* 2000;342(19):1378-1384. **[Crossref]**
49. Kasai T, Narui K, Dohi T, Yanagisawa N, Ishiwata S, Ohno M at al. Prognosis of patients with heart failure and obstructive sleep apnea treated with continuous positive airway pressure. *Chest.* 2008;133(3):690-696. **[Crossref]**
50. Mooe T, Franklin KA, Holmstrom K, Rabben T, Wiklund U. Sleep-disordered breathing and coronary artery disease: long-term prognosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164:1910-1913. **[Crossref]**
51. Mehra R, Benjamin EJ, Shahar E, Gottlieb DJ, Nawabit R, Kirchner HL at al. Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing: The Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173(8): 910-916. **[Crossref]**
52. Strobel RJ, Rosen RC. Obesity and weight loss in obstructive sleep apnea: a critical review. *Sleep.* 1996;19(2):104-115. **[Crossref]**
53. Grunstein RR. Metabolic aspects of sleep apnea. *Sleep.* 1996;19(suppl_10):218-220. **[Crossref]**
54. Al Delaimy WK, Manson JE, Willett WC, Stampfer MJ, Hu FB. Snoring as a risk factor for type II diabetes mellitus: a prospective study. *Am J Epidemiol.* 2002;155(5):387-393. **[Crossref]**
55. Kaynak D, Göksan B, Kaynak H, Degirmenci N, Daglioglu S. Is there a link between the severity of sleep-disordered breathing and atherosclerotic disease of the carotid arteries? *Eur J Neurol.* 2003;10(5):487-493. **[Crossref]**
56. Liak C, Fitzpatrick M. Coagulability in obstructive sleep apnea. *Can Respir J.* 2011;18(6):338-348. **[Crossref]**
57. Scammell TE. Narcolepsy. *N Engl J Med.* 2015;373(27):2654-2662.

[Crossref]
58. Bassetti CLA, Adamantidis A, Burdakov D, Han F, Gay S, Kallweit U, et al. Narcolepsy - Clinical Spectrum, Aetiopathophysiology, Diagnosis and Treatment. *Nat Rev Neurol,* 2019;15(9):519-539 [Crossref]
59. Dauvilliers Y, Barateau L. Narcolepsy and Other Central Hypersomnias. *Continuum (Minneap Minn)*, 2017;23(4):989-1004. [Crossref]
60. Arnulf I, Leu-Semenescu S, Dodet P. Precision Medicine for Idiyopathic Hypersomnia. *Sleep Med Clin.* 2019;14(3):333-350. [Crossref]
61. Afolabi-Brown O, Mason 2nd TBA, Kleine-Levin Syndrome. *Paediatr Respir Rev.* 2018;25:9-13. [Crossref]
62. St Hilaire MA, Gooley JJ, Khalsa SBS, Kronauner RE, Czeisler CA, Lockley SW. Human Phase Response Curve to a 1 h Pulse of Bright White Light. *J Physiol*. 2012;590(13):3035-3045. [Crossref]
63. Sletten TL, Magee M, Murray JM, Gordon CJ, Lovato N, Kennaway DJ, et al. Efficacy of Melatonin with Behavioural Sleep-Wake Scheduling for Delayed Sleep-Wake Phase Disorder: A Double-Blind, Randomised Clinical Trial. *PLoS Med.* 2018;15(6):e1002587 [Crossref]
64. Lack L, Wright H. The Effect of Evening Bright Light in Delaying the Circadian Rhythms and Lengthening the Sleep of Early Morning Awakening Insomniacs. *Sleep*. 1993;16(5):436-443. [Crossref]
65. Auger RR, Burgess HJ, Emens JS, Deriy LV, Thomas SM, Sharkey KM. Clinical Practice Guideline for the Treatment of Intrinsic Circadian Rhythm Sleep-Wake Disorders: Advanced Sleep-Wake Phase Disorder (ASWPD), Delayed Sleep-Wake Phase Disorder (DSWPD), Non-24-Hour Sleep-Wake Rhythm Disorder (N24SWD), and Irregular Sleep-Wake Rhythm Disorder (ISWRD). An Update for 2015: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med.* 2015;11(10):1199-1236. [Crossref]
66. Auger RR, Morgenthaler TI. Jet lag and other sleep disorders relevant to the traveler. *Travel Med Infect Dis.* 2009;7(2):60-68. [Crossref]
67. Irfan M, Schenck CH, Howell MJ, Non-Rapid Eye Movement Sleep and Overlap Parasomnias. *Continuum (Minneap Minn)*, 2017;23(4):1035-1050. [Crossref]
68. Kales A, Soldatos CR, Bixler EO, Ladda RL, Charney DS, Weber G, et al. Hereditary factors in sleepwalking and night terrors. *Br J Psychiatry.* 1980;137:111-118. [Crossref]
69. Schenck CH, Milner DM, Hurwitz TD, Bundlie SR, Mahowald MW. A polysomnographic and clinical report on sleep-related injury in 100 adult patients. *Am J Psychiatry.* 1989;146(9):1166-1173. [Crossref]
70. Dauvilliers Y, Schenck CH, Postuma RB, Iranzo A, Luppi PH, Plazzi G, et al. REM Sleep Behaviour Disorder. *Nat Rev Dis Primers*, 2018;4(1):19. [Crossref]
71. Claudia Trenkwalder C, Allen R, Högl B, Clemens S, Patton S, Schormair B, et al. Comorbidities, treatment, and pathophysiology in restless legs syndrome. *Lancet Neurol.* 2018;17(11):994-1005. [Crossref]
72. Beddis H, Pemberton M, Davies S. Sleep Bruxism: An Overview for Clinicians. *Br Dent J.* 2018;225(6):497-501. [Crossref]
73. Merlino G, Serafini A, Dolso P, Canesin R, Valente M, Gigli GL. Association of body rolling, leg rolling, and rhythmic feet movements in a young adult: A video-polysomnographic study performed before and after one night of clonazepam. *Mov Disord.* 2008;23(4):602-607. [Crossref]

BÖLÜM 5
HAREKET VE DENGE BOZUKLUKLARI

BÖLÜM 5.1
HAREKET BOZUKLUKLARI SEMİYOLOJİSİ

Abdulsamet ÇAM
Güneş KIZILTAN

DOI: 10.5152/5851

Hareket Bozuklukları Semiyolojisi

The Semiology of Movement Disorders

BÖLÜM HAKKINDA

Hareket bozukluklarının klinik tanısında ilk basamak negatif ve pozitif hareket bozukluğu belirti ve bulgularının tanımlanmasıdır. Parkinsonizm tablosunun tanımlanması için gerekli özellikler istemli hareketlerin hızı ve genliğinde azalma, yürüyüşe eşlik eden kol salınımının genliğinin azalması ile bradimimi gibi negatif belirtiler ile birlikte olan rijiditedir. Anormal istemsiz hareketler ile karakterize hiperkinetik hareket bozukluklarında ise semptomu oluşturan hareketin ritmik veya rastgele, kendini tekrar eden özellikte oluşu, istirahat veya hareket sırasında belirmesi, süresi, etkilediği beden bölümleri, dikkatin başka bir konu üzerinde odaklanmasından etkilenmesi, hareketin baskılanabilmesi gibi klinik özellikler ile tremor, distoni, kore, miyoklonus, tik bozuklukları ve stereotipi birbirinden ayırt edilebilir. Parkinsonizm ve miyoklonus gibi farklı hareket bozukluğu çeşitlerinin birlikteliği de Multipl Sistem Atrofi ve Kortikobazal Dejenerasyon gibi hastalıkların klinik tanısında önemli olabilir. Bu bölümde hareket bozukluklarının klinik özellikleri tanımlanacaktır.

Anahtar kelimeler: Hareket bozuklukları, hipokinetik, hiperkinetic, fenomenoloji

ABOUT the CHAPTER

The first step in the clinical diagnosis of movement disorders is to define the negative and positive symptoms and signs. Parkinsonism is characterized by negative symptoms such as slowness of voluntary movements, decreased amplitude of arm swing during walking and poverty of facial expression associated with rigidity. Hyperkinetic movement disorders are characterized by abnormal involuntary movements and comprised of tremor, dystonia, chorea, myoclonus, tics and stereotypy. These can be differentiated by features such as rhythmicity, occurrence at rest or during movement, repetitive and stereotypic features, involved body regions, duration and suppressibility of the abnormal movement. Association of parkinsonism and hyperkinetic movement disorders may lead to specific clinical daignoses such as Multiple System Atrophy and Corticobasal Degeneration. In this chapter we describe the distinctive clinical features of movement disoders.

Keywords: Movement disorders, Hypokinetic, Hyperkinetic, Phenomenology

Hareket bozukluğu ile karakterize hastalıklarda tanı için ilk basamak anormal hareketin tanımlanması ve isimlendirilmesidir. Parkinson hastalığından esinlenerek parkinsonizm olarak isimlendirilen sendromun ana bileşeni negatif bir semptom olan bradikinezidir ve hareketin yavaşlaması, genliğinin azalması, fakirleşmesi olarak tarif edilir. Pozitif semptomlar olan hiperkinetik hareket bozuklukları da karakteristik klinik görünümlerine göre tremor, distoni, kore, miyoklonus, tik, stereotipi olarak isimlendirilir.

Hareket eden tüm canlıların amaca yönelik eylemlerini doğru ve akıcı biçimde gerçekleştirmeleri için farklı merkezi sinir sistemi yapıları arasındaki bağlantılardan oluşan devre sistemlerinin hatasız çalışması gerekir. Bu devreler hareketin başlatılması, hızı, genliği, hareketin sürdürülmesi sırasında beden bölümlerinin izlemesi gereken yol, eylemi gerçekleştirecek beden bölümünün hedefine ulaşması esnasındaki postür ve hız değişikliği, hareketin her bir aşamasında kasılması gereken kasların seçimi ve hareketin niteliğini bozacak kasların kasılmasının engellenmesi, tam istirahat halinin korunmasını sağlar. Hareketin bu özellikleri farklı hareket bozukluklarında etkilenen yetilerdir. Hareket bozukluklarının tanı basamaklarında klinik tablonun tanımlanması ve isimlendirilmesi sonrasında anatomik, etyolojik ve klinik tanı basamaklarına geçilir. Klinik tanı aşamasında olası etyolojik tanılar arasında ayrımı sağlayacak yardımcı tanı gereçlerinin seçilmesi gerekecektir. Bu bölümde hareket bozukluklarının klinik özellikleri tarif edilmektedir.

CC BY 4.0: Telif hakkı yazarlardadır. Bu kitabın içeriği Creative Commons Atıf 4.0 Uluslararası lisans altında lisanslanmıştır.

Abdulsamet Çam[1]
Güneş Kızıltan[2]

[1]Özel Hayat Hastanesi, Nöroloji Bölümü, Elazığ, Türkiye
[2]İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Nöroloji Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
E-posta: a.samet.cam@gmail.com
guneskiziltan@gmail.com

Bu bölümü alıntıla / Cite this chapter as:
Çam A, Kızıltan G. Hareket bozuklukları semiyolojisi. Siva A, Kızıltan M, Yeni SN, Karaali Savrun F, ed. *Nöroloji Ders Kitabı II: Sinir Sistemi Hastalıkları ve Tedavi* içinde. İstanbul: İÜC Üniversite Yayınevi; 2024: 212-225 . Cilt II.

Parkinsonizm

Parkinsonizm sendromu için gerekli kriterlerin temel bileşeni bradikinezidir. Parkinsonizm tanısı için bradikinezi ile birlikte rijidite ve/veya istirahat tremorunun olması gerekir[1]. Bradikinezi Yunanca yavaş (bradi) ve hareket (kinesis) kelimelerinden kökenini alır ve hareketin yavaşlığının yanı sıra genliğinin azalması (hipokinezi), hareketin başlatılamaması veya duraksaması (akinezi) ve ardı sıra tekrarlanan hareketlerin genliğinin veya hızının gitgide düşmesini ifade eden dizi etkisini kapsayan bir terimdir[2]. 1988'de Parkinson hastalığının (PH) ilk tanı kriterleri listesinde bradikinezi istemli hareketin başlatılmasında gecikme ile tekrarlayan ardı sıra hareketlerde gittikçe belirginleşen hız ve genlik azalması olarak tanımlanmıştır[2]. 2015'te yenilenen kriterlerde de bu tanım korunmuş, ancak genlikte giderek azalma dizi etkisi olarak isimlendirilmiştir[1]. PH'nın tanı kriterleri içinde şart koşulan bradikinezi sekonder parkinsonizm ve atipik parkinsonizm sendromlarında da görülür. Ancak dizi etkisine PH dışında nadir rastlanır. Bradikinezi şemsiye terimi içinde ifade edilen farklı hareket bozuklukları PH'nın klinik alt tipleri, progresyon hızı, dopaminerjik ilaçlara yanıt ile ilişkili olarak çeşitlilik gösterir.

Muayene sırasında parkinsonizm araştırılırken önce baş ve boyun değerlendirilir. Mimiklerin (hipomimi veya maske yüz) ve göz kırpma sıklığının azalması, ağzın spontan açık duruşu bradikinezi lehine yorumlanır[2]. Bradikinezinin yanısıra frontal kasların aşırı aktivitesi sonucu gelişen alın kırışıklıklarında artış ve şaşkın bakış progresif supranükleer felç (PSF) düşündüren bir bulgudur. Bir sonraki aşamada göz küreleri orta hatta sabit dururken yatay eksen üzerinde spontan kare dalga şeklinde sıçrayıcı hareketlerin varlığı ve dikey eksen üzerinde aşağı ve yukarı yönde istemli sakkadik göz hareketleri incelenir. Sakkadik hareketlerin başlatılmasında gecikme, yavaşlık ve hareketin düz hat üzerinde yapılamaması PSF açısından önemli ipuçlarıdır. Bu durumda vestibülo-oküler refleksin korunmuş olması tipik bir özelliktir. Parkinsonizm için karakteristik konuşma hipofonik, vurgulardan yoksun, monoton, bazen hızlıdır (takifemi). İnspirasyon sırasında işitilen stridor ve iç çekme, tekrarlayan inleme şeklinde ses çıkarma multipl sistem atrofi (MSA) ve PSF gibi atipik parkinsonizm sendromlarını düşündüren bulgulardır. Daha sonra pasif baş hareketleri sırasında karşılaşılan direnç ile boyun kaslarının tonusu değerlendirilir. Özellikle ekstansör tonus artışı PSF lehine bir bulgudur.

Ekstremitelerin muayenesine tonusun değerlendirilmesi ile başlanır. Rijidite parkinsonizm tanı kriterleri arasında yer alan, ancak tanı için şart olmayan üç kriterden biridir. Muayene edilen kimsenin tam istirahat sırasında bir ekstremitesinin veya başının pasif olarak hareket ettirilmesi sırasında hissedilen dirençtir. Spatisiteden farklı olarak direnç tüm pasif hareket genliği boyunca, başlangıçtan hareket sonlanana kadar aynı kalır. Hem fleksiyon hem de ekstansiyon sırasında hissedilir ve yine spastisiteden farklı olarak yaptırılan hareketin hızı ile değişmez. Hasta muayene edilen ekstremitesinin karşısındaki ekstremitesini istemli olarak hareket ettirdiğinde direnç daha belirgin hale gelir (Froment manevrası veya sinkinetik rijidite).

Ekstremitelerde bradikinezi değerlendirilirken en sık yararlanılan puanlama sistemi PH hastalığı için Hareket Bozuklukları Topluluğunun önerdiği "Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği"nin üçüncü bölümünü oluşturan bileşenlerdir[3]. Bu ölçekte baş ve işaret parmaklarının olabildiğince yüksek genlikli olarak birbirine vurulması, avuç açıp kapama, önkol pronasyon ve supinasyon hareketlerinin 10 kere tekrarlanması istenir ve derecelendirilir. Bu hareketlerin hızı, genliği, duraksama olup olmadığı araştırılır ve her iki üst ekstremite ayrı ayrı değerlendirilir. Aynı şekilde alt ekstremiteler için uyluk fleksiyonu ile ayak tabanının zeminden kaldırılıp tekrar zemine değdirilmesi veya ayak ucu ve topuğun alternan biçimde zemine değdirilmesi gözlemlenir. Bu hareketler için 10 kez tekrar yeterli görülse de bazı hastalarda bradikinezi daha çok tekrarda görünür hale gelebilir ve tekrar sayısının arttırılması yararlı olabilir. Bunlar dışında omuzların kaldırılması sırasındaki asimetri de anlamlıdır. Atipik parkinsonizm sendromlarından MSA'nın serebellar tipinde parkinsonizm ile serebellar belirti ve bulgular birlikte olabilir. Ekstremitelerde bradikinezi ile birlikte bulunan ve değerlendirmeye katkıda bulunan özellikler arasında olan mikrografi yazma eyleminin başından itibaren aynı derecede ise hipokineziyi temsil eder. Yazının gittikçe küçülmesi ise dizi etkisi ile ilişkilidir.

Şekil 1. Parkinsonizmin klinik bulguları



Tremor başlığı altında daha ayrıntılı tanımlanacak olan PH'da görülen tremor tipik olarak istirahat sırasında belirir, hareket esnasında kaybolur. Sıklıkla başparmakta görülür. Başparmağın işaret parmağına yönelik fleksiyon hareketi geçmişte hap üretiminde

yapılan harekete benzetildiği için "hap yapma tremoru" olarak da isimlendirilmiştir. Tremorun olduğu hastalarda ekstremitenin tonus muayenesi sırasında karşılaşılan direnç tremorun frekansı ile uyumlu olarak artıp azalır. Tremor ile ilişkili olan bu bulgu dişli çark hareketine benzetildiği için "dişli çark rijiditesi" olarak isimlendirilmiştir. Bazı hastalarda hareket sırasında geçen tremor kolların öne uzatıldığı postürde saniyeler ile ölçülebilen bir süre sonrasında tekrar ortaya çıkabilir.

Muayenenin son aşamasında postür, yürüyüş ve denge incelenir. Muayene edilen kimsenin oturur durumdaki postürü, doğrulması, ayakta duruş sırasındaki postürü, kendi ekseni çevresinde 360° dönüşü, ayakta duruş sırasında bedenin ağırlık merkezinin ani çekme hareketi ile yer değiştirmesine gösterdiği tepki ve yürüyüş özellikleri değerlendirilir.

PH'nın ileri evreleri ve atipik parkinsonizm sendromlarında bazı hastalar oturur durumda dik postürü sürdüremez ve yana doğru eğilirler. Bu hastalar destek olmadığında sandalyeden düşebilir. Sandalyeden doğrulmanın kaç hamlede gerçekleştirilebildiği de değerlendirilir. Bazı hastalar doğrulma için gerekli kas aktivasyonunu ilk girişimde gerçekleştiremedikleri için birden çok hamlede ayağa kalkabilirler. PH ve MSA hastalarında ayakta dururken ve yürürken gövdenin öne eğilmesi şeklinde bir postür bozukluğu görülebilir. Bu bazı hastalarda çok belirgin olabilir ve kamptokormia olarak isimlendirilir. Kamptokormianın yapısal bozukluk sonucu gelişen kifoz gibi durumlardan ayırt ettirici özelliği hastanın sırtüstü yatarken veya duvara sırtını dayadığında postür bozukluğunun düzelmesidir. Bazı MSA hastalarında anterokollis şeklinde postür bozukluğu tipik bir özelliktir.

Ayakta dururken hastanın kendi etrafında bir tur dönmesi istendiğinde adımların ritmi, genliği, duraksamalar ve denge bozukluğu olup olmadığı değerlendirilir. Parkinsonizm ile karakterize hastalıklarda ayakta duruş sırasında denge muayene edilirken önce hastanın ayakları arasındaki mesafe bir ayak genişliği olacak ve muayeneyi yapanın yüzüne bakacak şekilde ayakta durması istenir. Hastaya onu kendimize doğru çekeceğimiz anlatılır ve hasta omuzlarından tutularak öne doğru çekilir. Bir sonraki basamakta aynı manevra hastanın sırtı muayene edene dönük iken, geriye doğru çekilerek tekrarlanır. Bu manevralar sırasında, özellikle geriye çekildiğinde bazı hastaların dengeyi korumak için sağlıklı kimselere göre daha fazla adım atmaları (iki adımdan çok) gerekebilir. Bazı hastaların ise denge bozukluğu nedeniyle düşmelerini engellemek için tutulmaları gerekir. Vestibülo-serebellar veya derin duyu sistemlerinin işlev bozukluğu ile ilgili bir başka patolojik bulgunun eşlik etmediği bu denge bozukluğu **"postüral refleks bozukluğu"** olarak isimlendirilir. Postüral refleks bozukluğu parkinsonizm hastalarında sık karşılaşılan düşme nedenlerinin başında gelir ve özellikle PSF'nin ilk belirtisi olabilir.

Yürüyüş sırasında öne eğik postür bozukluğu gittikçe daha belirgin hale gelebilir. Yürürken adım uzunluğunun gittikçe azalması konuşma ve üst ekstremite hareketlerinin ardı sıra hareketlerinde de görüldüğü gibi dizi etkisi sonucu gelişen bir belirtidir. Bu yürüyüş bozukluğu yürüyüşün duraksaması (motor blok, akinezi) ile sonlanabilir (yürüyüşün donması). Bazı hastalarda bradikinezi ve yürüyüşün donması durumu dönüş sırasında daha belirgin şekilde fark edilebilir. Hastalar ayaklarının aniden zemine yapıştığı hissini tarif eder ve adım atamazlar. Bu durum düşme nedenidir. Bazı hastalarda duraksama geçici olabilir ve hasta adım uzunluğunu tekrar ayarlayarak yeni bir yürüyüş hareket dizisi başlatabilir. Bazen dizi etkisi hastanın bir yere yetişmek için acele ettiği izlenimini uyandıran, kısa ve yüksek frekanslı adımlarla şekillenen bir yürüyüş biçimine dönüşür ve hastanın öne düşmesi ile sonlanabilir. Yürüyüşün donması özellikle PSF hastalarında hastalığın erken dönemlerinde ortaya çıkar ve düşme sonucu kemik kırıklarına neden olarak hastaların erken dönemde bağımlı hale gelmesine neden olur. PSF hastalarında dizi etkisi çok seyrek görülür. Parkinson hastalarında adım uzunluğunun kısalmasının yanı sıra ayak tabanının zeminden kaldırma genliği de azalmış olabilir ve bu ayağın zemine sürtünmesine neden olur. Tipik olarak yürüyüşe eşlik eden kol salınım hareketlerinin genliği azalır. Özellikle asimetrik etkilenmenin söz konusu olduğu Parkinson hastalarında kollar arasındaki salınım genliğindeki asimetri tanı için yararlı bir ipucu oluşturur. Levodopa Parkinson hastalarında agonist ve antagonist kasların aktivite düzenini değiştirerek hareket hızını ve genliğini düzeltir. Ancak dizi etkisinin üzerinde yararı yoktur. Buna karşın dopamin agonisti ilaçlar postür bozukluğu ve yürüyüşün donması belirtilerini arttırabilirler. Parkinson hastalarında ritmik ses ve zemin üzerine düzenli aralıklarla yerleştirilmiş çizgiler gibi dış uyarılarla dizi etkisi ve motor bloklar azaltılabilir. Bu özellik dikkate alınarak PH'da dış uyarılarla ilişkili, geri bildirim olmadan ritmik hareketin sürdürülmesini sağlayan motor programın bozulduğu ileri sürülmüştür. PH'nın ilerleme hızının değerlendirilmesinde yararlanılan Hoehn ve Yahr ölçeği (tablo 1) etkilenen beden yarısı, bradimimi gibi orta hat belirtileri ve postüral refleks bozukluğu dikkate alınarak hazırlanmıştır.

Parkinsonizm hastalarının değerlendirilmesi sırasında hareket sistemi ile ilgili belirti ve bulguların yanında bilişsel durum ve otonom sinir sistemi ile ilgili işlev bozukluklarının da değerlendirilmesi gerekir.

Tablo 1. Hoehn ve Yahr Evre Belirleme Ölçeği[a]

Evre 1	Belirtiler bir beden yarısına sınırlı
Evre 1.5	Bir beden yarısına sınırlı belirtiler + orta hat belirtileri
Evre 2	Her iki beden yarısında da belirti olduğu, denge bozukluğunun olmadığı evre
Evre 2,5	Her iki beden yarısında da belirtinin olduğu, postüral refleks bozukluğunun başladığı, ancak muayene sırasında hastanın geriye doğru adım atarak dengesini koruyabildiği evre
Evre 3	Denge bozukluğunun olduğu, hafif-orta derecede hastalık. Ancak hasta günlük aktivitelerinde yardıma gerek duymaz.
Evre 4	Günlük aktiviteler için yardım gereksiniminin başladığı evre. Ancak hasta yardım almaksızın ayakta durabilir ve yürüyebilir durumdadır
Evre 5	Hastanın yardım almadığı taktirde tekerlekli iskemle veya yatağa bağımlı olduğu evre

[a]M.M. Hoehn, M.D. Yahr, Parkinsonism: onset, progression, and mortality, Neurology 17 (5) (1967) 427-442 kaynağından uyarlanmıştır.[4]

Tremor

Tremor bir beden bölgesinin ritmik, salınım şeklinde (osilatuvar) istemsiz hareketi olarak tanımlanır[5]. Esansiyel tremorda olduğu gibi tek hastalık belirtisi olabileceği gibi sinir sisteminin etkilen-

mesi ile ilişkili başka belirti ve bulgularla birlikte bir sendromun bileşeni de olabilir. Uluslararası Parkinson Hastalığı ve Hareket Bozuklukları Birliğinin 2018'de yayımlanan sınıflamasında tremorun iki aşamada değerlendirilmesi önerilmektedir[5]. Birinci aşamada klinik özellikler, öykü ve tremorun özellikleri incelenir. İkinci aşamada ise etyolojik tanı araştırılır. Etyolojik tanı geniş bir yelpaze içinde çeşitlilik gösterdiği için tremorun farklı sendromlara özgü özellikleri ve sendromun diğer bileşenlerinin bilinmesi önem kazanır.

Tremor ortaya çıktığı duruma göre kabaca istirahat ve aksiyon tremoru olarak ikiye ayrılır. Aksiyon tremoru da postüral, kinetik ve izometrik tremor alt tiplerine ayrıştırılır[6]. Postüral tremor her postürde görülebileceği gibi belirli bir pozisyona özgü olabilir (pozisyona özgü tremor). Kinetik tremor da basit kinetik tremor (herhangi bir eyleme özgü olmayan), eyleme özgü tremor (yazı yazma veya bir müzik aletinin çalınması) ve intansiyonel tremor (parmak-burun testinde olduğu gibi hedefe yönelik hareketlerin sonuna doğru beliren) olarak alt tiplere ayrıştırılır.

Şekil 2. İntensiyonel Tremor



İzometrik tremor harekete dönüşmeyen, devamlı tonik kas kasılması sırasında ortaya çıkan tremoru ifade eder (Tablo 2). Bu tremor alt tiplerine yol açan etyolojik nedenler de çeşitlilik gösterir.

Tablo 2. Tanıya yaklaşımda 1. Basamağı oluşturan tremorun özelliklerine göre ayrıştırılmış tremor sendromları[a]

Aktivasyon ve pozisyona göre tremor kategorileri	Tremor alt kategorileri	Anahtar özellikler
Aksiyon/istirahat tremoru	Abartılı fizyolojik tremor	Bilateral el ve parmaklarda, düşük genlikli, 8-12 Hz frekanslı tremor. Anksiyete, kafein ve hipertiroidi gibi hipermetabolik durumlarda ortaya çıkabilir veya belirginleşebilir
	Esansiyel tremor (ET)	En az 3 yıldır olan, üst ekstremitelerin etkilendiği, simetrik veya hafif asimetrik, ön planda kinetik özellikli aksiyon tremoru. Ses, baş ve alt ekstremitelerin tremoru da ilave olabilir. Dişli çark bulgusu dışında diğer nörolojik bulguların olmaması gerekir: 4–12 Hz frekansında.
	Esansiyel tremor-artı	Esansiyel tremor özelliklerine ilaveten distoni, tandem yürüyüşte ataksi, istirahat tremoru gibi nörolojik belirti ve bulguların eşlik ettiği tremor.
	Saf aksiyon veya istirahat tremoru sendromları	Tanı için diğer 1. basamak nörolojik bulguların araştırılması gerekir. Saf istirahat tremoru genellikle üst ekstremitelerde görülür ve PH'ya evrilebilir.
Fokal tremor	Baş tremoru	Baş ve boynu içerir. Evet-evet, hayır-hayır şeklinde veya eğik eksen üzerinde olabilir. Genellikle servikal distoni veya esansiyel tremor ile birliktedir.
	Ses tremoru	Ses telleri, gırtlak, orofarinks, damak, dil ve dudağı içerebilir. 3,8-5,5 Hz aralığındadır.
	Palatal tremor	Yumuşak damağın çatısının (esansiyel) veya kenarının (semptomatik) ritmik hareketleri. Semptomatik çeşidinde göz, dil, farinks veya nadiren diafram ve üst ekstremitelerde miyoritmi eklenebilir. Esansiyel çeşidinde kulakta ritmik klik sesi duyulur. 0,5-5 Hz frekans aralığındadır.
Eyleme özgü tremor	Primer yazı yazma tremoru	Yazı yazma sırasında (tip A) veya yazı yazma pozisyonu alındığında (tip B) belirir
	Müzisyenler veya sporcularda	Performans için kullanılan beden bölümü etkilenmiştir. Fokal distoni veya telafi amaçlı anormal postür ile birlikte olabilir.
Ortostatik tremor	Primer ortostatik tremor	Bacaklar ve gövdeyi içerir. Sadece ayakta dururken beliren, düşük genlikli, 13-18 Hz aralığında tremor. Subjektif dengesizlik hissi eşlik edebilir.
	Psödo-ortostatik tremor	Bacakları etkiler. Frekansının <13 Hz olması primer ortostatik tremordan farkını oluşturur.

Tablo 2. Tanıya yaklaşımda 1. basamağı oluşturan tremorun özelliklerine göre ayrıştırılmış tremor sendromları[a] (devamı)

Aktivasyon ve pozisyona göre tremor kategorileri	Tremor alt kategorileri	Anahtar özellikler
Diğer nörolojik belirti ve bulguların belirgin olduğu tremor	Tekrar beliren tremor	Üst ekstremiteleri, nadiren dili etkiler. 3-5 Hz frekansında postüral tremor. İstirahat konumundan yer çekimine karşı bir postüre geçişten saniyeler sonra belirir. PH için karakteristiktir.
	Distonik tremor ve distoni ile birlikte tremor	Distonik tremor genellikle postür ve hareket (aksiyon tremoru), nadiren istirahat sırasında görülür. Distoninin olduğu beden bölgesi ile sınırlıdır. Düzensiz, sıçrayıcı özelliğin eşlik ettiği bir tremordur. Distoniye karşıt yöndeki postürde artar, distoni yönündeki postürde azalır veya geçer. Distoni ile birlikte olan tremor ise distoninin olmadığı beden bölgesinde olan ve ET'ye benzeyen bir tremordur.
	Serebellar tremor	İntansiyonel tremor (<5 Hz) ön plandadır. Lezyon tek taraflı ise tremor lezyon ile aynı tarafta görülür. Tremorun yanı sıra diğer serebellar işlev bozukluğu belirtileri de tabloya eşlik eder. ET'ye benzeyen >5 Hz frekansında postüral tremor da görülebilir. Titübasyon baş ve gövdede ortaya çıkan 3 Hz frekansında bir tremor olup serebellumun edinilmiş lezyonlarında görülür.
	Holmes tremoru	Bilateral üst ekstremiteleri etkiler. İstirahat, postüral ve kinetik özelliktedir. İstirahat tremoruna göre postüral ve özellikle kinetik tremor daha büyük genliklidir.
	Kanat çırpma tremoru	Üst ekstremiteler etkilenir. Kollar abdüksiyon postüründeyken belirginleşir. Yüksek genliklidir ve proksimal kas aktivitesi ile ilişkilidir.
	Nöropatik tremor	Ekstremiteleri etkileyen, ön planda aksiyon tremoru özelliğindedir. Periferik nöropati kliniği ve tanısının olduğu hastalarda görülür.
Diğerleri	Fonksiyonel tremor	Herhangi bir beden bölgesi etkilenmiş olabilir. Ani başlangıç, frekans ve genliğin değişken olması, dikkatin çelinmesi ile duraksaması, başka ekstremitenin ritmik hareketinin frekansına uyum göstermesi, bilinen organik tremorlardan farklı olması tanı için ipuçlarıdır.

[a]Lenka A, Jankovic J. Tremor syndromes: an updated review. Frontiers in Neurology 2021;12; Ure RJ, Dhanju S, Lang AE, Fasano A. Unusual tremor syndromes: know in order to recognise. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry 2016;87(11):1191-203 kaynaklarından uyarlanmıştır.[6,7]

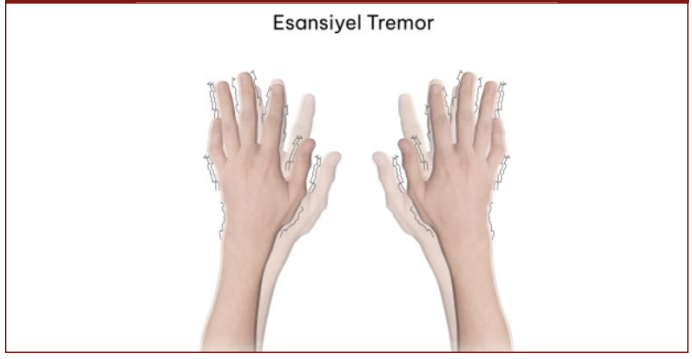
Aksiyon ve İstirahat Tremoru

Esansiyel Tremor ve Esansiyel Tremor-Artı

Esansiyel tremor (ET) en az 3 yıldır olan üst ekstremitelerin saf (izole) aksiyon tremoru (postür ve hareket sırasında beliren) olarak tanımlanır. Tremorun genliği genellikle iki üst ekstremite arasında hafif asimetriktir. Hastaların % 5'inde tremor tek taraflı veya belirgin derecede asimetrik olabilir[8]. Baş, ses ve alt ekstremiteler gibi başka beden bölgelerinde de tremor olabilir. Ancak parkinsonizm, distoni, ataksi gibi başka nörolojik belirti ve bulguların olmaması gerekir. Ancak tandem yürüyüşte belli olan ataksi, hafif distonik postür ve hafif bellek kusuru gibi muayeneyi yapanlar arasında anlamı farklı yorumlanabilecek belirti ve bulgular tremora eşlik ediyorsa klinik tablo ET-artı (ET-plus) olarak isimlendirilir. Bu tanım dikkate alınarak yapılan bildirilerde ET-artı hastalarının saf ET hastalarından daha çok olduğu belirtilmektedir[9]. ET hastalarında üst ekstremitelerde görülen aksiyon tremorunun kinetik bileşeninin postüral bileşene göre daha belirgin olması beklenir.

ET'de aksiyon tremorunun frekansı 4-12 Hz gibi geniş bir aralıkta olabilir. Yaş arttıkça tremor frekansı düşer. Postüral tremor kollar öne uzatılmış ve eller pronasyonda iken veya kollar abdüksiyonda, dirsekler fleksiyonda ve eller göğüs hizasında pronasyon postüründe (kanat çırpma pozisyonu) iken muayene edilirse daha kolay fark edilir. Kinetik tremor parmak-burun-parmak testi, bardaktan bardağa su aktarılması manevrası ve spiral çizimi ile değerlendirilir. Her iki üst ekstremitede tremor frekansı benzer olsa da tremor genliği asimetrik olabilir. Aile öyküsü ve alkole yanıt ET tanısını destekleyen verilerdir. ET'yi distonik el tremorundan ayırt etmek, özellikle distonik postür hafif derecede ise zor olabilir. Distonik tremorun anormal el postürünün yanı sıra sıçrayıcı bileşeninin olması, duysal hile, tremorun hafiflediği veya durduğu bir postürün olması (null point) distonik tremor lehine bulgulardır.

Şekil 3. Postüral tremor



ET hastalarında zaman içinde tremorun genliği artar ve ses, dil, baş ve alt ekstremite tremoru tabloya ilave olabilir. Ayrıca bazı hastalarda klinik tablo saf tremor sendromu olmaktan çıkar ve parkinsonizm, distoni, ataksi ve diğer hareket bozuklukları ilave olabilir.[10, 11] ET hastalarında PH'da olduğuna benzer şekilde bilişsel bozukluk, anksiyete, depresyon, apati ve uyku bozuklukları da

ortaya çıkabilir.

PH'nın progresyon süreci içinde de ET tabloya ilave olabilir. Bu hastalarda tremor ağırlıklı PH'da olduğu gibi hastalık progresyon hızının daha yavaş olduğu görülmüştür.[6] Bazı ET hastalarında zaman içinde PH için özgün belirtiler (hiposmi, REM davranış bozukluğu, görsel varsanılar, konstipasyon ve diğer disotonomi belirtileri, dürtü kontrol bozukluğu) ortaya çıkabilir.[12] Bu belirtilerin süreç içinde ortaya çıkışı ET'ye PH'nın ilave olacağının habercisidir.

ET ve PH birlikteliğine benzer bir durum ET ve distoni arasında da söz konusudur. Distoni hastalarının yaklaşık yarısında sırasıyla baş, üst ekstremiteler ve diğer benden bölgelerinde tremor olduğu bildirilmiştir[13]. Distoni ve tremorun birlikte olduğu hastaların da yaklaşık yarısında tremorun ET benzeri özellikte olduğu belirtilmektedir. ET hastalarının birçoğunda otozomal dominan geçişi destekleyecek şekilde aile öyküsünden söz edilir.

Diğer İzole Aksiyon Tremoru Sendromları

Bazı hastalarda karşılaşılan tremor sendromları tanımlanmış sendromların kriterlerini karşılamıyor olabilir. Örneğin diğer özellikleri ET ile uyumlu olsa da 3 yıldan kısa süreli izole tremor ET olarak kabul edilemez ve süreç içinde diğer tanılara yönlendirecek başka belirti ve bulgular ortaya çıkabilir. Bu grup **"tanımlanmamış tremor"** olarak isimlendirilir. Örneğin anoktamin 3 geni mutasyonu (DYT24) otozomal dominan kraniyoservikal distoni ile karakterize olsa da başlangıç döneminde yalnızca üst ekstremitelerde tremor görülebilir. Bu hastalarda tremor sıklıkla baş ve üst ekstremiteleri içerir ve ekstremitelerdeki tremor sıklıkla asimetriktir. Bazı spinoserebellar ataksi (SCA) tiplerinde de (SCA12 gibi) ataksi belirmeden önce üst ekstremitelerde aksiyon tremoru olabilir.[6] Tanımlanmamış tremor grubuna giren hastalarda klinik muayenenin yanı sıra yüzeyel elektrodların kullanıldığı elektromiyografi ile tremor analizi tanıya katkı sağlayabilir.

İzole İstirahat Tremoru

Bu tür tremor klasik olarak PH'da görülse de uzun süredir ET olan kimselerde ve bazı parkinsonizm sendromlarında da görülebilir. Tremorun istemli hareketin başlatılması ile duraksaması genellikle PH gibi dopaminerjik defisit ile karakterize bir durumu düşündürür. İzole istirahat tremoru olan hastaların birçoğunda gelecekte PH'nın gelişmesi bu durumun **"benign tremorlu parkinsonizm"** olarak isimlendirilmesine neden olmuştur. En az 2 yıldır olan izole istirahat tremoru **"monosemptomatik istirahat tremoru"** olarak isimlendirilir.[14] Bu hastaların çoğunda gelecekte PH gelişir. İstirahat tremorunun olduğu kimselerde ekstremite hareket ettirilip belirli bir postürü sürdürecek duruma getirildiğinde saniyeler içinde tremor tekrar ortaya çıkarsa **"tekrar beliren tremor"** (re-emergent tremor) olarak isimlendirilir. Bu postüral tremorun ortak özellikleri nedeniyle istirahat tremorunun bir türü olduğu ileri sürülmektedir. Distoni hastalarında distoninin olduğu beden bölgesi dışındaki bölgelerde istirahat tremoru ortaya çıkabilir. Bu tremor muhtemelen distonik tremor ile ilişkili olsa da tremor elde ortaya çıktığında PH ile karıştırılabilir. Distoniye eşlik eden ellerdeki istirahat tremoru tek taraflı veya bilateral, ancak asimetrik olma eğilimindedir.[15] İzole istirahat tremoru olan hastaların PH, ET ve distoni ile ilgili diğer bulgular açısından ayrıntılı muayene edilmesi gerekir. İstirahat tremorunu izole olarak nitelemeden önce EMG ve akselerometri ile klinik muayenede görülemeyen aksiyon tremorunun araştırılması gerekebilir. Bu olanak elde yoksa **"klinik izole tremor sendromu"** teriminin kullanılması önerilir.

Abartılı Fizyolojik Tremor (Enhanced Physiologic Tremor)

Normal kimselerde aşırı kas aktivitesi gerektiren fizik egzersiz gibi durumlar sırasında veya hemen sonrasında tremor ortaya çıkabilir. Artmış fizyolojik tremor en sık rastlanan postüral tremor çeşididir ve iki taraflı eller ile parmaklarda görülür. Beraberinde sıklıkla avuçlarda terleme artışı da vardır ve muhtemelen sempatik aktivite artışı ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Genliği düşük ve frekansı yüksek (8-12 Hz) olduğu için çıplak göz ile ayırt edilemeyebilir. Ellerin üzerine yerleştirilen bir kâğıt parçası ile daha rahat fark edilir. Ağır egzersiz, yorgunluk, anksiyete psişik baskı, aşırı kafein kullanımı, hipertiroidi gibi hipermetabolik durumlar, hipoglisemi ve sempatomimetik ilaçlar ile şiddetlenir.

İzometrik Tremor

Kasların hareket oluşturmadan tonik ve güçlü kasıldığı durumlarda ortaya çıkar. Pazar poşeti taşıma, bir nesneyi veya muayene edenin parmaklarını aynı derecede kuvvetli sıkma, oturur durumda bacakları destek olmaksızın öne uzatma gibi durumlarda görülen bu tremor çeşidi izole olabileceği gibi PH, ET ve distoni ile birlikte de görülebilir.

Fokal Tremorlar

Baş, yumuşak damak, ses ve çenede tremor görülebilir. Yumuşak damak tremoru (palatal tremor) elektrofizyolojik özellikleri nedeniyle miyoklonus olarak da değerlendirilmektedir.

Ses tremoru: Bedenin başka bir bölgesinde tremor eşlik etmiyor ise izole ses tremorundan söz edilir. Sesin üretimi ile ilgili yapıları etkileyen distoni halinde de ortaya çıkabilir. Ses tremoru sesin şiddeti ve frekansında dalgalanma ve sesin zaman zaman kesintiye uğraması ile karakterizedir. Distoninin eşlik ettiği ses tremorunda (spazmodik disfoni) sesteki kesintiler daha belirgindir. Bu ses kesintilerinin vokal kordların tremoru baskılamak için istemli olarak kasılması sonucu gelişen bir telafi mekanizması ile ilişkili olduğu ileri sürülmektedir. Ses tremorunun frekansı 3,8-5 Hz aralığında olup sıklıkla baş tremoru, ET, servikal ve orofasiyal distoni ile birlikte görülür. Huntington hastalığı, MSA, PSP gibi atipik parkinsonizm sendromları, serebellar ataksi, motor nöron hastalığı ve multipl sklerozda da görülebilir.

Baş tremoru: Baş tremoru ET ve servikal distonide sık görülür. Beraberinde distoni veya başka bir beden bölgesinde tremor yoksa izole baş tremoru olarak isimlendirilir. Nadir olmayarak aile öyküsünde tremor veya başka bir hareket bozukluğundan söz edilir. Ellerde tremor olmasa da aile öyküsünde ET'nin sık olması patofizyolojisinin ET ile benzer olduğunu düşündürür. ET'de baş hareketlerinin yönüne göre 3 tip tremor ayrıştırılmıştır; evet-evet, hayır-hayır ve eğik eksen çevresinde dönme şeklinde. Baş tremoru olan hastaların daha çok 50 yaş üstü kadınlar olduğu bildirilmiştir[16]. ET ilerledikçe ellerdeki tremora baş tremorunun ilave olma olasılığı artar.

Baş tremoru bazı servikal distoni hastalarında distoninin ortaya çıkmasından önce başlayabilir. Servikal distoni hastalarında baş tremorunun yönü distoninin başı dönmeye zorladığı yön ile ilişki-

lidir ve baş distoninin döndürdüğü yöne döndürülünce azalır, karşı tarafa döndürüldüğünde ise belirginleşir. Baş distoni yönünde döndürüldüğünde belirli bir açıda tremor ortadan kalkabilir (null point). Bu özellik ET ile ayırıcı tanıda önemlidir. ET ile ilişkili baş tremoru sırtüstü yatar pozisyonda geçerken distoni ile ilişkili baş tremoru yatar pozisyonda devam eder ve distonik postür tremora eşlik eder[17]. Baş tremoru olan servikal distoni hastalarında distoninin daha hafif seyrettiği, tabloya ataksi ilave olma olasılığının ise daha yüksek olduğu bildirilmiştir.

Palatal tremor: Yumuşak damak ve uvulanın sürekli, ritmik, anormal hareketini ifade eder. Bu özelliği ile tremor olarak nitelense de yalnızca agonist kasların ritmik aktivasyonu sonucu olduğu ve sıklıkla sıçrayıcı ve aritmik özelliğinin de olması nedeniyle palatal miyoklonus olarak da isimlendirilmektedir. Ataksi başta olmak üzere diğer belirti ve bulguların eşlik edişine göre semptomatik (SPT) ve esansiyel (EPT) olarak iki gruba ayrıştırılır. EPT izole fokal tremor olarak kabul edilir. Sıklıkla ritmik, klik şeklinde tinnitus da eşlik eder. EPT'nin frekansı 0,5-5 Hz aralığında, SPT'nin ise 1,5-3 Hz aralığındadır.[5, 6] SPT'ye EPT'den daha sık rastlanır. SPT yüz, baş, üst ekstremite ve alt ekstremitede düşük frekanslı, ritmik sıçrayıcı hareketler ile karakterize miyoritmi ile birlikte olabilir. EPT'nin uykuda geçmesi de SPT'den ayırt ettirici bir başka özelliğidir. Palatal tremorun fonksiyonel olduğu olgular da bildirilmiştir. SPT en sık vertebrobaziler sistem sulama alanındaki vasküler lezyonlar, travmatik beyin sapı lezyonları, genetik geçişli bazı hastalıklar (mitokondriyal bir enzim olan polimeraz-gamma ile ilişkili mutasyonlar), SCA20, Alexander hastalığı gibi), progresif ataksi ile birlikte palatal tremor, Whipple hastalığı, tüberküloz ve toksoplazmozis gibi infeksiyon hastalıkları, nörosarkoidoz, multipl skleroz, Behçet hastalığı gibi inflamatuvar-demiyelizan hastalıklar ve arka çukurda yerleşik tümörlerin bir belirtisi olarak da ortaya çıkabilir.

Eyleme özgü tremor: Yazı yazma, bir müzik aleti çalma gibi özel eylemler sırasında veya eylemi başlatan postüre geçilmesi ile ortaya çıkan tremor çeşididir. En sık görülen primer yazı yazma tremorunda tremor yalnızca el yazı yazma pozisyonunda iken veya yazarken ortaya çıkar.

Şekil 4. Yazı Yazma Tremoru



İki tipi ayrıştırılmıştır. A tipinde yazı yazarken, B tipinde ise elin yazı yazma için gerekli postürü almasından itibaren tremor başlar. Zaman içinde karşı elde de ortaya çıkabilir. Yazı yazma sırasında tremorun olduğu elin karşı tarafındaki elde, yazı için kullanılan eldekine benzer hareketler görülebilir. Bu durum ayna hareketi olarak isimlendirilir ve distonik tremor lehine bir bulgudur. Primer yazı yazma tremorunun frekansı 5-7 Hz arasındadır ve sıklıkla sıçrayıcı bileşen de içerir. İzole bir tremor çeşidi mi olduğu, ya da yazı yazma krampı gibi distonik bir fenomenin bileşeni mi olduğu tartışmalıdır. Elektrofizyolojik özellikleri eyleme özgü distoninin bir çeşidi olduğunu desteklemektedir. Eyleme özgü tremor bir müzik aleti çalma, yemek yerken veya su içerken ortaya çıkan orolingual tremor biçiminde de olabilir. Eyleme özgü tremorun olduğu bazı hastalarda zaman içinde PH ortaya çıkabilir.

Ortostatik Tremor

Bacaklarda, ayakta dururken ortaya çıkan, 13-18 Hz aralığında yüksek frekanslı bir tremor çeşididir. Eşlik eden başka semptom yoksa primer ortostatik tremordan (OT) söz edilir. Düşük genlikli bir tremordur ve oturur durumda, ya da yatarken geçer. Genlik ve frekans özellikleri nedeniyle çıplak gözle ayırt edilmesi zor olabilir. Hastanın giysisinin titreşmesi, palpasyon ve stetoskopun çanı ile oskültasyon sırasında daha rahat fark edilebilir. Tanı için yüzeyel elektrodlar ile EMG kaydı gereklidir. Subjektif dengesizlik hissi ve/veya ayakta iken distal bacak kaslarında kramp tremora eşlik edebilir.

OT'ye parkinsonizm, ataksi veya demans eşlik ediyorsa OT-plus (OT-artı) tanısından söz edilir. OT'nin PH ve ET'de görülen alt ekstremite tremoru ile ortostatik miyoklonustan ayırt edilmesi gerekir. OT'de beden ağırlığı bir yere dayanarak ellere aktarıldığında alt ekstremitelerdeki tremorun geçmesiyle birlikte kollarda tremorun ortaya çıkması ayırt ettirici bir özelliktir.[18] OT'nin izole olduğu veya PH ya da ET ile birlikte olduğu ve tremor frekansının <13Hz olduğu "yavaş OT" olguları da bildirilmiştir.

Başka Nörolojik Özellikler İle Birlikte Olan Tremor

Parkinsonizm ile birlikte olan tremor: İstirahat tremoru PH'nın tanı koydurucu klinik özelliklerinden biridir. Nöropatolojik inceleme ile kesin PH tanısı konmuş hastaların %69'unda ilk başvuruda istirahat tremoru olduğu, %75'inde ise hastalık süreci içinde çıktığı bildirilmiştir.[19] PH'da görülen istirahat tremoru tipik olarak asimetrik olup frekansı 4-6 Hz aralığındadır ve sıklıkla ellerde hap yapma şeklinde görülür. Dil, çene, alt ekstremite gibi başka beden bölgelerinde de olabilir ve yürüyüş sırasında belirginleşebilir. Zihinsel aktivite veya karşı ekstremitenin hareketini gerektiren işler sırasında ortaya çıkabilir. Tremorun istemli hareket sırasında geçmesi PH'da görülen istirahat tremoru için tipik bir özelliktir. Bazı hastalarda diğer parkinsonizm belirti ve bulgularının olduğu tarafın karşı tarafında tremor daha belirgin olabilir. Bazı hastalarda ise hastalığın progresyon süreci içinde azalıp kaybolabilir. Bradikinezi ve rijiditeye kıyasla temorun levodopaya yanıtı genellikle daha azdır ve nigrostriatal dejenerasyon derecesi ile tremor arasında korrelasyon olmadığı bildirilmiştir.[20] İstirahat tremorunun nöroanatomik temeli konusunda yeterli bilgi olmasa da hem bazal gangliyonlar hem de serebello-talamo-kortikal bağlantılardaki işlev bozukluğu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Tekrar beliren (re-emergent) tremor: PH'da görülen kolların öne uzatılmasıyla saniyeler içinde beliren postüral tremor için kullanılan bir terimdir. Genellikle istirahat tremoru ile birlikte olsa da nadiren istirahat tremoru olmaksızın da ortaya çıkabilir. Frekansı 3-5 Hz aralığında olup istirahat tremoru ile örtüşür. Tremorun ekseni ve levodopaya yanıtı da istirahat tremoru ile benzerdir. Genliği ile

ortaya çıkması için geçen süre arasında ters ilişki söz konusudur. Tremorun postüre ulaşıldıktan sonra ortaya çıkması için geçen süre ve genliği levodopa etkisi ile değişir. Tekrar beliren postüral tremor dil ve çenede de görülebilir.

Distonik tremor ve distoniye eşlik eden tremor: Tremor distoninin olduğu beden bölgesinde ise distonik tremor, distoninin olmadığı bir beden bölgesinde görülüyor ise "distoni ile birlikte olan tremor"dan söz edilir. Örneğin servikal distoni olan bir hastada elde tremor görülür ise distoni ile birlikte olan tremor olarak kabul edilir. Distonik tremor en sık servikal distonide baş tremoru şeklinde görülür ve genellikle ya distoni ile birlikte veya distoni belirdikten sonra ortaya çıkar. Distonik tremorun özelliği genlik ve frekansının düzenli olmamasıdır. Postüral, kinetik veya istirahat tremoru şeklinde ortaya çıkabilen distonik tremor bunların bileşimi şeklinde de olabilir. Distonik tremor distoni gibi duysal hile ile hafifleyebilir veya baskılanabilir. Önceden belirtildiği gibi distonik beden bölgesine distoni ile uyumlu yönde, belirli bir açıda pozisyon verildiğinde distonik tremor hafifleyebilir veya ortadan kalkabilir. Bunun aksi yöndeki, distonik hareketin karşı yönündeki postürlerde tremor genliği genellikle artar.

Serebellar tremor: Serebellum ve bağlantılarının lezyonu halinde ortaya çıkar. Serebellumun spinoserebellar ataksiler gibi dejeneratif hastalıklarında, infeksiyöz veya otoimmün/paraneoplastik serebellar dejenerasyonda, neoplazmlar ve vasküler lezyonlarında görülür. ET, distonik tremor ve ortostatik tremorun patofizyolojisinde de serebellumun rolü olduğu düşünülmektedir. En sık görülen serebellar tremor çeşidi frekansı <5 Hz olan intansiyonel tremordur. Ancak bazı spinoserebellar ataksi tiplerinde görüldüğü gibi 6- 8Hz frekans aralığında olan postüral ve daha nadiren istirahat tremoru da görülebilir.[21]

Holmes tremoru: İstirahat, postür ve hareket sırasında olan, 3-4 Hz frekansında, genellikle yüksek genlikli bir tremor çeşididir. Üst ekstremitelerde tek taraflı veya asimetrik proksimal kas aktivitesinden kaynaklanan bir tremordur. Genliği genellikle postürün sürdürülmesi ve hareket sırasında daha fazladır. İlk kez üst beyin sapında, nukleus ruberi içine alan lezyonlarda tarif edildiği için rubral tremor olarak isimlendirilmiştir. Beyinsapı ve talamus ile bağlantılarını içine alan yapısal lezyonlarla ilişkili olarak ve intrakraniyal hipotansiyonda ortaya çıkabilir. Hemen her hastada hemiparezi, ataksi, hipoestezi ve distoni gibi başka belirti ve bulgularla birlikte görülür. Neden olan lezyonun gelişimi ile tremorun ortaya çıkması arasında haftalar ile aylar boyu zaman geçmesi gerekebilir. Miyoritmi ile birlikte olabilir. Fenotip olarak farklı 2 tip tarif edilmiştir. Mezensefalondaki lezyon ile ilişkili Holmes tremorunda istirahat tremoru ile birlikte miyoritmi ve distal distonik postür görülürken talamik Holmes tremorunda distal koreoatetoid hareketler, belirgin distonik postür ve propriyoseptif duyu kaybı söz konusudur.

Miyoritmi: Kraniyal ve/veya ekstremite kaslarını etkileyen, yavaş, ritmik, tekrarlayan sıçrayıcı hareketler ile karakterize düşük frekanslı (1-4 Hz) bir anormal harekettir. Sıklıkla distoni, palatal tremor, göz hareket bozuklukları, ataksi ile birlikte görülür. Nadiren yüzde izole olarak ortaya çıkabilir. Hemen her zaman üst beyin sapı ve talamusu içeren lezyonlar ile ilişkilidir. Whipple hastalığında diğer hastalık belirtilerinin yanı sıra gözlerde konverjans-diverjans şeklinde hareketler ile beraber çiğneme kaslarında miyoritminin görülmesi tedavi olanağı olan bu hastalığın tanısı için önemlidir. Beyin damar hastalıkları, otoimmün ve paraneoplastik ensefalitler (Hashimoto ensefalopatisi, anti-NMDA reseptörleri ve anti- IgLON5 ensefaliti gibi), X-ile ilişkili distoni-parkinsonizm hastalığının belirtisi olarak da ortaya çıkabilir.[6]

Kanat çırpma tremoru: Sıklıkla Holmes tremorunun bileşeni olan bir tremor çeşididir. Klasik olarak başka tremor çeşitlerinin de görüldüğü Wilson hastalığı ile ilişkilendirilir. Kollar abdüksiyonda, dirsekler fleksiyonda ve avuçlar zemine dönük iken ortaya çıkan, düşük frekanslı, yüksek genlikli bir postüral tremor çeşididir.

Şekil 5. Kanat Çırpma Tremoru



Nöropatik tremor: Ağır periferik nöropatinin olduğu hastalarda, başka bir hareket bozukluğu eşlik etmeksizin tremor görülebilir. Frekansı 3-6 Hz aralığında olup en sık postüral, daha nadiren kinetik ve istirahat tremoru şeklinde ortaya çıkar. Genellikle üst ekstremiteleri etkiler ve yük bindirilmesi ile değişmez.[22] IgM paraproteinemik nöropatiler, kronik inflamatuvar demiyelizan nöropati ve ileti bloklu multifokal motor nöropati gibi inflamatuvar nöropatilerde ve Charcot-Marie-Tooth hastalığında görüldüğü bildirilmiştir.

Fonksiyonel tremor

Önceleri psikojen tremor olarak isimlendirilen bu tremor hastaların etiketlendiği gerekçesi ile artık fonksiyonel tremor olarak isimlendirilmektedir. En sık görülen fonksiyonel hareket bozukluğudur. Genlik ve frekansının değişken olması, başkası tarafından durdurulmaya çalışıldığında şiddetlenmesi, zihinsel aktivite ve başka ekstremiteye yaptırılan karmaşık, ardı sıra hareketler sırasında duraksaması, yine başka ekstremiteye yaptırılan istemli, ritmik hareketlerin frekansına uyum göstererek değişmesi, birden çok beden bölgesinde eş zamanlı ve aynı frekansta olması tanı için önemli özellikleridir. Tremorun başlangıcı genellikle anidir. Farklı zamanlarda tremorun özellikleri ve etkilediği beden bölgesi değişebilir. En sık ellerde görülür.

Tremorun Diğer Nadir Görülen Çeşitleri

Spinoserebelar Ataksilerde Tremor

SCA12 hastalarında en sık görülen başlangıç belirtisi üst ekstremitelerde ET ile karıştırılabilen aksiyon tremorudur[6]. Yürüyüş ve ekstremite ataksisi daha sonra gelişir. Tremorun ET'ye göre daha yavaş olması, proksimal kaslardan kaynaklanması ve ekstremiteler arasında tremor genliğinin asimetrik olması ET ile ayırıcı tanı-

sında yararlı olabilecek özellikleridir.

Frajil-X Tremor Ataksi Sendromu

Frajil-X mental retardasyon 1 genindeki premutasyon sonucunda gelişen nörodejeneratif bir hastalıktır. Tremor ve ataksinin yanı sıra bilişsel bozukluk, parkinsonizm, periferik nöropati, anksiyete, depresyon, apati ve otonom işlev bozukluğu belirtileri ile karakterizedir. MSA ile karıştırılabilir [23]. Üst ekstremitelerde görülen aksiyon tremoru tipik olsa da istirahat tremoru da görülebilir. Hastalığın erken evresinde tabloya ilave olan ataksi ve bilişsel bozukluk ile ET ve PH'dan ayırt edilebilir.

Tremorun Görüldüğü Diğer Genetik Geçişli Hastalıklar

Klinefelter sendromu, spinal ve bulber müsküler atrofi (Kennedy hastalığı) halinde ön planda olan diğer belirti ve bulguların yanında tremor da görülebilir. Herediter çene tremoru (herediter geniospazm) otozomal dominan geçişli, mentalis kasının 2-11 Hz aralığındaki frekansta ritmik kasılmaları ile ortaya çıkan bir fokal tremor türüdür. Emosyonel tetikleyici durumlar ve anksiyete ile ortaya çıkan ve saniyeler ile saatler arası devam eden, progresyon göstermeyen ve uzun vadede başka bir hastalığa evrilmeyen selim bir tremordur.

Distoni

Distoni esansiyel tremor ve PH'dan sonra üçüncü sıklıkta görülen hareket bozukluğudur. Devamlı veya aralıklı kas kasılmaları sonucunda gelişen anormal, sıklıkla tekrarlayıcı hareket ve postürler olarak tanımlanır.[24] Distonik hareketler genellikle aynı görünümde tekrarlayan, bir eksen çevresinde bükülme şeklinde, bazen tremor özelliği de olan hareketlerdir. Sıklıkla istemli hareket sırasında tetiklenir veya şiddetlenir. Kas kasılması amaca yönelik hareket için gerekli kaslar dışındaki kaslarda da görülebilir ve "kas aktivitesinin taşması" olarak isimlendirilir.[25] 2013'te yayımlanan ve halen kullanılmakta olan tanımlamanın yanı sıra tanıya sistematik yaklaşım amacıyla bir başka sınıflama önerilmiştir.[26] Bu sınıflamaya göre izlenmesi önerilen yol iki aşamalıdır. Birinci basamakta klinik özellikler, başlangıç yaşı ve distoninin görüldüğü beden bölgeleri, zaman içinde gelişim özelliği ve distoniye eşlik eden başka belirti ve bulgular belirlenir. İkinci basamak sinir sistemi patolojisi, kalıtsal geçiş düşünülüyorsa özelliği ve hastalığa zemin hazırlayan diğer faktörleri içeren etyoloji ile ilgilidir.

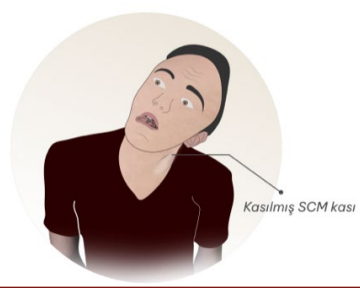
Başlangıç yaşı distoninin etyolojisi ve progresyon özellikleri yönünden yol gösterici olacaktır. Bu özellik irdelenirken 5 yaş grubu ayrıştırılır.

1. Bebeklik (0-2 yaş)
2. Çocukluk (3-12 yaş)
3. Ergenlik (13-20 yaş)
4. Erken erişkin dönemi (21-40 yaş)
5. Erişkin (40 yaş sonrası)

Çocukluk çağında başlayan distoni olgularında erişkin çağda başlayanlara göre altta yatan bir neden bulma olasılığı daha yüksektir. Yine çocukluk çağında başladığında distoninin jeneralize olma eğilimi daha yüksektir. 1 yaş öncesinde başlayan distoni büyük olasılıkla kalıtsal bir bozukluğu düşündürür.

Distoninin bedendeki dağılımına gelindiğinde kraniyal yapılar, servikal bölge, larinks, gövde ve uzuvlar tek başına veya birlikte etkilenmiş olabilir. Distoni etkilenen beden bölgeleri açısından çok çeşitlilik gösterir. Başlangıçta distoninin görüldüğü beden bölgesi hastalık süreci boyunca etkilenecek bölgeler ve progresyon konusunda öngörüde bulunmaya katkıda bulunur.

Şekil 6. Tortikollis



Fokal distoni: Bir beden bölgesi etkilenmiştir. En sık etkilenen bölgeler göz kapakları (blefarospazm), ağız ve çene (oromandibüler), boyun (servikal), larinks (laringeal) ve eldir (yazı yazma distonisi gibi). Servikal distoni olgularında omuz da etkilenmiş olabilir.

Segmental distoni: Birbirine komşu 2 veya daha çok beden bölgesi etkilenmiştir. Blefarospazmın yanısıra oromandibuler veya dil distonisi, her iki kol gibi.

Multifokal distoni: 2 veya daha çok birbirine komşu olmayan beden bölgesi etkilenmiştir.

Jeneralize distoni: Gövdenin yanı sıra 2 veya daha çok beden bölgesi etkilenmiştir.

Hemidistoni: Bir beden yarısındaki uzuvlar etkilenmiştir. Hemen her zaman karşı beyin hemisferinde bir lezyon söz konusudur.

Şekil 7. Distoni görünümleri[a]



[a]Güneş Kızıltan'ın arşivinden alınmıştır.

Distoninin zaman içindeki seyri incelendiğinde de farklı klinik özellikler ayrıştırılabilir. Distoni ortaya çıktığı zamandan sonra statik seyir izleyebilir. Bazı hastalarda distoninin şiddetinin artması veya etkilediği beden bölgelerinin genişlemesi şeklinde progresyon görülür. Distoni gün boyu hemen hemen aynı derecede olacak şekilde sürekli olabilir veya belirli tetikleyici faktörler ile paroksismal ortaya çıkabilir. Bu durumda hastalar epizodlar arasında

genellikle yakınmasızdır. Genellikle uyku ve yorgunluk ile şiddeti değişen, gün içinde dalgalı seyir (dopa yanıtlı distonide olduğu gibi) söz konusu olabilir. Distoni belirli postürler veya yazı yazma, ya da bir müzik aleti çalma gibi özel eylemler sırasında belirebilir. Bazı hastalarda "duysal hile" olarak nitelenen belirli manevralarla düzelebilir. Örneğin bir servikal distoni hastası elini yanağına değdirdiğinde, hatta bu hareketin seyri sırasında distoni hafifler veya düzelebilir.

Distoni tek başına veya başka bir hareket bozukluğu ile birlikte olabilir. İzole distoni olarak isimlendirilen grupta distoni tek başına veya tremor ile birlikte görülürken kombine distoni durumunda miyoklonus, parkinsonizm veya başka hareket bozuklukları, ya da hareket bozukluğu dışı belirtiler de tabloya ilave olmuştur. Bazı hastalarda ise distoni başka bir nörolojik veya sistemik hastalığın, çoğunlukla geri planda olan belirtisi olarak ortaya çıkar. Kompleks distoni olarak gruplandırılan bu grupta distoninin görünümü ve şiddeti geniş bir yelpaze içinde çeşitlilik gösterir. Nörodejeneratif hastalıklar, beyinde kalsiyum veya demir birikimi ile karakterize hastalıklar, lipid metabolizma bozuklukları, mitokondriyal hastalıklar, organik asidüriler ve tiamin metabolizma bozuklukları kompleks distoninin görüldüğü hastalıklar arasındadır. Wilson hastalığında distoni parkinsonizm, miyoklonus, kore, tik bozukluğu ve karaciğer işlev bozukluğu ile birlikte görülebilir.

Tanıya yönelik ikinci aşama distoninin etyolojik özelliklerini içerir. Bu açıdan da heterojen bir hareket bozukluğu olan distoni kalıtsal veya edinilmiş etyoloji temelinde gelişmiş olabilir. Kalıtsal distoniler otozomal dominan, resesif, X ile ilişkili resesif, mitokondriyal DNA geçişli olabilir. Edinilmiş grupta ise perinatal beyin hasarı (distonik serebral palsi), infeksiyöz ve otoimmün, ya da paraneoplastik inflamatuvar hastalıklar, ilaç yan etkileri ve toksinlere bağlı durumlar, vasküler lezyonlar, beyin, beyinsapı ve medülla spinaliste yerleşik neoplazmlar, travma sonucu gelişen beyin hasarı ve fonksiyonel distoni yer alır.

Tanıya yaklaşımda birinci bölümde yer alan klinik özellikler etyolojik tanı için istenmesi gerekli genetik testler ve progresyon konusunda öngörüde bulunmaya katkıda bulunacaktır. Örneğin uzuv distonisi olan hastalarda kraniyal distoninin olduğu hastalara göre genetik bir neden bulunma olasılığı daha yüksektir. Genetik nedeni bilinen izole distoni hastalarının hemen hepsinde kalıtım otozomal dominan özelliktedir. Buna karşın otozomal ve X ile ilişkili resesif geçişli distoniler ile mitokondriyal hastalıklarda klinik tablo kompleks distoni şeklinde ortaya çıkar.

Kore

Değişik beden bölgelerinde öngörülemeyen biçimde, birbirinin ardı sıra ortaya çıkan, kısa süreli, sıçrayıcı, istemsiz hareketleri ifade eder.[27] Yunanca horos (dans) kelimesinden türetilmiştir. Genellikle jeneralize olmasına rağmen bir beden bölgesi (örneğin yüz) veya beden yarımında (hemikore) sınırlı olabilir. Hastalar sürekli huzursuz izlenimi uyandırırlar. Farklı beden bölgelerinde rastgele ortaya çıkması ve bir bölgenin ardından diğerinde belirmesi sıçrayıcı özelliği olan miyoklonus ve tik gibi diğer hareket bozukluklarından farkını oluşturur. Koreik hareketlerin bir diğer özelliği de istemsiz hareketin istemli harekete dönüştürülüp hastanın hastalığı gizlemeye çalışıyor izlenimi uyandırmasıdır (parakinezi). Miyoklonus koreye göre daha hızlı ve kısa süreli olup korede olduğu gibi hareketin tepe noktasında kısa süreli duraksama olmaz. Hastanın el parmakları tutulduğunda miyoklonus ile kore daha rahat ayırt edilebilir. Tiklerin istemli olarak uzun süre baskılanması ayırt ettirici bir özelliktir. Distonik tremor sıklıkla tremor kelimesi ile uyumsuz olacak şekilde düzensiz ve sıçrayıcıdır ve kore ile karıştırılabilir. Ancak hep belirli bir biçimde tekrarlaması, kore gibi gelişigüzel beden bölgelerinde birbirinin peşi sıra olmaması, duysal hile ve belirli bir pozisyonda düzelmesi, ayna hareketlerinin olması ile koreden ayırt edilebilir. Korenin bir diğer özelliği de dilin dışarıda tutulması veya kolların öne uzatılması gibi bir postürün sürdürülmesinde kesintiler olmasıdır. Negatif miyoklonustan farklı olarak postürü kesintiye uğratan hareketin yerçekimi yönünde olması şart değildir. Bu durum motor istikrarsızlık olarak isimlendirilir. Hastadan muayene edenin elini aynı kuvvetle sürekli sıkması istendiğinde kavrama gücünün düzensiz olarak artıp azalması da motor istikrarsızlık belirtisidir.

Bazen anormal istemsiz hareketler tanımlanırken koreoatetoz terimi kullanılır. Atetoz (sabit pozisyonu sürdürememe) daha çok parmaklarda, yavaş, kıvrılıp bükülme şeklinde hareketlerdir ve genellikle distoni ile birlikte görülür.

Ballizm büyük genlikli, uzuvların proksimal kısımlarındaki kas aktivitesiyle ilişkili, üst ekstremitelerde fırlatma, alt ekstremitelerde tekme atmaya benzeyen koreik hareketlerdir. Tek uzvu etkilemişse monoballizm, bir beden yarısı etkilenmişse hemiballizm, bacaklar etkilenmiş ise paraballizm olarak isimlendirilir. Hemiballizm en sık görülen şekli olup genellikle karşı hemisferde subtalamik çekirdek, diğer bazal gangliyon yapılarını içeren vasküler lezyonlar ve nonketotik hiperozmolar hiperglisemi sonucu gelişir.

Miyoklonus

Miyoklonus sıçrayıcı, ani, şimşek gibi kısa süreli, anormal istemsiz hareket olarak tanımlanır.[28] Bir beden bölgesi ile yapılabilecek en hızlı istemli hareketten daha hızlı ve kısa sürelidir. Kas kasılması sonucu pozitif bir semptom olabileceği gibi yerçekimine karşı bir postürün sürdürülmesi sırasında tonik kas kasılmasının ani ve kısa süreli çözülmesi sonucunda negatif bir semptom olarak da ortaya çıkabilir. Sıçrayıcı hareket ani olarak başlar ve koreden farklı olarak tepe noktasında duraksamadan biter. Distonik sıçramalar ve kore ile ilişkili sıçramalar da ani olabilir, ancak "şimşek gibi" kısa süreli değildir. Tremoru oluşturan deşarjlar kısa süreli olabilmesine karşın sıçrayıcı özellikte değildir.

Miyoklonusun alt tipleri ve etyolojisi çok çeşitlidir. Miyoklonus tanısına dayanak oluşturacak farklı sınıflamalar oluşturulmuştur. Bu sınıflamalar klinik özellikler, etyoloji ve miyoklonusun kaynağını aldığı anatomik yapılara özgü elektrofizyolojik özellikler üzerine kuruludur.

Tanıya yönelirken ilk olarak öykü kapsamında miyoklonusun başlangıç yaşı, zaman içinde yerleşim biçimi ve seyri, progresyon biçimi ve hızı, eşlik eden diğer sinir sistemi belirti ve bulguları, miyoklonusun ortaya çıkışı ile zaman bakımından ilişkili olabilecek ilaç başlanması ve aile öyküsü soruşturulur. Bu özellikler miyoklonusun etyolojik tanısı için yol gösterici olabilir. Örneğin subakut başlangıç altta yatan patolojinin enflamatuvar (infeksiyöz, postinfeksiyöz, otoimmün veya paraneoplastik) veya toksik-metabolik etyolojiye bağlı olduğunu düşündürür. Aile öyküsünün olması, özellikle miyoklonusun bir epileptik sendromun parçası olması genetik bir nedene yönlendirir. Miyoklonusa eşlik eden nörolojik

veya diğer sistemler ile ilgili belirtiler etyolojik tanı için önemlidir.

Muayenede miyoklonusun hareket ile ilişkisi, genliği, bedendeki dağılımı, pozitif ve negatif miyoklonus ayrımı hakkında bilgi elde edilir. Miyoklonus istirahatte olabileceği gibi hareket ile ve/veya beklenmedik dokunma, ses ve görüntü şeklinde dış uyarılar ile tetiklenebilir (refleks miyoklonus). El parmakları genellikle dokunma veya germe şeklinde uyarılara en duyarlı olan beden bölgeleridir. Miyoklonusun bedendeki dağılımı fokal, segmental, multifokal veya jeneralize olabilir. Fokal veya segmental miyoklonus durumunda sıçramalar bir beden bölgesinde ve birbirine komşu iki bölgede sınırlıdır. Multifokal miyoklonus halinde birbirine komşu olmayan en az iki beden bölgesinde görülür. Jeneralize miyoklonus halinde hemen hemen tüm bedende eş zamanlı sıçramalar söz konusudur. Segmental miyoklonus halinde sıçramalar ritmik olabilir ve bunun dışında kalan tüm miyoklonus çeşitleri aritmiktir.

Farklı etyolojiler farklı öykü ve muayene özellikleri gösterebilir. Fokal veya segmental miyoklonus yapısal lezyonlar için ipucu olabilir. Multifokal veya jeneralize dağılım ve kronik seyir ise genetik veya nörodejeneratif bir süreç lehinedir. Aynı derecede yol gösterici bir diğer durum da miyoklonusun yanı sıra diğer nörolojik belirti ve bulguların bulunmasıdır. Örneğin demansın eşlik etmesi miyoklonusun beyin korteksi kaynaklı olduğunu düşündürür. Parkinsonizm, distoni, ataksi, apraksi veya otonom disfonksiyonun eşlik etmesi atipik parkinsonizm sendromları tanısına yönlendirebilir.

Kas kasılmasının bir an için çözülmesi ile karakterize olan negatif miyoklonus hem kortikal hem de subkortikal mekanizmalar ile ortaya çıkabilir. Bir postürün sürdürülmesini sağlayan tonik kas kasılmasının göstergesi olan sürekli EMG aktivitesinde aralıklı kesintiler şeklinde görülür. Negatif miyoklonusun üç çeşidinden bahsedilir. Asteriksis halinde ellerde kanat çırpma şeklinde ritmik, tremor benzeri bir hareket ortaya çıkar. Sıklıkla hepatik ensefalopati gibi metabolik-toksik nedenlerle ilişkilidir. Aksiyal ve alt ekstremitelerin proksimal kısımlarının negatif miyoklonusu sarsak yürüyüş ve düşmelere neden olabilir (hipoksik ensefalopati veya Lance-Adams sendromunda olduğu gibi). Üçüncü çeşidi epileptik negatif miyoklonus oluşturur. EEG bulgusunun eşlik ettiği kas aktivitesinde kesinti ile karakterizedir.

Miyoklonusun kaynağını aldığı sinir sistemi yapılarına göre sınıflanması etyolojik tanıya yönelik olan 2. basamağa geçişte önemlidir. Bu sınıflamaya göre miyoklonus kortikal, subkortikal, spinal ve periferik olmak üzere dört grupta incelenir.[29]

Kortikal miyoklonus: Fokal veya multifokal sıçrayıcı hareketler ile karakterizedir. Korteksteki somatotopik haritada en fazla yer kaplayan yüz ve ellerde daha sık görülür. İstirahat sırasında da olabilir, ancak daha çok hareket ve dokunma gibi dış uyarılar ile tetiklenir. Pozitif ve/veya negatif miyoklonus şeklinde olabilir. Akut veya subakut başlangıç, özellikle hızlı progresyon ile birlikte olduğunda edinilmiş nedenleri, genç yaşlarda başlamış ve yavaş progresyon gösteriyorsa kalıtımsal bir etyolojiyi düşündürür. En sık karşılaşılan kortikal miyoklonus nedenleri edinilmiş olanlardır ve ilaç yan etkisi, böbrek veya karaciğer işlev bozukluğu gibi metabolik hastalıkları içerir. Etyoloji listesinde merkezi sinir sistemini etkileyen infeksiyon hastalıkları, otoimmün ve paraneoplastik nedenler de yer alır.

Genetik geçişli kortikal miyoklonus nedenleri 4 ana grupta sınıflanmaktadır;

1. Epilepsi ile ilişkili olanlar
2. Progresif miyoklonik ensefalopatiler
3. Metabolik bozukluklar
4. Ataksi sendromları

Subkortikal miyoklonus: Korteks ve medülla spinalis arasındaki yapılardan, genellikle bazal gangliyonlar ve beyin sapından kaynağını alır. Beyin sapından kaynaklanan miyoklonus fizyolojik miyoklonus (hıçkırık ve uykuya dalma sırasında görülen miyoklonus), retiküler refleks miyoklonus, aşırı irkilme sendromları ve opsoklonus-miyoklonus sendromu gibi farklı fenotipler şeklinde ortaya çıkabilir. Retiküler refleks miyoklonus ve aşırı irkilme sendromu jeneralize, senkron, ön planda gövdeyi etkileyen, aksiyal sıçramalar ile karakterizedir. Her iki durumda da miyoklonus dış uyarılar ile kolay tetiklenebilir. Retiküler refleks miyoklonus posthipoksik ensefalopati, ensefalitik ve üremik ensefalopati gibi metabolik bozuklukların belirtisi olabilir. Aşırı irkilme sendromunun en sık görülen şekli hiperekpleksidir. Yeni doğan döneminde başlayan, bazen irkilme halinde ortaya çıkıp istemli hareketlerin yapılmasını engelleyen jeneralize kas katılığına neden olur. Hiperekpleksi otozomal dominan kalıtım özelliğindedir. Subkortikal miyoklonusun en sık görüldüğü durum kaynağının bazal gangliyonlardan kaynağını aldığı düşünülen miyoklonus distoni sendromudur. Bu sendrom hafif veya orta derece şiddette distoninin eşlik ettiği multifokal miyoklonus ile karakterizedir. Miyoklonus daha çok üst beden yarısında görülür. Alt ekstremiteler, yüz ve larinks de olguların %25'inde etkilenebilir. Distoni genellikle boyun ve üst ekstremiteleri etkiler. Miyoklonus ve distoni hareket, anksiyete, heyecan ve postür ile ağırlaşabilir ve alkol ile hafifleyebilir.

Beyin sapından kaynaklanan miyoklonus durumunda polimiyografik kayıt incelemesi ile kas kasılmasının alt beyin sapı yapıları tarafından innerve edilen sternokleidomastoid ve trapezius kaslarından başladığı ve eşzamanlı olarak yukarı ve aşağı doğru yayıldığı görülür. Beyin sapı miyoklonusu dışındaki subkortikal miyoklonus türlerinin tanısı temel olarak kortikal miyoklonusun dışlanmasına dayanır.

Spinal miyoklonus: İki çeşit spinal miyoklonus tanımlanmıştır; segmental ve propriyospinal. Segmental miyoklonus fokal ve segmental, aynı biçimde tekrarlayan sıçramalar biçiminde görülür. Segmental miyoklonus dış uyarılar ile tetiklenebilir ve uykuda devam edebilir. Propriyospinal miyoklonus spontan, ritmik ve sıklıkla dış uyarılar ile provoke olan, özellikle karın kaslarını etkileyen, bazen ekstremitelere de yayılan düzensiz sıçramalar şeklinde ortaya çıkar. Bazı hastalarda medülla spinaliste yerleşik lezyon ile ilişkili olabilir. Genellikle fonksiyonel bir bozukluk olarak ortaya çıkar. Propriyospinal miyoklonusun polimiyografik incelemesi uyarımın torasik spinal segmentlerde başlayıp yukarı ve aşağı yönde yavaş yayılım gösterdiğini ortaya çıkarır. Fonksiyonel propriyospinal miyoklonus tanısı konmuş bazı hastalarda geri averajlama tekniği ile kortikal hazırlık potansiyellerinin olduğu gösterilmiştir. Bu veri organik kökenli durumların ayırıcı tanısında önemlidir.

Periferik miyoklonus: Periferik sinir sistemindeki bir hasar sonucunda ortaya çıkar ve bir segment ile sınırlı miyoklonik sıçramalar ile karakterizedir. Genellikle periferik sinir hasarı ile ilişkilidir. Spontan olabileceği gibi istemli hareket ile de provoke olabilir. En iyi bilinen örneği hemifasiyal spazmdır.

Fonksiyonel miyoklonus: Belirli bir anatomik yapının işlev bozukluğu ile ilişkili olmasa da organik etyolojiyle ilişkili miyoklonusun ayırıcı tanısı içinde yer alır. Genellikle akut ortaya çıkar ve bedendeki yayılımı değişken olan sıçramalar ile karakterizedir. Hastaların birçoğunda sırtüstü yatar pozisyonda belirir. Bazı hastalarda başlangıcı öncesinde psişik baskı oluşturan bir olay, cerrahi girişim veya kaza gibi olaylar ile bağlantı kurulabilir. Hastalar tipik olarak aşırı yorgunluktan yakınır. Karmaşık, beceri gerektiren hareketleri kolaylıkla yaparken komut ile yapmaları istenen hareketleri yapmakta zorlanırlar.

Miyoklonus Tanısında Elektrofizyolojik İncelemelerin Yeri

En sık miyoklonus kaynağı korteks ve korteks ile bağlantılı subkortikal yapılardır ve EEG ile bu yapılardan kaynaklanan deşarjlar ortaya çıkarılabilir. Miyoklonusun kaynağını aldığı anatomik yapının belirlenmesinde yüzeyel EMG elektrodları ile yapılan polimiyografik kayıtlar önemlidir. Bu yöntem ile pozitif ve negatif miyoklonus ayrıştırılabilir, kas aktivitesini oluşturan elektriksel aktivitenin süresi, biçimi ve kasların aktivasyon sıralaması ortaya çıkarılır ve miyoklonusun kaynağını aldığı anatomik yapı hakkında bilgi edinilir. EEG ve polimiyografik kayıtların birlikte kullanılması ile kas aktivitesini tetikleyen korteks aktivitesinin geri averajlama tekniği ile araştırılması sensorimotor korteks kaynaklı miyoklonusun ayırt edilmesinde yol gösterici olacaktır. Bunlar dışında ritmik kortikal aktivite ile kas aktivitesinin uyumu, somatosensoriyel uyarılmış potansiyeller, C refleksi kaydı da korteks kaynaklı miyoklonus tanısı için önemlidir. İstemli hareketlerin elektrofizyolojik özelliği olan kortikal hazırlık potansiyelleri (Bereitschaftspotential) fonksiyonel miyoklonus tanısını destekler

Tremor ve Miyoklonus Arasında Kalan Hareket Bozuklukları

Ailevi kortikal miyoklonus, tremor ve epilepsi: "Ailevi kortikal miyoklonik tremor ve epilepsi" otozomal dominan geçişli bir hastalıktır. Ellerde ritmik miyoklonus ile karakterizedir. Miyoklonus sıklıkla dış uyarılar ile tetiklenir. Ancak istirahat sırasında ve belirli postür ve hareketler ile de ortaya çıkabilir. Jeneralize epileptik nöbetler tabloya eşlik edebilir. Polimiyografik inceleme ile en çok üst ekstremitelerde, düzensiz, kısmen ritmik olabilen, 50 milisaniyeden kısa süreli, 8-13 Hz frekansında elektriksel boşalımların olduğu görülür. Yavaş progresyon gösterir ve antiepileptik ilaçlara iyi yanıt alınır.

Palatal tremor (ritmik miyoklonus): Yumuşak damağın ritmik hareketleri şeklinde görünür. İki çeşidi olduğu bilinmektedir. Esansiyel palatal miyoklonus hastalarında yumuşak damak hareketi ile eşzamanlı ritmik klik sesi şeklinde, muayene edenin de duyabileceği tinnitus tarif edilir. Yumuşak damak hareketlerinin frekansı 3 Hz civarındadır. Semptomatik palatal miyoklonusa sıklıkla ataksi eşlik eder ve beyinsapında, nukleus dentatus, nukleus ruber ve inferior oliv arasındaki bağlantıların oluşturduğu Guillian-Mollaret üçgenini içine alan yapısal bir lezyon söz konusudur. Palatal miyoklonusun olduğu fonksiyonel olgular da bildirilmiştir.

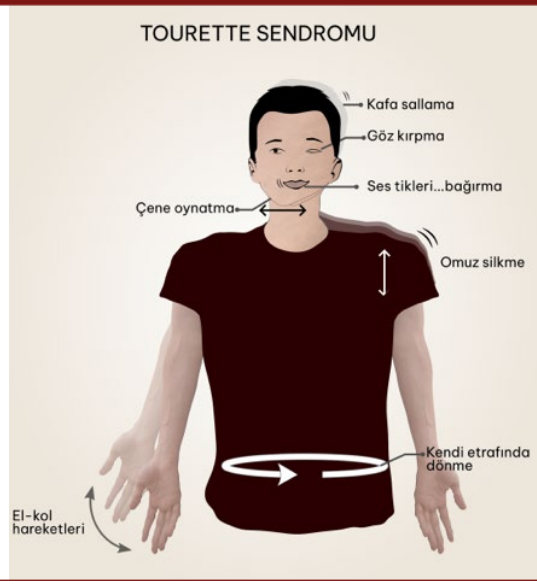
Aksiyon miyoklonusu ve böbrek yetmezliği sendromu: Progresif miyoklonik epilepsi ve böbrek yetmezliği ile karakterize otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Böbrek yetmezliği veya nörolojik belirtiler ile başlayabilir. Tüm hastalarda proteinüri bulunur. Böbrek yetmezliği tedavi edilmezse hızlı seyirli ve öldürücü bir hastalıktır. Nörolojik tablo ergenlik veya genç erişkin çağda başlayan tremor, aksiyon ile tetiklenen miyoklonus, seyrek jeneralize epileptik nöbetler ve serebellar işlev bozukluğu belirti ve bulgularını içerir.

Tik Bozukluğu

Tikler kısa süreli, kişiye özgü belirli biçimlerde tekrarlayan anormal hareketler (motor tikler) ve sesler (vokal tikler) olarak tarif edilir[30]. Önemli bir özellikleri hasta tarafından kısa süre için istemli olarak baskılanabilmeleridir. Baskılama sırasında hasta gittikçe artan huzursuzluk veya anksiyete tarif eder ve istemli baskılama sonlandırıldığında tikler birbirinin peşi sıra ortaya çıkabilir. Dikkatin odaklanmasını gerektiren bir eylem sırasında da tikler baskılanabilir. Bu nedenlerle tiklerin yarı istemli hareketler olarak nitelenmesi gerektiği ileri sürülmektedir. En sık yüz, boyun ve üst ekstremitelerde görülürler.

Tikler çoğunlukla çocukluk döneminde ortaya çıkar ve toplumun %15'inde görülebildiği belirtilmektedir. Büyük çoğunluğu bireyin yaşamını etkilemeden bir yıl içinde kendiliğinden geçer ve çocukluğun geçici basit tikleri kategorisinde değerlendirilir. Ancak bazı kişilerde kronik tik bozukluğuna dönüşür ve sosyal, psikolojik ve fiziksel sıkıntılara neden olabilir. 18 yaş öncesinde başlayan ve bir yıldan uzun süren motor ve vokal tik birlikteliği Gilles de la Tourette sendromu tanısını düşündürür.

Şekil 8. Tourette Sendromunda Tiklerin Görünümü



Motor tikler tek hareket şeklinde (göz kırpma, gözlerin yukarı deviasyonu, kaş kaldırma veya çatma, dudak bükme, omuz kaldırma) basit tik olarak ortaya çıkabileceği gibi birden çok hareketin birbirine eklenmesi şeklinde kompleks de olabilir (baş döndürme, zıplayarak yürüme, yürürken çömelme, küfür niteliğinde hareketler). Gözlerin yukarı deviasyonu epilepsi ve distoninin bir belirtisi de olabilir. Vokal tikler de tek basamaklı sesler biçiminde basit (burun çekme, boğaz temizleme) veya kelime ya da birkaç sözcüğün art arda dizilimi şeklinde kompleks olabilir. Koprolali küfür özelliğinde olan kelimeleri, kopropraksi ise genellikle cinsel içerikli, hakaret niteliğinde olan hareketleri ifade eder ve kompleks tik olarak ka-

bul edilebilir. Ekolali başkalarının sözlerini tekrarlama, ekopraksi başkalarının hareketlerinin tekrarı, palilali ise bireyin kendi söylediği bir kelimeyi tekrar etmesi için kullanılan terimlerdir.

Tikler primer (idiyopatik) veya sekonder (yapısal lezyonlar, inflamatuar, metabolik ve dejeneratif hastalıklar, ya da farmakolojik nedenlere bağlı) olabilir. Primer tikler hemen her zaman çocukluk döneminde başlar. Yetişkin yaşta tiklerin başlaması nadir karşılaşılan bir durumdur ve genellikle sekonder tik özelliğindedir. Yetişkin bir hastada tik bozukluğunun ortaya çıkması halinde çocukluk çağında tikler, tiklerle birlikte görülebilen dikkat eksikliği, hiperaktivite, obsesif kompulsif bozukluk gibi davranış özelliklerinin sorgulanması gerekir. Yetişkin başlangıçlı gibi görünen tik olgularının birçoğunda çocukluk çağında Tourette sendromu düşündüren tik bozukluğu olduğu bilgisi alınır. Bu kimselerde ahlak dışı olmayan, ancak uygunsuz kabul edilebilecek yorumlara sık rastlanır. Örneğin bir arkadaşa o gün giysisinin ona hiç yakışmadığını veya şişmanladığını söylemek gibi. Sekonder tik olgularını ayırt ederken kendine zarar verici davranışlar, zihinsel gelişim geriliği, kore, parkinsonizm, distoni, aşırı irkilme, epileptik nöbetler, demans gibi ilave nöropsikiyatrik bozuklukların sorgulanması gerekir.

Stereotipi tikler ile karıştırılabilen, ancak daha uzun süreli, bazen kompleks olabilen, tekrarlayıcı, kişiye özel belirli biçimlerde olan ve amaca yönelik olmayan hareketlerdir. Tikler gibi dikkatin başka bir eyleme odaklanması ile geçerler[31],. Sağlıklı bireylerde sık görülen ritmik ayak sallama bir stereotipi örneğidir. Erken yaşlarda görme yetisini kaybeden kimselerde, otizm sprektrumu bozukluklarında, erken başlangıçlı psikoz olgularında ve frontotemporal demans gibi dejeneratif demans olgularında klinik tablonun bileşeni olarak görülebilir.

Manierizm amaca yönelik bir hareketin alışılagelmişin dışında biçimde yapılması ya da amaca yönelik hareket öncesindeki hazırlık aşamasında yapılan hareketler şeklinde ortaya çıkar. Genellikle bir hastalık ile ilişkili değildir. Gözlük takılırken burun desteğinden tutulması, distoni gibi başka bir hastalık olmaksızın kalemin avuç içinde kavranarak tutulması, ya da penaltı atacak bir futbolcunun ayağı ile zemini eşelemesi gibi amaca yönelik bir eylem öncesi hareketler şeklinde ortaya çıkabilir. Stereotipiye göre daha kısa süreli ve basit hareketlerdir.

Katatoni

Katatoni geniş bir yelpazede çeşitlilik gösteren hareket, konuşma, bilişsel, duygulanım, davranış anormallikleri ve bazı hastalarda otonom sistem bozuklukları ile seyreden bir nöropsikiyatrik sendromdur. Sendromun bileşenleri stupor, mutizm, verbigerasyon (anlamsız veya durumla ilişkisiz kelime veya cümlelerin tekrar edilmesi), ekolali, ekopraksi, immobilite, eksitasyon veya içe kapanma, impulsivite, negativizm (beslenmeyi reddetme gibi), donuk yüz ifadesi, balmumu esnekliği, gövde ve uzuvlarda spontan anormal postür gelişimi ve rijiditeyi içerir[32]. Balmumu esnekliği bireyin üst ekstremitesi pasif olarak kaldırıldığında ve belirli bir postüre getirildiğinde bu postürün hasta tarafından sürdürülmesini ifade eder. Bazı hastalar katatoni epizodu geçtikten sonra o dönemde yoğun korku ve anksiyete yaşadıklarını anlatabilirler. Katatoninin koma, akinetik mutizm, abuli, hipoaktif deliryum ve içe kitlenme sendromu ile ayırıcı tanısını yapmak gerekir. Önce şizofreniye özgün bir durum olduğu düşünülürken daha sonraları bipolar duygulanım bozukluğu ve bazı nörolojik etyolojiler ile ilişkili olabileceği görülmüştür. Bu nedenler arasında nörodejeneratif hastalıklar, beyin damar hastalıkları, travma sonrası beyin hasarı, beyin tümörleri, otoimmün veya paraneoplastik ensefalit, HIV ensefalopatisi ve nörosifiliz, multipl skleroz, Wernicke ensefalopatisi, B12 hipovitaminozu, sistemik lupus eritematozis, ilaç ve madde kullanımı yer alır.

Katatoninin hipokinetik, hiperkinetik ve mikst alt tipleri ayrıştırılmıştır.[33] Klasik olan hipokinetik tipte hasta uyanık ve çevresini izler görünümdedir. Ancak spontan olarak konuşmaz ve hareket etmez. Negativizm ve spontan anormal postür gelişimi sık görülür. Hiperkinetik katatoni halinde disorganize konuşma, yönelim bozukluğu, şiddet eğilimi ve amaçsız aşırı motor aktivite söz konusudur. Otonom sistem işlev bozukluğu belirtileri olarak ateş, aşırı terleme, hipotermi söz konusu olduğunda malign katatoniden söz edilir. Malign katatoni nöroleptik malign sendroma benzer. Nöroleptik malign sendrom dopamin reseptör antagonisti ilaçlara karşı gelişen, doz ile ilişkisiz idiyosinkratik bir reaksiyondur. Malign katatoni nöroleptik malign sendrom gelişimi için bir risk faktörü oluşturur. Nöroleptik malign sendrom dizartri, deliryum, ateş yüksekliği, aşırı terleme, takipne, inkontinans, miyoklonus, tremor ve rijidite ile karakterize bir klinik tabloya yol açar. Serotonin sendromu da malign katatoni ile ilişkili olabilen bir durumdur. Karakteristik olarak serotonerjik ilaçlar ile ortaya çıkar ve doz ile ilişkilidir. Gastrointestinal sistem belirtileri, hiperrefleksi ve klonus görülür.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemiştir.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Declaration of Interests: The authors declare that there are no competing interests.

Kaynaklar

1. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Movement disorders* 2015; 30(12):1591-601. **[Crossref]**
2. Schilder JC, Overmars SS, Marinus J, van Hilten JJ, Koehler PJ. The terminology of akinesia, bradykinesia and hypokinesia: past, present and future. *Parkinsonism & related disorders* 2017; 37:27-35. **[Crossref]**
3. Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, Stebbins GT, Fahn S, Martinez-Martin P, et al. (2008). Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Scale presentation and clinimetric testing results. *Movement Disorders,* 23(15), 2129-2170 **[Crossref]**
4. M.M. Hoehn, M.D. Yahr, Parkinsonism: onset, progression, and mortality, *Neurology* 17 (5) (1967) 427e442. **[Crossref]**
5. Bhatia KP, Bain P, Bajaj N, Elble RJ, Hallett M, Louis ED,, et al. Consensus Statement on the classification of tremors. from the task force on tremor of the International Parkinson and Movement Disorder Society. *Movement Disorders* 2018; 33(1):75-87. **[Crossref]**
6. Lenka A, Jankovic J. Tremor syndromes: an updated review. *Frontiers in Neurology* 2021;12 **[Crossref]**
7. Ure RJ, Dhanju S, Lang AE, Fasano A. Unusual tremor syndromes: know in order to recognise. Journal of Neurology, *Neurosurgery &*

Psychiatry 2016;87(11):1191-203. **[Crossref]**
8. Louis ED. Tremor. *Continuum (Minneap Minn)* 2019;25(4):959-75. **[Crossref]**
9. Bellows ST, Jankovic J. Phenotypic features of isolated essential tremor, essential tremor plus, and essential tremor-Parkinson's disease in a movement disorders clinic. *Tremor and Other Hyperkinetic* Movements 2021;11 **[Crossref]**
10. Louis ED, Gerbin M, Galecki M. Essential tremor 10, 20, 30, 40: clinical snapshots of the disease by decade of duration. *European Journal of Neurology* 2013;20(6):949-54. **[Crossref]**
11. Tarakad A, Jankovic J. Essential tremor and Parkinson's disease: exploring the relationship. *Tremor and Other Hyperkinetic Movements* 2018;8 **[Crossref]**
12. Giorelli M, Bagnoli J, Consiglio L, Lopane M, Zimatore GB, Zizza D, et al. Do non-motor symptoms in Parkinson's disease differ from essential tremor before initial diagnosis? A clinical and scintigraphic study. *Parkinsonism & Related Disorders* 2014;20(1):17-21. **[Crossref]**
13. Shaikh AG, Beylergil SB, Scorr L, Kilic-Berkmen G, Freeman A, Klein C, et al. Dystonia and tremor: a cross-sectional study of the dystonia coalition cohort. *Neurology* 2021;96(4):e563-e74. **[Crossref]**
14. Deuschl G, Bain P, Brin M. Consensus statement of the movement disorder society on tremor. *Movement disorders* 1998;13(S3):2-23. **[Crossref]**
15. Erro R, Rubio-Agusti I, Saifee TA, Cordivari C, Ganos C, Batla A,, et al. Rest and other types of tremor in adult-onset primary dystonia. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2014;85(9):965-68. **[Crossref]**
16. Lenka A, Bhalsing KS, Jhunjhunwala KR, Chandran V, Pal PK.l. Are patients with limb and head tremor a clinically distinct subtype of essential tremor? *Canadian Journal of Neurological Sciences* 2015; 42(3):181-86. **[Crossref]**
17. Agnew A, Frucht SJ, Louis ED. Supine head tremor: a clinical comparison of essential tremor and spasmodic torticollis patients. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2012; 83(2):179-81. **[Crossref]**
18. Jones L, Bain PG. Orthostatic tremor. *Pract Neurol* 2011; 11(4):240-3. **[Crossref]**
19. Hughes AJ, Daniel SE, Blankson S, Lees AJ. A clinicopathologic study of 100 cases of Parkinson's disease. *Archives of neurology* 1993;50(2):140-48. **[Crossref]**
20. Spiegel J, Hellwig D, Samnick S, Jost W, Möllers MO, Fassbender K, et al. Striatal *FP-CIT uptake differs in the subtypes of early Parkinson's disease*. Journal of neural transmission 2007;114(3):331-35. **[Crossref]**
21. Lenka A, Louis ED. Revisiting the clinical phenomenology of "cerebellar tremor": beyond the intention tremor. *The Cerebellum* 2019;18(3):565-74. **[Crossref]**
22. Saifee TA, Schwingenschuh P, Reilly MM, Lunn MP, Katschnig P, Kassavetis P, et al. Tremor in inflammatory neuropathies. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2013;84(11):1282-87. **[Crossref]**
23. Kamm C, Healy DG, Quinn NP, Wüllner U, Moller JC, Schols L, et al. The fragile X tremor ataxia syndrome in the differential diagnosis of multiple system atrophy: data from the EMSA Study Group. *Brain* 2005;128(8):1855-60. **[Crossref]**
24. Albanese A, Bhatia K, Bressman SB, Delong MR, Fahn S, Fung VS, et al. Phenomenology and classification of dystonia: a consensus update. *Movement disorders* 2013;28(7):863-73. **[Crossref]**
25. Sitburana O, Wu LJ, Sheffield JK, Davidson A, Jankovic J. Motor overflow and mirror dystonia. *Parkinsonism & Related Disorders* 2009;15(10):758-61. **[Crossref]**
26. Grütz K, Klein C. Dystonia updates: definition, nomenclature, clinical classification, and etiology. *Journal of Neural Transmission* 2021;128(4):395-404. **[Crossref]**
27. Termsarasab P. Chorea. CONTINUUM: *Lifelong Learning in Neurology* 2019;25(4):1001-35. **[Crossref]**
28. Caviness JN. Myoclonus. *Continuum (Minneap Minn)* 2019;25(4):1055-80. **[Crossref]**
29. Zutt R, Elting J, Tijssen M. Tremor and myoclonus. *Handbook of Clinical Neurology* 2019;161:149-65. **[Crossref]**
30. Singer H. Tics and Tourette syndrome. *Continuum (Minneap Minn)* 25: 936-958, 2019. **[Crossref]**
31. Friedman JH, Stereotypy and catatonia. In Jankovic J, Tolosa E, eds. *Parkinson's disease and movement disorders*. 5th ed. Lippincott Williams & Wilkins 2007. p.468-480.
32. Daniels J. Catatonia: clinical aspects and neurobiological correlates. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences* 2009;21(4):371-80. **[Crossref]**
33. Wijemanne S, Jankovic J. Movement disorders in catatonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015;86(8):825-32. **[Crossref]**

BÖLÜM 5.2
HİPERKİNETİK HAREKET BOZUKLUKLARI

Hülya APAYDIN

DOI: 10.5152/5852

Hiperkinetik Hareket Bozuklukları

Hyperkinetic Movement Disorders

BÖLÜM HAKKINDA

Hiperkinetik Hareket Bozuklukları distoni, kore, miyoklonus, tikler, tremor ve Wilson Hastalığı başlıklarında incelenecektir.

Distoni, anormal, sıklıkla tekrarlayıcı hareketlere, duruşlara veya her ikisine de neden olan sürekli veya aralıklı ve düzensiz kas kasılmalarıyla nitelenen bir hareket bozukluğudur. Botulinum nörotoksini fokal veya segmental distonili hastalarda 3-6 ay süreli semptomatik iyilik sağlar. Kore, etkilenen vücut kısımlarında rastgele ortaya çıkan, istemsiz, kısa süreli, sarsıntılı hareketlerle nitelenir ve göz kırpma, gülümseme, yüz buruşturma, omuz silkme, amaçsız kaçak el kol hareketlerine benzeyebilir. Miyoklonusun bazı formları ritmik olabilir ancak ortaya çıkan hareket sinüzoidal değildir. Miyoklonus 100 msn'den daha kısa sürer. Negatif miyoklonus veya asteriks olan hastada konfüzyon tabloya eşlik edebilir. Tik düzensiz aralıklarla oluşan, hızlı, kısa süreli, tekrarlayan, amaçsız bir hareket ya da burun boşluğu, ağız, boğaz veya gırtlakta üretilen seslerlerle şekillenir. Hastanın bu tikleri yapma içgüdüsü vardır. Bazen hareket yavaş ve sürekli olabilir (distonik tik). Tremor, bir vücut kısmının istemsiz periyodik ritmik sinüzoidal salınımıdır. İstirahat tremoru Parkinson hastalığının klinik bir belirtisidir. İzole postural tremor esansiyel tremora işaret eder. Derin beyin uyarımı, distoni, tremor ve şiddetli Tourette sendromu gibi hareket bozukluklarının tedavisinde giderek önem kazanmaktadır. Wilson hastalığı, otozomal resesif geçişlidir, ATP7B geni mutasyonlarından kaynaklanır. Safra yollarıyla barsağa atılamayan bakır karaciğer hücresi içinde birikir ve kana karışarak başlıca karaciğer, böbrek, beyin ve kornea limbusunda depolanır. Wilson hastalığı tanısı için serum seruloplazmin düzeyi düşük, 24 saatlik idrarda bakır düzeyi yüksek olmalı, Kayser-Fleischer halkası varlığı araştırılmalıdır, gerekirse karaciğer biyopsisi yapılır. Erken tanı ve tedavi, ciddi sakatlık ve yaşamı tehdit eden komplikasyonları önleyebilir.

Anahtar kelimeler: Distoni, kore, miyoklonus, tikler, tremor, Wilson Hastalığı

ABOUT the CHAPTER

Hyperkinetic Movement Disorders consist of dystonia, chorea, myoclonus, tics, tremor and Wilson's Disease. Dystonia is characterized by persistent or intermittent and irregular muscle contractions that cause abnormal, often repetitive movements, postures, or both. Botulinum neurotoxin provides symptomatic relief for 3-6 months in patients with focal or segmental dystonia. Chorea is characterized by random, involuntary, brief, jerky movements of affected body parts and may resemble blinking, smiling, grimacing, shrugging, or purposeless wandering movements. Myoclonus lasts less than 100 msec. .Patient with negative myoclonus or asterixis may have confusion. A tic is defined as a rapid, short-term, repetitive, aimless movement or sounds produced in the nasal cavity, mouth, throat or larynx that occurs at irregular intervals. The patient has an instinct to perform these tics. Tremor is an involuntary periodic rhythmic sinusoidal oscillation of a body part. Rest tremor is a clinical symptom of Parkinson's disease. Isolated postural tremor indicates essential tremor. Deep brain stimulation is becoming increasingly important in the treatment of generalized dystonia, tremor, and severe Tourette syndrome. Wilson's disease is an autosomal recessive disease and caused by mutations in the ATP7B gene. Copper, which cannot be excreted into the intestine via the bile ducts accumulate in the liver, kidney, brain and corneal limbus. For the diagnosis, the serum ceruloplasmin level must be low, the 24-hour urine copper level must be high, the presence of the Kayser-Fleischer ring must be investigated, and if necessary, a liver biopsy is performed. Early diagnosis and treatment can prevent serious disability and life-threatening complications.

Keywords: Dystonia, chorea, myoclonus, tics, tremor, Wilson's Disease

Hülya Apaydın

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
E-posta: hulya.apaydin@iuc.edu.tr
hulyaapaydin59@gmail.com

Bu bölümü alıntıla / Cite this chapter as: Apaydın H. Parkinson Hastalığının Tedavisi. Siva A, Kızıltan M, Yeni SN, Karaali Savrun F, ed. *Nöroloji Ders Kitabı II: Sinir Sistemi Hastalıkları ve Tedavi* içinde. İstanbul: İÜC Üniversite Yayınevi; 2024: 226-236 . Cilt II.

CC BY 4.0: Telif hakkı yazarlardadır. Bu kitabın içeriği Creative Commons Atıf 4.0 Uluslararası lisans altında lisanslanmıştır.

Distoni

Distoni fizik muayene bulgusu olarak istemsiz, anormal, sıklıkla tekrarlayıcı hareketlere, duruşlara veya her ikisine de neden olan sürekli veya aralıklı ve düzensiz kas kasılmalarıyla nitelenen bir hareket bozukluğudur. Distoni kendine özgü bir hareket örneği sergileyebilir, uzvu bükücü ya da titrek olabilir. Distoni genellikle istemli eylemle başlar veya kötüleşir ve komşu kaslara taşma şeklinde yayılım gösterebilir. Distonik postür tonik veya spazmodik, dinamik veya sabit kas kasılmaları ya da bunların birlikteliği sonucu ortaya çıkan anormal duruş olarak kendini gösterir, her hastada farklı biçimde ortaya çıkar.

Distoni başka nörolojik bulgu olmaksızın ortaya çıkarsa "izole distoni" ya da "saf distoni" söz konusudur. Distoni bir sendromun parçası olabilir. Kombine distonisi olan hastaların parkinsonizm, spastisite, güçsüzlük, miyoklonus, demans, nöbetler ve ataksi gibi ek klinik özellikleri vardır.

Distoninin vücuttaki dağılımı yaygın, bir beden yarısında (hemidistoni), segmental, çok odaklı ya da fokal olabilir.

Çocuklukta başlayan birincil (primer) distoni ya da diğer tanımlarıyla Oppenheim veya DYT1 distonisi önce ayak inversiyonu şeklinde kendini gösterir ve karşı uzuva sonra daha üst segmentlere sağlı sollu yayılarak jeneralize distoniye yol açar. Primer distoniler çoğunlukla aksiyon distonisi olarak başlar, yazı yazarken, yürürken, koşarken ortaya çıkar ilerleyen yıllarda istirahatte de distonik duruş hakim olur. Hemidistoni varlığı karşı taraf bazal gangliyonlar, özellikle putamende bir lezyonu düşündürür.

Genellikle dördüncü veya beşinci on yılda gelişen fokal distoniler yüz ve boyun gibi komşu bölgelerde odaklanır veya segmental kalır. Örn. istemsiz olarak şiddetli göz kapakları kapanması blefarospazmdır, distonik postür gelişmez ancak fizyolojik işlevi engelleyen kasılmalar vardır. Benzer kasılmalar çene kaslarını tutarsa oromandibüler, dili tutarsa lingual distoni, seste fısıltı derecesinde volüm kaybı olması ya da zorlanarak sert ses çıkması larenjeal distoni olarak tanımlanır. Servikal distoni başlığı altında en sık görülen spazmodik tortikolisi olan hastalarda boynun istemsiz olarak aralıklı ya da sürekli bir tarafa dönmesi söz konusudur; boyun ve omuz ağrısı yaygındır ve baş tremoru eşlik edebilir. Fokal distoni başlangıcından sonraki ilk 18 ayda kendiliğinden remisyon gelişebilir.

Bazı distoniler işe-özgü olarak ortaya çıkabilir, o işte kullanılan kasların başka eylemler sırasında kasılmaları distonik kasılma yaratmaz. Yazıcı krampında el parmakları, ön kol, kol ve omuzu hareket ettiren kaslarda sadece yazı yazarken ortaya çıkan distonik duruşa yol açan kasılmalar gözlenir. Benzer şekilde keman, piyano çalarken ortaya çıkan müzisyen krampı ve süt sağma distonisi de işe-özgü distoni örnekleridir. Bir yetişkinde kaslarda yaygın distoni veya distoninin bacaklardan başlaması genellikle ikincil bir nedene işaret eder.

Distonisi olan hastalar düzeltici dokunuş (duyusal hile) denilen, yüz ya da kafa üzerinde bazı noktalara dokunduklarında kasılmalarının yoğunluğunun azaldığını farkedebilirler. Distoni uykuda kaybolur, stres ve sıkıntı etkisiyle şiddetlenebilir.

İstirahat halinde distoni ortaya çıkıyorsa ve konuşurken kayboluyorsa genellikle tardif distoniye işaret eder.

Distoninin çeşitli özellikleri, görülme biçimleri ve ilişkili olduğu durumlar klinik ve etiyoloji temelli sınıflandırma şemalarına yol açmıştır [1].

Distoni sınıflandırması iki eksende yapılır: (Tablo 1)

1. Klinik özellikler ortaya konulur: başlangıç yaşı, dağılımı, zamansal özellikleri ve eşlik eden diğer hareket bozuklukları ya da nörolojik özellikler belirlenir.

2. Etiyoloji altta yatan patolojiyi, edinsel ve kalıtsal özellikleri içerir.

Distoniye eşlik edebilen hareket dışı belirtiler olarak ağrı, uyku bozuklukları, depresyon başta olmak üzere çeşitli psikiyatrik belirtiler, yorgunluk ve ağırlıklı olarak dikkat, görsel-uzaysal ve yürütücü işlevlerde ortaya çıkan bilişsel bozukluk bildirilmiştir[2].

Tablo 1. Distoni 2013 Sınıflandırması[a]

Eksen I: Klinik özellikler	Eksen II: Etiyoloji
Başlama yaşı	Nöropatoloji
Süt çocukluğu: 0-2 yaşlar	Dejeneratif (PSP, MSA, Wilson hastalığı, Huntington hastalığı, Parkinson hastalığı)
Çocukluk: 3-12 yaşlar	Yapısal lezyon
Ergenlik çağı: 13-20 yaşlar	Dejenerasyon/yapısal lezyon olmaması
Erken erişkinlik: 21-40 yaşlar	Etiyoloji
Geç erişkinlik: 40< yaşlar	Kalıtsal
Bedendeki dağılım	- Otozomal baskın (dominant)
Fokal	- Otozomal çekinik (resesif)
Segmental	- X'e bağlı çekinik (resesif)
Mültifokal	- Mitokondriyal
Jeneralize	Edinsel sebep
Hemidistoni	- Perinatal beyin hasarı (beyin felci)
Zamansal örnek	- Enfeksiyon
Hastalık seyri: - Sabit	- İlaçlar (Levodopa, dopamin agonistleri, antipsikotikler, serotonin geri alımını engelleyiciler)
- İlerleyici	- Toksik (metanol, manganez, karbon monoksid)
Değişkenlik: - Kalıcı	- Damarla ilgili
- Eyleme-özgü	- Kanserle ilgili
- Sabah/akşam farklı	- Beyin hasarı
- Ani oluşan (Paroksismal, DYT9; egzersizle, PED)	- Fonksiyonel
Eşlik eden özellikler	İdiyopatik
İzole	- Sporadik
Bileşik	- Ailevi
Eş-zamanlı oluşan nörolojik/sistemik belirtiler	

Tablo 1. Distoni 2013 Sınıflandırması[a]
Distoni Sendromlarının tanınması
Erken yaşta başlayan yaygın izole distoni DYT1 ve DYT6
Erişkin çağda başlayan fokal / segmental izole distoni
Distoni-parkinsonizm
Distoni-miyoklonus (DYT11)

[a]Albanese A, Bhatia K, Bressman S, et al. Phenomenology and classification of dystonia: a consensus update. Mov Disord 2013;28:863-73 kaynağından uyarlanmıştır.[1]

Distoni ve Genetik

Genetikteki ilerlemeler son yıllarda yeni nesil sekanslamayla birlikte tüm genom dizileme yöntemleriyle izole distonilere yol açan tek gen mütasyonlarının tanımlanmaları hız kazanmıştır. Kusurlu proteinlerin işlevleri ortaya çıkarıldıkça distoni patogenezi daha iyi anlaşılmaktadır. 1997 yılında ilk saptanan DYT1 distonisi otozomal baskın geçişli, erken yaşta başlayan, jeneralize, izole distoni olup TorsinA (TOR1A) mütasyonu nedeniyle gelişmektedir. AAA1 protein ailesinden olan TOR1A, ATP bağlayan bir proteindir ve nedime proteinlerin faaliyetleriyle ve hücre çekirdeği zarfı, endoplazmik retikulum ve hücre iskeleti yapılarıyla ilişkilidir, ancak distoniye yol açan mekanizma henüz açıklığa kavuşmamıştır3. DYT kısaltmasına rakam ekleyerek sıralanan ilk 29 distoni geni keşfedildikten sonra 2016 yılında mutasyona uğramış protein kısaltması DYT yanına eklenerek yeni sınıflandırma yapılmıştır[4].

Otozomal baskın geçişli, ergenlikte başlayan mikst distoni olan DYT6, ikinci izole distoni geni olarak 2009 yılında tanımlanmıştır. THAP1 geninde, apoptoza eşlik eden protein1 genini içeren ve birçok hedef gende gen transkripsiyonunu düzenleyen çinko-parmak protein olan Tanato-eşlik eden protein bölgesi kusurludur[5].

Cip1-etkileşim yapan çinko parmak protein1 geni (CIZ1) hücre döngüsünü düzenleyen işleve sahiptir ve mütasyonu erişkin başlangıçlı servikal distoni (DYT23) olarak yakın zamanda tanımlanmıştır[6].

Kalsiyum-kapılı klor kanalını düzenleme işlevi olan Anoktamin 3 geni mütasyonları (ANO3), (DYT24) ve dopamin D1 ve adenozin A2a reseptör sinyalini düzenleyen Guanin nükleotid-bağlayan proteinin (G protein), alfa aktivite polipeptidi aktive eden, olfaktor tip geni (GNAL) mütasyonları (DYT25) erişkin başlangıçlı kraniyoservikal distoniye yol açan mütasyonlar olarak belirlenmiştir[7,8].

Klinik fenotipleri aynı olsa da bu 3 genin işlevleri ve moleküler mekanizmaları çok farklı olup hücre döngüsü ve hücrede, endoplazmik retikulum ve çekirdek zarfı işlevlerinde transkripsiyon düzenlemeleri ve sinaps işlevinin kontrolü başlıklarında sınıflanabilir.

Nöron dejenerasyonu görülmeyen distoni, bazal gangliyonların sensorimotor bölümlerine eşlik eden talamokortikal döngüler başta olmak üzere, parietal ve singulat korteksler, beyin sapı ve serebellum gibi beynin çeşitli bölgelerinin bağlantı ağı bozukluğuyla tanımlanır[9].

Distoni olgularında genetik tanı testlerine başvurma konusunda örnek bir akış şeması [10, 11]

Distoni tek başına ya da tremorla birlikte

-Ayaktan başladıysa

- **TOR1A** mutasyonu bakılır

- **Negatif** ise **THAP1** bakılır; Ergen ya da genç hastadır, **parmak ucunda yürüme yoktur**, yüz, larenks, boyun, üst uzuvlar etkilenir.

- Baş-boyun ya da üst uzuv başlangıçlı ise

- Zamanla yaygın distoniye dönüştüyse, **parmak ucunda yürüyo**r ancak geri geri yürüme normal ise

TUBB4A (DYT4) mutasyonu bakılır

- Zamanla yaygın distoniye dönüştüyse, parmak ucunda yürüme yoksa THAP1 mutasyonu bakılır.

- Negatif ise, zamanla yaygın distoni gelişmiyorsa, belirgin baş ve el tremoru yoksa, erişkin hasta ise

-GNAL ve CIZ1 mutasyonları bakılır

- **Negatif ise ANO3 (DYT24)** mutasyonu bakılır; baş ve el tremoru baskındır, zamanla yaygın distoni gelişmez

- **Negatif** ise, daha önce bakılmadıysa THAP1 bakılır

Distoni aralıklı ya da ani gelişiyor (kore, tremor koreoatetoz eşlik edebilir)

- Hareketle tetiklenmiyor: MR1 mutasyonu

- Ani hareketle tetikleniyor, sık oluşuyor: PRRT2 mutasyonu

- Hareketle tetikleniyor ancak ani değil: SLC2A1 mutasyonu (DYT9, DYT17, DYT18; GLUT1 eksikliği)

- Hızlı-başlayan distoni: çocuk ya da ergende fizik/ruhsal stresle tetiklenir: ATP1A3, GCDH, MUT, PCCA, PCCB ve SLC19A3.

Distoni artı sendromlar

- Dopa-yanıtlı distoni (Segawa hastalığı): Bu nadir distoni otozomal baskın geçişli (OD) (DYT5a, GTP-siklohidrolaz1 geni mutasyonu [GTPCH1]) veya otozomal çekinik geçişli (OR) (DYT5b, Tirozin hidroksilaz (TH) olarak kalıtılır.

Levodopaya yanıtlı distoninin belirtileri genellikle çocukluk döneminde başlar; sabah ve öğle uykusundan uyanınca yarım saat kadar belirti olmaz. Saatler geçtikçe, çocuklar istemsiz olarak ayakların içe dönmesi, ayak parmaklarının aşağıya doğru kıvrılması ya da parmak uçlarında yürüme sergilerler. Yürüme giderek daha zor hale gelir, zamanla kollar ve bacaklar da etkilenir. Bazı çocuklarda egzersiz sonrası kas krampları olur. Bazen yaşamın ilerleyen dönemlerinde hareketlerde yavaşlık, dengeyi sağlama zorluğu ve dinlenme sırasında ellerde titreme ile şekillenen Parkinson hastalığına benzer belirtiler ortaya çıkabilir. Düşük dozlarda levodopa kullanıldığında belirtiler çarpıcı biçimde azalır ve tanı doğrulanır.

- Levodopa yanıtsız

- Parkinsonizm eşlik ederse: PLA2G6; ATP13A2; PRKRA mutasyonları

- Hızlı başlangıçlı: ATP1A3 mutasyonu

- X'e bağlı: TAF1 mutasyonu

- Miyoklonus eşlik ederse: üst bedende ortaya çıkar, **SGCE**, KCTD17 ve RELN mutasyonları.

- Heredodejeneratif distoniler, kore, ataksi, bilişsel etkilenme, sistemik bulguların görüldüğü çeşitli genetik geçişli hastalıkları kapsamaktadır. Distoni ve ataksi varlığında ATM, CTX, NPC, POLG ve çeşitli spinoserebellar ataksiler araştırılır (9, 10).

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) beyinde metal birikimi gösterirse:

- Wilson hastalığı, bakır birikimi, ATP7B

- Demir birikimi PANK2 (MRG kaplan gözü bulgusu), PLA2G6, WDR45 mutasyonları

- Manganez birikimi: SLC30A10 ya da SLC39A14 mutasyonları akla gelmelidir.

Distoni tedavisi: Tüm distoni hastalarında önce levodopa tedavisi denenmelidir, yarar yoksa, jeneralize (yaygın) distoni tedavisinde antikolinerjik ilaçlar (triheksifenidil günde 3 kez 2 ila 5 mg tablet) kullanılır; doz yavaş yavaş arttırılmalı yan etkiler hastaya açıklanmalıdır. Spazmların varlığında benzodiazepin (örn. klonazepam) ek yarar sağlayabilir. Şiddetli ve ilaçlara yanıt vermeyen jeneralize distoni, stereotaksi yöntemiyle globus pallidus interna (GPi) derin beyin uyarımı (DBU) ile tedavi edilebilir. En yüksek yarar 6. ay civarında kendini gösterir.

Fokal, işe özgü veya segmental distoni tedavisi için, artmış aktif kasılma gösteren kaslara gerekli görülürse deneyimli bir hekim tarafından dört-altı ay süreyle kimyasal felç yaratan botulinum nörotoksin tip A enjeksiyonları elektromiyografi ya da ultrason rehberliğinde uygulanır. Daha sık uygulamalar botulinum toksinine karşı antikorların oluşmasına ve dolayısıyla toksinin yararlarının azalmasına neden olabilir (11).

Kore

Koreye özgü kasılmalar genellikle konuşmak, yürümek gibi istemli hareketler sırasında ortaya çıkan kısa süreli, sarsıntılı, kesintiye uğramış kaçak hareketlere neden olur. Kaş kaldırma, göz kırpma, dudak büzme, yanak şişirme, yana veya öne çene hareketleri, dili yuvarlama veya dışarı çıkarma, herhangi bir düzlemde başın aniden geriye sarsılması ardından ileriye doğru hareketi, omuz silkme, gövde sarsılması veya parmakların kavislenmesi, kalça sallanması, el bilekleri, ayak parmakları ve ayak bilekleri bükülmesi gözlenebilir. Söz konusu hareketler sürekli olarak bedeni bir dalgalanma gibi kat eder. Kore nedeniyle yürüyüş geniş tabanlı, düzensiz, yalpalayan veya dans eder gibidir. Yürürken hastalar genellikle yanal zikzaklar şeklinde bir yandan diğer yana sapma, sallanma, düzensiz bir şekilde daha uzun veya daha kısa adımlar atma ve ek olarak ani diz kırma, ayak bileğini bükme sergilerler. Kollardan biri veya her ikisi dirsekte fleksiyonda olabilir. Özellikle geç dönemde solunum düzensizlikleri yaygındır. Hastalar kımıldamaksızın istemli bir hareketi sürdüremezler, motor sebatsızlık vardır: gözleri yumma, dil çıkarıp tutma, sabit yumruk yapma sürdürülemez. Motor sebatsızlığı değerlendirmek üzere "süt sağma testi" yapılır; Hastadan muayene eden hekimin kendisine uzattığı iki parmağı sabit olarak sıkı sıkı tutması ve çekmesi istendiğinde hastanın bir sıkma bir bırakma olarak takdir edilen davranışında hekim korenin yol açtığı kasılmaları hisseder. Kore bazı olgularda kaudat ve putamen çekirdeklerinde hücre kaybı, bazen de dopamin agonisti ilaçların etkisiyle ortaya çıkabilmektedir.

Koreik hareketler sırasında kas tonusu genellikle azalmıştır. Jeneralize kore günde 5 bin kalori harcanmasına yol açabilir. Özofagus çizgili kasları koreden etkilendiği için aspirasyon tehlikesi yaratır ve hastalarda kilo kaybı gelişir, peg açılarak beslenme önerilebilir.

Distonik hareket bozuklukları genellikle koreyle birlikte ortaya çıkarsa koreoatetoz adı verilir. Hemiballismus, tek taraflı özellikle şiddetli olan bir koredir çünkü uzuvların proksimal kasları tutulur. Sıklıkla karşı taraf subtalamik çekirdeği tutan tıkayıcı ya da kanatıcı doğada beyin damar hastalığına ya da ketoz olmaksızın hiperozmolar hiperglisemiye bağlı olarak gelişir. Nöroleptikler, antiepileptikler ve bunların birlikte kullanımına yanıtsız seçilmiş olgularda karşı tarafa stereotaksik pallidotomi ya da DBU ile başarılı sonuçlar bildirilmiştir.

Kore Nedenleri [12]

Kalıtsal

Huntington hastalığı

Huntington hastalığı-benzeri hastalıklar (4 adet)

Dentatorubro-pallidoluysian atrofi

Selim kalıtsal kore

Wilson hastalığı

Paroksismal koreoatetozis

Ailevi kore-akantositoz

Statik ansefalopati (beyin felci) antenatal ya da perinatal edinsel (anoksi, kanama, travma, kernikterus)

Sydenham koresi

Gebelik köresi

İlaçların toksik etkisi: Levodopa ve diğer dopaminerjik ilaçlar, antipsikotik ilaçlar, lityum, antikolinerjikler, baklofen, fenitoin, karbamazepin, lamotrijin, valproat, doğum kontrol hapları, digoksin, felbamat.

Çeşitli tıbbi bozukluklar: Tirotoksikoz, hipoparatiroidi, Addison hastalığı, hipokalsemi, hipomagnezemi, hiponatremi, hipernatremi, hiperglisemi, hipoglisemi, polisitemia vera, karaciğer sirozu, primer antifosfolipid sendromu, ansefalit, menengoansefalit (Bazı viruslar, HIV, Mikoplazma pnömonia, Mikobakterium tüberkülozis, Borrelia burgdorferi, Treponema pallidum, Toksoplazma gondii, ...) Paraneoplastik sendrom

Beyin-damar hastalıkları: sistemik lupus eritematozus ve diğer vaskülitler, iskemi ya da kanamaya bağlı inme, subdural kanama

Subtalamik çekirdeğin yapısal lezyonları

Huntington hastalığı (HH) otozomal dominant geçişli, penetransı yüzde yüz olan bir nörodejeneratif hastalıktır (etkilenen bir ebeveynin her çocuğu için hastalık gelişme riski %50'dir). Buna, kromozom 4p üzerindeki Huntingtin proteinini üreten IT15 (huntintin) genindeki glutamini kodlayan sitozin-adenin-guanin (CAG) trinükleotid tekrar artışı neden olur. Kesin tanı, genetik testle konulur: IT15 geninin 1. eksonunda tek alelde 36 ve daha yüksek CAG trinükleotid tekrarının varlığı ile doğrulanır. HH babadan kalıtıldığında çocukta tekrar sayısının artması ve hastalığın babadakine kıyasla daha erken yaşta ortaya çıkmasına antisipasyon denir. Hastalık genellikle 30-54 yaşları arasında kendini gösterir, ancak 4 ila 80 yaş arasında da ortaya çıkabilir. Her ırkta görülebilen HH'nın dünya çapında yaygınlığı yaklaşık 100.000'de 2,7'dir.

Huntington hastalığı klinik olarak motor, bilişsel ve psikiyatrik belirtiler üçlüsüyle nitelenir. Motor özellikler kore, azalmış el becerisi, geveleyerek konuşma, yutma güçlükleri, denge sorunları ve düşmeleri içerir. Çocuklukta başladığında parkinsonizm ve distoni ile şekillenir ve Westphal varyantı olarak adlandırılır. Bilişsel özellikler, başlangıçta düşünmede hız ve esneklik kaybı ve unutkanlıkla nitelenir, subkortikal demansa ilerler. Psikiyatrik özelliklerden en yaygını depresyondur, ayrıca mani, obsesif-kompulsif bozukluk, sinirlilik, anksiyete, ajitasyon, dürtüsellik, ilgisizlik ve sosyal geri çekilme ve psikoz görülebilir.

MR görüntülemede serebral serebellar atrofi görülebilir ve yan ventriküller kelebek kanadı gibi genişlemiştir.

Prediktif genetik test, HH geliştirme riski olan bireyler için bir seçenektir, ancak test öncesi genetik danışmanlık ve psikiyatrik değerlendirme gereklidir; sonucu öğrenip intihar eden bireyler bildirilmiştir. HH aileleri için preimplantasyon genetik test yapılarak HH mutasyonunu taşımayan embriyoları seçmek ve transfer etmek mümkündür. Doğum öncesi testler, yalnızca fetüsün pozitif çıkması durumunda annenin hamileliği sonlandırmayı düşüneceği durumlarda yapılır. Aksi takdirde, doğum öncesi test, asemptomatik bir çocuğu test etmekle aynıdır ve etik olarak önerilmez.

Kore yaşam kalitesini bozuyorsa ve psikoz varsa, dopamin reseptör bloke edici ajanlar özellikle risperidon kullanılabilir. Psikoz yoksa kore ön plandaysa ve hafif seyrediyorsa sodyum valproat ya da valproik asit kullanılabilir, şiddetli yaygın kore gelişmişse dopamin tüketen ajan tetrabenazin 25 mg tablet günde ortalama üç kez verilebilir, yan etkisi depresyona yol açmasıdır. Depresyon, psikoz ve ajitasyon gibi psikiyatrik semptomlar, diğer psikiyatrik durumlar gibi benzer şekilde yönetilir.

Antisens oligonükleotid teknikleri yoluyla gen susturma tedavileri halen araştırma aşamasındadır.

Sydenham koresi (SK), akut romatizmal ateşin (ARA) majör kriterlerinden biridir. SK genellikle A grubu beta-hemolitik streptokok enfeksiyonuna yanıt olarak gelişen antikorların 1 hafta ila 6 ay içinde beynin bazal gangliyonlar ya da serebellum dokusuna karşı çapraz reaksiyon vererek işlev bozukluğuna yol açmasıyla gelişen otoimmün bir bozukluktur. ARA seyrinde bu antikorlar eklemler, böbrekler ve kalp kapakçıklarındaki hücreleri de hedefleyebilir; eklem artriti veya artralji, kalp kapaklarında kalıcı hasara neden olan valvülopati gelişebilir. ARA olan bireylerin yaklaşık yüzde 25'i SK geliştirir.

SK genellikle 5-15 yaş arası çocukları ve ergenleri, kızları erkeklerden daha sık olmak üzere etkiler. SK tüm ırk ve etnik kökenlerden bireyleri etkiler. Nadiren, SK özellikle genç kadınlarda gebeliğin ilk üç ayında (korea gravidarum) nüks edebilir. SK semptomları genellikle üç hafta ile altı ay arasında düzelir.

SK çocuklukta ani başlangıçlı nadir görülen bir koredir. Kore, genellikle yüz ve dili içeren, vücudun bir tarafında daha kötü seyreden, tüm vücudu etkileyebilen, rastgele yayılan, sürekli kısa süreli istemsiz hareketlerdir. Ayrıca elleri ileri uzatıp kımıldatmadan tutamama, istemli bir hareketi sürdürmede zorluk, serebellar sendrom benzeri koordinasyonu yürümeyi, konuşmayı (dizartri), yemek yeme ve yazmayı etkileyen tablo da gelişebilir. Koreik hareketler gün içinde dalgalanabilir. Kore uyku sırasında kaybolur. SK olan bireylerde kas güçsüzlüğü, konuşma bozukluğu kas tonusunda azalma (hipotoni), tikler, takıntılı (obsesif kompulsif) düşünce ve davranışlar, dikkatsizlik, anksiyete, kararsız ruh hali ve azalmış sözel çıktı gelişebilir. Nadiren (yüzde 2'den az), şiddetli kas zayıflığı, sinirlilik veya kafa karışıklığı derin olabilir ve etkilenen çocuklar bazen paralitik kore olarak adlandırılan bir durumda yatalak hale gelebilir.

Korenin şiddeti ve kore dışı semptomlarının varlığı bir kişiden diğerine büyük ölçüde değişebilir. Hafif vakalarda bile aile ve çocuk genellikle bu hareketlerin olağan dışı bir değişiklik olduğunun farkındadırlar. PANDAS aynı etyolojiye bağlı olarak gelişir Çocukluk çağında ortaya çıkar, otoimmün nedenlidir. Başlıca tikler, miyoklonus ve psikiyatrik belirtilerle şekillenir. Tedavide Na-valproat, valproik asit, yanıt alınamazsa risperidon damla, yavaş arttırıp azaltarak kullanılır. Yaygın ve şiddetli belitilerde on güne kadar yüksek doz metil prednizolon kullanılabilir. ARA ataklarını önlemek üzere 18 yaşına kadar, kardit ya da valvülopati varlığında 40 yaşına kadar üç hafta aralıklarla im penisilin zerkleri (ya da eritromisin) yapılır.

Akut kore ile birçok farklı bozukluk ve durum ilişkilendirilebilir. Birçok hastada antipsikotik/nöroleptik ilaçların aniden kesilmesi koreye neden olabilir. Bu ilaçlar başlıca şizofreni, bipolar bozukluk durumları için reçete edilir. Dikkat eksikliği hiperaktivite tedavisinde kullanılan uyarıcı ilaçlar ilk başlandığında, veya Parkinson hastalığında kullanılan levodopa beş yıldan uzun süre doz arttırılarak kullanıldığında koreye neden olabilir. Diğer akut başlayan otoimmün koşullardan kaynaklanabilen koreler arasında "anti-NMDA reseptör ensefaliti" veya lupus sayılabilir [12].

Miyoklonus

Miyoklonus en kısa süreli hareket bozukluğudur, 50-100 msn sürer. Yaygın dağılım gösteren miyoklonusun nedenleri şu şekilde özetlenmiştir:

Miyoklonusun Nedenleri [12]

Fizyolojik miyoklonus: Hıçkırık, Noktürnal miyoklonus (uykuya dalma veya uyanma sırasında meydana gelir)

Esansiyel miyoklonus: ailevi, genetik geçişli

Epileptik miyoklonus tüm miyoklonilerin %75'i

Semptomatik miyoklonus

Dejeneratif bozukluklar: Dentatorubrotalamik atrofi (Ramsay Hunt sendromu), Depo hastalıkları (Lafora cisimciği hastalığı), Wilson hastalığı, Huntington hastalığı, Miyoklonus distoni, Alzheimer hastalığı

Enfeksiyon hastalıkları: Creutzfeldt-Jakob hastalığı, HIV-demansı, Subakut sklerozan panansefalit, Ansefalitis letarjika, Viral ansefalitler

Metabolik bozukluklar: İlaçların zehirli etkileri (penisilin, antidepressanlar, bismut, levodopa, antikonvulsanlar) İlaç kesilmesi (etanol yoksunluk tablosu, sedatifler) Hipoglisemi, Hiperozmolar ketoz olmaksızın hiperglisemi, Hiponatremi, Hepatik ansefalopati, Üremi, Hipoksi.

Fokal beyin hasarı: Kafa darbesi, inme, tümörler

Miyoklonusun kaynaklandığı anatomik yapılar [12]

Kortikal

Beynin anoksiye girmesi (Lance-Adam sendromu)

Metabolik ve toksik bozukluklar (üremi, diyaliz sendromu, lityum,-levodopa)

Nörodejeneratif hastalıklar (Alzheimer hastalığı, Jakob-Creutzfeldt hastalığı,

Parkinson ve Parkinson-artı hastalıklar), travma, enfeksiyon, damarsal ve neoplastik hastalıklar

Epilepsiler ve epilepsia parsiyalis kontinua

Kortikal refleks miyoklonus

Subkortikal ve beyinsapı

Abartılı irkilme (kalıtsal, statik ansefalopatiler, beyin sapı ansefaliti, multipl skleroz, paraneoplastik hastalıklar)

Esansiyel, miyoklonus-distoni, taşma gösteren ballistik miyoklonus (kalıtsal ya da sporadik)

Retiküler refleks miyoklonus (kaudal beyinsapı lezyonları, üremi, hipoksi sonrası)

Palatal miyoklonus (dentat-oliva çekirdekleri ve bağlantılarına ait lezyonlar)

Omurilik

Propriospinal miyoklonus (travma, tümör, idiyopatik)

Segmental miyoklonus (travma, enfeksiyon, enflamasyon,

tümör, kompresyon, damar lezyonları, idiyopatik)

Periferik

Hemifasiyal spazm (microvasküler bası, tümör, enflamasyon)

Periferik sinir ya da pleksus hasarı (fiziksel hasar, tümör)

Psikojen

Epileptik miyoklonusu epileptik olmayan formlardan ayırt etmek klinik olarak imkansız olabilir; EEG, EMG ve uyarılmış potansiyel kayıtları gibi elektrofizyolojik incelemelere başvurmak gerekebilir.

Segmental Miyoklonus

Segmental miyoklonus, beyin korteksi, beyin sapı veya omurilik gibi söz konusu segmentle ilgili bölgeyi etkileyen lezyonlardan kaynaklanabilir. Örneğin, palatal miyoklonus küçük dilin ritmik dikey salınımıdır, tremora benzetilir. Dentat çekirdekten çıkan, kırmızı çekirdeğe, sonra da zeytin çekirdeğine ulaşan dentato-rubro-oliver yolun tıkayıcı ya da kanamalı doğada inme, multipl skleroz, tümörler veya diğer bozukluklarla etkilenmesi sonucu palatal miyoklonus gelişir; dışarıdan işitilebilir bir tıklama sesi ve eş zamanlı olarak bazı olgularda göz, yüz veya diğer bülber kasların kasılması ile şekillenir.

Hemifasiyal spazm yüz sinirinin segmental miyoklonusudur. Ateroskleroza bağlı kalınlaşıp kıvrılan baziler arter her nabızda yüz sinirine dokunur ve o yüz yarısında göz kapağının kısılmasına ve dudağın kulağa doğru çekilmesine yol açar.

Asteriks, en sık karaciğer veya böbrek yetmezliğine bağlı metabolik ensefalopatisi olan hastalarda görülür

Asteriksi tespit etmek için, muayene eden kişi hastadan kollarını ileri uzatmış halde el bileklerini ve parmaklarını yukarı bükmüş halde tutmasını ister. Kas aktivitesinin epizodik durmasıyla el bileklerinde ani fleksiyon gelişir, ardından ileri uzatmayı sürdürür ancak ani fleksiyon tekrar oluşur. Hiperozmolar, ketoz olmaksızın hiperglisemi metabolik bozukluklara örnektir ve hemikore, hemiballismus gibi hareket bozukluklarının yanı sıra tekrarlayan fokal epileptik deşarjların meydana geldiği epilepsia parsiyalis kontinua tablosuna da yol açabilir. Metabolik durumun düzeltilmesini takip eden dönemde aylar içinde düzelir. Semptomatik jeneralize miyoklonusa yol açan sebepler segmental miyoklonusa da neden olur. Karşı sensorimotor korteksten doğan tekrarlayıcı fokal epileptik boşalımlar segmental miyoklonus yaratır. Segmental miyoklonus dış uyaranlarla tetiklenmez ve uyku sırasında da devam eder.

Propriyospinal Miyoklonus

Propriyospinal miyoklonus omurilikte ortaya çıkar ve daha sonra yukarı ve aşağı yönlerde yayılarak kısa bir bedensel kasılmaya yol açar, 400 msn sürebilir. Miyoklonusun kaynaklandığı yeri belirlemek üzere Elektromiyografik yüzey kayıtları gerekli olabilir. Bu inceleme düzenli bir sırayla kas aktivitesinin yayılmasını gösterir. Propriyospinal miyoklonusun kökeninin bulunduğu seviyeye yönelik Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) incelemesi yapılması altta yatan yapısal lezyonun belirlenmesine yardımcı olabilir.

Miyoklonusun tedavisi: Miyoklonus antiepileptik ilaçlarla baskılanabilir. Sodyum valproat 200 ila 500 mg tablet günde üç kez ağızdan başlanabilir. Bazı olgularda klonazepam ile iyi sonuç alınır; 0,5 mg oral günde üç kez verilir.

Postanoksik jeneralize miyoklonusun tedavisinde pirasetam tedricen arttırılarak en yüksek 24 gram /gün parenteral olarak üç eşit doza bölünerek verilebilir birkaç gün sonra idame tedavisine - günde üç kere ikişer 800 mg tablet- geçilebilir. Bazı miyoklonus-distoni olgularında derin beyin uyarımı ile iyi sonuçlar elde edilmektedir. Hemifasiyal spazm tedavisinde alt ve üst göz kapaklarının kirpik diplerine toplam beş noktaya 5'er UI nörobotulinum toksin A zerk ederek altı ay sürebilen rahatlama sağlanabilir; yüz siniri ile arter arasına silikon yerleştirilen ancak yüzde 3 mortalite bildirilmiş Janetta ameliyatı son çaredir[12].

Tikler

Tikler istemsiz olarak ani gelişen, tekrarlayan, rastgele olabilen, hızlı, anormal genellikle zorlanmadan taklit edilebilen hareketler ya da ses çıkarmalar ile şekillenir. Tikleri yapmak için bir dürtü vardır, vücutta oluşan hoş olmayan bir hisle başlar, tik yapılınca rahatlama olur. Tikler kısa süreliğine gönüllü olarak bastırılabilir ancak izleyen dönemde çok sayıda ve şiddetli tikler yaşanır. Tikler stres, kaygı, yorgunluk, heyecan veya mutluluk anlarında kötüleşme eğilimindedir, istemli aktivite ve zihinsel meşguliyet sırasında azalır, uyku sırasında kaybolur.

Aynı hareket yapılmasına rağmen tekrar tekrar meydana gelir, kaygıya neden olabilir. Tikler ilk olarak yaklaşık 5 yaşında ortaya çıkarlar. Tik örnekleri şunları içerir: göz kırpma, burnunu veya yüzünü buruşturma, başı sallama veya vurma, parmakları tıklama, diğer insanlara veya şeylere dokunma, öksürme, homurdanma veya koklama, bir sesi veya cümleyi tekrarlama – nadiren koprolali denilen küfür içeren sözler olabilir.

Sınıflandırma

Tikler, olup olmamasına bağlı olarak dört gruba ayrılabilir: basit veya çoklu ve geçici veya kroniktirler.

1. Geçici basit tikler: Çocuklarda çok yaygındır, genellikle bir yıl içinde kendiliğinden sona erer (genellikle birkaç hafta) ve genellikle tedavi gerektirmez.

2. Kronik basit tikler: Her yaşta gelişebilir ancak sıklıkla çocuklukta başlar ve çoğu durumda tedavi gereksizdir Bozukluğun iyi huylu doğası hastaya anlatılır.

3. Kalıcı basit veya çoklu çocukluk veya ergenlik tikleri: Genellikle 15 yaşından önce başlar. Tek veya çoklu motor tikler olabilir ve sıklıkla sesli tikler ortaya çıkar, ancak sonunda tam remisyon meydana gelir.

4. Kronik çoklu motor ve sesli tik sendromu: Gilles de la Tourette ya da Tourette sendromu (TS) olarak adlandırılır. TS başlangıcı 18 yaş öncesinde olmalıdır. Çoklu motor ve bir ya da daha çok vokal tikin hastalığın süreci boyunca olmuş olması gerekir, birlikte olma şartı yoktur. Tikler gün boyunca defalarca tekrarlar, gruplar halinde olabilir ve 3 aydan uzun süre ara vermeden en az bir yıl boyunca sürmeleri gerekir. Hastalık uyarıcı kimyasal madde kullanımı, Huntington hastalığı, viral ansefalit sonrası gibi başka bir nedene bağlı olmamalıdır.

TS tiklerin yanısıra başka davranış bozukluklarını da içeren bir spektrum olarak görülmelidir: Tikler ile birlikte obsesif-kompülsif bozukluk, dikkat eksikliği, hiperaktivite hali, anksiyete bozukluğu, iletişim problemleri, depresyon, mani, kekemelik, obezite, alkolizm gibi davranış problemleri, okuma-yazma ve aritmetik işlemlerinde beceri eksikliği de görülür. TS başlangıç yaşı 2-15 olup Erkek/Kadın oranı 3:1 olarak bildirilmiştir. Tikler yaşın ilerlemesiyle birlikte olguların %73'ünde azalır veya kaybolur. Ventral striatum-limbik sistemde dopaminerjik sistem etkinliğinde artış bildirilmiştir. Ailevi olgular vardır: HDC (Histidine dekarboksilaz) mütasyonuna bağlı OD geçişli olgular bildirilmiştir.

Levodopa ile de tikler oluşabilir, ayrıca amfetamin kullanımı ve kronik klasik nöroleptiklerin kullanımı sonrası (tardif tik), kafa travması veya viral ensefalit sonrası ve otistik çocuklarda tikler görülebilir.

Tikler Huntington hastalığı ve istemsiz kasılmalar nedeniyle hastalarda kendi kendini ısırma, yaralama gibi davranışlara yol açan nöroakantositoz gibi bazal ganglionların dejeneratif bozuklukları ile birlikte ortaya çıkabilirler.

Tiklerin Tedavisi

Merkezi etkili α2 reseptör agonistleri: Klonidin 3 x 0.1-0.2 mg; Guanfasin 1 x 0.5-4 mg önerilir. Yan etkilerden tansiyon düşüklüğü kullanımı sınırlar.

Atipik antipsikotik ajanlar: Risperidon 1 x 0.25-16 mg; Olanzapin 1 x 2.5-15 mg; Ziprasidon 1 x 20-200 mg

Klasik nöroleptikler: Haloperidol 1 x 0.25-2 mg; Pimozid, Flufenazin tardif diskinezi ve kore gibi yan etkilere yol açma potansiyeli mevcuttur.

Tetrabenazine (dopamin tüketici), klonazepam, kalsiyum kanallarını bloke ediciler denenebilir.

Dikkat eksikliği ve hiperaktivite halinde Klonidin 3x0,1-0,2mg; Guanfasin 1x0,5-4mg; Metilfenidat

Obsesif-kompülsif bozukluk halinde Serotonin geri alımını engelleyiciler [12].

Tremor

Tremor, bir veya birden fazla vücut bölgesinin istemsiz, ritmik, titreşimli, sinüzoidal salınım hareketidir. Karşıt kas gruplarının aynı anda ya da sırayla kasılmasından ileri gelir. Tremor ritmik özelliğiyle diğer hareket bozukluklarından ayrılır (Jankovic ve Fahn 1980; (12). Tremor en sık görülen nörolojik hareket bozukluğudur. Titreme duygusal stresle, korku ve endişeyle artar ve uyku sırasında kaybolur. Fizyolojik titreme adı verilen durumda kollar ileri uzatıldığında ellerin 8-12 Hz titremesi kabul edilebilir derecede istemsiz salınım seviyesidir ve normaldir. Spektrumun diğer ucunda, patolojik durumlar, hafiften özürlülüğe kadar değişen istemsiz salınımlar üretir. Tremorun istirahatte, sabit duruşta veya hareket halinde oluşup oluşmadığına göre dinlenme, postural veya kinetik tremor olarak sınıflandırılır. Aktivite sırasında ortaya çıkarsa entansiyonel veya kinetik titremeden söz edilir. Hastadan parmağıyla burnuna dokunması istenir, kolun hareketi sırasında genellikle hedefe yaklaştıkça daha fazla sapmalar gösteren kaba bir titreme görülür.

Dinlenme tremoru genellikle 4 ila 6 Hz frekansa sahiptir ve parkinsonizme özgüdür. Ellerde titreme "hap yuvarlama" manevra-

sı denilen ritmik, başparmak ve işaret parmağının karşıt yukarı aşağı dairesel hareketleri şeklinde görülebilir. Ayrıca parmakların veya elin alternatif fleksiyon ve ekstansiyonu veya önkolun alternatif pronasyonu ve supinasyonu, ayakların ritmik değişken fleksiyon ve ekstansiyonu bacakların addüksiyon-abdüksiyonu şeklinde de görülebilir.

Tremor nedenleri [13]

Postural (kolların ileri uzatılması gibi duruşun sürdürülmesi sırasında ortaya çıkan) tremor

Fizyolojik tremor

Artmış fizyolojik tremor

Korku ya da iç sıkıntısıyla ilişkili tremor

Aşırı beden faaliyetlerine ya da uykusuzluğa bağlı tremor

Alkol ya da sedatif ilaç kesilmesine bağlı tremor

İlaç yan etkisine bağlı: lityum, bronkodilatörler, sodyum valproat,

trisiklik antidepresanlar

Ağır metal zehirlenmesine bağlı: civa, kurşun, arsenik

Karbon monoksit zehirlenmesi

Hipertiroidi

Ailevi otozomal dominan ya da idiyopatik esansiyel tremor

Distonik tremor

Serebellar hastalıklar

Wilson hastalığı

Hedefe yönelik hareket sırasında ortaya çıkan tremor (entansiyonel)ntion tremor

Beyinsapı, serebellar hastalık, özellikle üst serebellar pedinkül lezyonu

İlaç yan etkisi: alkol, antikonvulsanlar, sedatifler

Wilson hastalığı

Distonik tremor

İstirahat tremoru

Parkinsonizm

Wilson hastalığı

Ağır metal zehirlenmesine bağlı: civa,

Distonik tremor

İstirahat, postural ve hareket sırasında ortaya çıkan tremor

Holmes tremoru: mezensefalon, kırmızı çekirdek, talamus lezyonları

Esansiyel tremor (ET) erişkinlerde en sık görülen tremor ile şekillenen hareket bozukluklarından biridir, temel tremor sendromudur. Kalıtsal veya sporadik olarak tüm etnik gruplarda ortaya çıkar. Parkinson hastalığından 20 kez daha sık görülür. Tarihsel olarak, aksiyon tremoru (postural tremor veya kinetik tremor) ile dinlenme tremoru arasındaki ayrım, esansiyel tremoru Parkinson hastalığından ayırmada çığır açan bir olaydır. Topluma dayalı çalışmalarda prevalansı %0.4 ila %3.9, 60 yaş sonrası %5 ve Türkiye'de Mersin yöresinde kapı-kapı dolaşılarak muayene sonucu 40 yaş üzeri toplum kesiminde %4 bulunmuştur. ET olguların %17'sinde erken yaşta başlar. Yaş ilerledikçe insidansı ve prevalansı artar.

Esansiyel Tremor'un tanı koydurucu özellikleri

- Esansiyel tremor "selim" bir rahatsızlıktır, yaşam beklentisini azaltmaz, titreme dışında belirtiye yol açmaz

- Tremor hafiftir, işlevsel özürlülük yaratmaz, hastalar hekime gitmezler çünkü anksiyete sonucu geliştiği sanılır ya da "yaşlılığa" atfedilir ve yaşamın bir parçası kabul edilir.

- Beş yıldan uzun süreli tremor tanı koydurucudur; gözle görülebilir, asimetrik olabilir, süreklidir ve ilerleyicidir. Ellerde başlar sonra önkol ve kollarda da görülür, zamanla sağa-sola ya da öne-arkaya salınım yapan baş tremoru da ortaya çıkar. Bacak tremoru nadirdir. Kinetik tremorla birlikte olsun olmasın, iki yanlı postüral tremor vardır; başka bir deyişle eylem sırasında (hareketle ve ileri uzatmakla) kollarda tremor vardır.

- Esansiyel tremor ritmik ve sinuzoidal biçimde titreşimlidir. 6-10 Hz frekansa sahiptir, amplitüdü değişken olabilir,

- yaş ilerledikçe artar.

- Tremorlu hastaya yaklaşımda önce öykü ve aile öyküsü alınmalıdır. Esansiyel tremoru olan olguların yarısında otozomal dominan kalıtım bildirilmiştir.

- Esansiyel tremor olgularının %30-%50'si yanlış tanı almaktadır. Esansiyel tremor'un ayırıcı tanısında artmış fizyolojik tremor (örn. hipertiroidi nedenli 8-12 Hz tremor), ilaçların yol açtığı tremor, serebellar tremor, Parkinson hastalığı tremoru ve distonik tremor yer alır. İstirahatte de tremor gözlenebilir ancak dişli çark rijiditesi ya da senkinetik rijidite dışında bradikinezi ve yürürken kol sallamama gibi parkinsonizme ya da duruş bozukluğu gibi distoniye ilişkin belirti olmamalıdır. ET hastalarının % 2-19'unda aynı zamanda Parkinson hastalığı (PH) vardır, PH olanların %10'unda ailede ET öyküsü vardır.

- Sadece baş tremoru varsa distoni eşlik etmemelidir. Bacak tremoru nadirdir, var ise öncelikle ortostatik tremor (bacaklarda ayaktayken 14-18 Hz) yönünden hasta değerlendirilmelidir (Primer ortostatik tremor).

- İlaç kullanımı sorgulanmalıdır. Tremora Yol Açabilen İlaçlar: Amiodaron, bronkodilatatörler, diazepam kesilmesi, fenelzin, fenilpropanolamin, flunarizin, fluoksetin, lityum, metilfenidat, metoklopramid, nöroleptikler, nifedipin, pindolol, prednizon, prokainamid, psödoefedrin, sinnarizin, siklosporin-a, teofilin, trisiklik antidepresanlar ve valproik asid olarak sıralanabilir.

- İzole ses tremoru, izole duruş sırasında ya da işe özgü tremorlar, izole dil veya çene tremoru, izole bacak tremoru da ayırdedilme-

lidir. Yakın zamanda kahve bırakma öyküsü, son 3 ay içinde sinir sistemine doğrudan veya dolaylı travma öyküsü, ani başlangıç veya adım adım bozulmayla giden psikojen tremor öyküsü veya bulgusu diğer dışlama nedenleridir.

- Küçük dozda alkol alındığında olguların % 50 ila 90'ında tremor amplitüdü azalır (Etanol GABA reseptörlerine bağlanır) ancak alkolün etkisi ortadan kalktığında tremor geçici olarak daha da şiddetlenir. Esansiyel tremor hastaları arasında alkolizm sıklığı normal toplumdakinden farksızdır.

- Esansiyel tremor da otopsi bulgusu 3 olguda serebellumda alfa sinüklein içeren inklüzyonların saptanmış olması ile sınırlıdır.

- PET incelemesinde hastalarda olivoserebellar aktivite artışı saptanmıştır. Elektrofizyolojik incelemeler talamokortikal ritmik boşalımlar göstermiştir. Serebello-talamo-kortikal yollarda anormal salınım uyaranları tremora yol açar.

- Esansiyel tremor ince beceri isteyen işlerde zorluk nedeniyle fiziksel özürlülüğe ve psikososyal sıkıntıya yol açabilir [13-15].

- Tedavi: Hastalar genellikle etkin tedavilerden habersizdirler. Esansiyel tremor başlangıç tedavisinde uzuv tremoru için uygun dozlarda sırayla beta blokerler özellikle propranolol ve pirimidon etkin biçimde kullanılır ve benzer etkinliğe sahiptirler. Hastaların çoğunda en az bir yıl boyunca tremor baskılanır. Etkinlik kısa ve uzun etkili propranolol ile 1., primidon ile 2. haftada gözlenir. Primidon başlagıç dozu 62.5 mg/gün olup daha fazla yan etki yaratır. Propranolol ve primidon bazı hastalarda uzun süreli tedavide etkindir. Propranolol olasılıkla baş tremorunu da azaltır. Birlikte kullanım tek başına kullanıma kıyasla tremoru daha iyi baskılar ve yan etkiler artmaz. Esansiyel tremor olgularının %30'u propranolol ya da % 28'i primidona yanıt vermezler. Primidon ile akut, propranolol ile kronik yan etkiler kullanımı sınırlar. Alprazolam, atenolol, gabapentin (monoterapi), sotalol ve topiramat ET'ye bağlı uzuv tremorunu azaltırlar; Alprazolamın bağımlılık geliştirme riski vardır. Klonazepam, klozapin, nadolol, ve nimodipin az olasılıkla uzuv tremorunu azaltırlar.

Ses ve baş tremoru için ilgili hiperaktif kaslara nörobotulinum A toksini uygulanabilir. İlaç tedavisine yanıt alınamayan ve tremorun özürlülük yarattığı olgularda ventro-lateral talamik veya subtalamik derin beyin uyarımı (DBU) önerilen cerrahi yöntemdir. Gama bıçağı ile talamotomi diğer bir tedavi seçeneğidir. Odaklanmış ultrason (Focused ultrasound (FUS)) ET için 2016 yılında yeni bir tedavi yöntemi olarak kabul edilmiştir [13-15].

Wilson Hastalığı

Wilson hastalığı, otozomal resesif geçişli, başlıca karaciğer ve beyinde bakır birikimiyle giden nadir bir hastalıktır. Bakır fazlasının karaciğer hücresinden safraya atılmasında görev alan ATP7B geninin 700'den fazla farklı mutasyonlarından kaynaklanır. Safra yollarıyla barsağa atılamayan bakır karaciğer hücresi içinde birikir, ve kana karışarak dokulara çöker. Karaciğer, böbrek, beyin ve kornea limbusunda aşırı bakır depolanır. Karaciğerde hasarın ortalama olarak altı yaşında başladığı, ancak genellikle yirmili yaşların başında klinik olarak ortaya çıkan işlev bozukluğu ile başlayan hastalık ilerleyicidir ve tedavi edilmezse siroza, merkezi sinir sistemi işlev bozukluğuna ve ölüme neden olabilir.

İlişkili karaciğer hastalığının yaygın belirtileri arasında ciltte sarı bir renk değişikliği, mukozalarda ve skleralarda sarılık, karaciğer yetmezliği, anormal sıvı tutulması nedeniyle bacaklarda ödem ve karında asit birikimi, yemek borusunu kuşatan damarlarda kanamaya neden olabilecek varisler, kanamaya eğilim ve aşırı yorgunluk sayılabilir. Wilson hastalığı olan bazı kişilerde sadece karaciğer fonksiyon testi anormallikleri olabilir ve yıllar sonrasına kadar başka hiçbir belirti görülmeyebilir. Wilson hastalığı olan bireylerin iki yanlı kornea limbusunda ancak bir göz hastalıkları uzmanının tanımlayabileceği Kayser-Fleischer halkaları gelişebilir. Wilson hastalığının diğer belirti ve semptomları arasında böbrek taşları ve renal tübüler hasar, erken artrit ve osteoporoz dahil eklem ve kemik tutulumu yer alabilir [12].

Yaygın nörolojik belirtiler arasında titreme, istemsiz hareketler, yutma güçlüğü, konuşma güçlüğü ve dizartri, koordinasyon eksikliği, spastisite, distonik duruşlar ve kas sertliği bulunur. Wilson hastalığının psikiyatrik belirtileri hastadan hastaya farklılıklar gösterebilir, kişilik veya davranış değişiklikleri depresyondan şizofreniye kadar değişen bozukluklarla karıştırılabilir ve sıklıkla madde bağımlılığı olarak yanlış teşhis edilebilir. Erken tanı ve tedavi, ciddi uzun süreli sakatlık ve yaşamı tehdit eden komplikasyonları önleyebilir. Wilson hastalığı tanısı için serum seruloplazmin düzeyi düşük, 24 saatlik idrarda bakır düzeyi yüksek olmalı, Kayser-Fleischer halkası varlığı araştırılmalıdır, gerekirse karaciğer biyopsisi yapılır. Tedavi vücutta biriken bakır miktarını azaltmayı ve daha sonra normal bakır seviyelerini korumayı amaçlar. Dokulara çöken bakır şelasyon tedavisiyle kana çekilir ve idrarla atılması sağlanır. Tedavi mümkün olduğunca erken başlatılmalıdır. D-Penisilamin-B6 vitamini içeren ilaç emilimi en üst düzeye çıkarmak için yemeklerden 2 saat önce yaklaşık 1.5 g/gün kullanır

Tedaviye yanıt 24 saatlik idrarda bakır ölçümü ile üç-altı ay aralıklarla izlenir, gerektiğinde ilaç dozu azaltılır. Penisilamin yan etkileri arasında mide bulantısı, nefrotik sendrom, miyastenia gravis, artropati, pemfigus, çeşitli kan diskrazileri ve lupus benzeri sendrom sayılabilir.

Başka bir şelasyon maddesi olan trientin hidroklorür küçük dozlarla başlanarak 1 ila 1.5 g/gün, iki veya üç doza bölünerek verilir. Diyet bakırının günde 2 mg'dan az olarak kısıtlanması önemlidir ancak tek başına yetersizdir. Çinko asetat ağızdan 150 mg/gün alınması bakır emilimini azaltır. Tedavi ömür boyu devam etmelidir. Erken tedavi edilen hastaların çoğu neredeyse tamamen iyileşme gösterebilir. Nadiren fulminan karaciğer yetmezliği olan olgularda karaciğer nakli gerekli olabilir. Etkilenen hastaların kardeşlerinde Wilson taranmalıdır [12].

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazar çıkar çatışması bildirmemiştir.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Declaration of Interests: The author declares that there are no competing interests.

Kaynaklar

1. Albanese A, Bhatia K, Bressman S, et al. Phenomenology and classification of dystonia: a consensus update. Mov Disord 2013;28:863-73.
2. Berman BD, Jinnah HA. Dystonia: Five new things. Neurol Clin Practice 2015;5(3):232-40.
3. Ozelius L, Hewett J, Page C, et al. The early-onset torsion dystonia gene (DYT1) encodes an ATPbinding protein. Nat Genet 1997;17:40-48.
4. Sarmiento IJK, Mencacci NE. Genetic Dystonias: Update on Classification and New Genetic Discoveries. Current Neurology and Neuroscience Reports (2021) 21: 8. **[Crossref]**
5. Fuchs T, Gavarini S, Saunders-Pullman R, et al. Mutations in the THAP1 gene are responsible for DYT6 primary torsion dystonia. Nat Genet 2009;41:286-88.
6. Xiao J, Uitti R, Zhao Y, et al. Mutations in CIZ1 cause adult onset primary cervical dystonia. Ann Neurol 2012;71:458-69.
7. Charlesworth G, Plagnol V, Holmström K, et al. Mutations in ANO3 cause dominant craniocervical dystonia: ion channel implicated in pathogenesis. Am J Hum Genet 2012;91:1041-50.
8. Kumar K, Lohmann K, Masuho I, et al. Mutations in GNAL: a novel cause of craniocervical dystonia. JAMA Neurol 2014;71:490-4.
9. Neychev VK, Gross RE, Lehericy S, Hess EJ, Jinnah HA. The functional neuroanatomy of dystonia. Neurobiol Dis 2011;42:185-201.
10. Charlesworth G, Bhatia KP, Wood NW. The genetics of dystonia: new twists in an old tale. Brain 2013:136;2017-37.
11. Jinnah HA. The Dystonias. CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology, 2019;25(4): 976–1000.
12. Aminoff MJ, Greenberg DA, Simon RP. Movement Disorders in Clinical Neurology, Aminoff MJ, Greenberg DA, Simon RP Eds. 9th Ed. McGraw-Hill Education, NY, 2015. Chapter 11: 308-41.
13. Deuschl G, Bain P, Brin M, and an Ad Hoc Scientific Committee. Consensus statement of the Movement Disorder Society on tremor. Mov Disord1998;13(suppl 3):2-23.
14. Schrag A, Münchau A, Bhatia KP, Quinn NP, Marsden CD. Essential tremor: an overdiagnosed condition? J Neurol. 2000;247(12):955-9.
15. Jain S, Lo SE, Louis ED. Common misdiagnosis of a common neurological disorder: How are we misdiagnosing essential tremor? Arch Neurol 2006;63:1100-4.

BÖLÜM 5.3
HİPOKİNETİK HAREKET BOZUKLUKLARI

Damla ÇETİNKAYA TEZER
Güneş KIZILTAN

DOI: 10.5152/5853

Hipokinetik Hareket Bozuklukları

Hypokinetic Movement Disorders

BÖLÜM HAKKINDA

Bradikinezinin ana bileşeni oluşturduğu parkinsonizm ile karakterize hipokinetik hareket bozuklukları Parkinson hastalığı ile Progresif Supranükleer Paralizi, Multipl Sistem Atrofi, Kortikobazal Dejenerasyon ve Lewy Cisimli Demanstan oluşan Atipik Parkinsonizm Sendromlarından oluşan dejeneratif hastalıklar ile sekonder parkinsonizm tablolarını içerir. Bradikinezinin patofizyolojisini oluşturan kortiko-striato-talamo-kortikal devrenin işlev bozukluğu Parkinson hastalığı başta olmak üzere tüm hipokinetik hareket bozukluklarında benzer olsa da patolojik bulgular ve patogenez sekonder ve atipik parkinsonizm sendromlarında farklıdır. Klinik belirti ve bulguların birlikteliği ile zaman içinde yerleşim biçimi, seyri, eşlik eden hareket bozukluğu dışındaki belirtiler, başta yapısal ve işlevsel görüntüleme olmak üzere laboratuvar bulguları ve dopaminerjik tedaviye yanıt parkinsonizm ile karakterize patolojik durumların klinik tanısının temelini oluşturur. Bu bölümde parkinsonizm sendromlarının ayırıcı tanısı ve semptomatik tedavi seçeneklerinden sözedilecektir.

Anahtar kelimeler: Parkinson hastalığı, patofizyoloji, atipik parkinsonizm sendromları, sekonder parkinsonizm

ABOUT the CHAPTER

Hypokinetic movement disorders characterized by parkinsonism, of which bradykinesia is the main component, include neurodegenerative diseases such as Parkinson's disease and Atypical Parkinsonian Disorders (Progressive Supranuclear Palsy, Multiple System Atrophy, Corticobasal Degeneration andDementia with Lewy Bodies) and secondary parkinsonisms(i.e. drug-induced parkinsonism, vascular parkinsonism, Normal Pressure Hydrocephalus). Although the dysfunction of the cortico-striato-thalamo-cortical circuit that constitutes the pathophysiology of bradykinesia is similar in all hypokinetic movement disorders, especially Parkinson's disease, pathological findings and pathogenesis are different in atypical and secondary parkinsonism syndromes. The combination of clinical signs and symptoms, their mode of onset, course, accompanying symptoms other than movement disorders, laboratory findings, especially structural and functional imaging, and response to dopaminergic treatment form the basis of the clinical diagnosis of pathological conditions characterized by parkinsonism. In this chapter, the differential diagnosis of parkinsonism syndromes and symptomatic treatment options will be discussed.

Keywords: Parkinson's disease, pathophysiology, atypical parkinsonsonian syndromes, secondary parkinsonism

Hareket bozuklukları hipokinetik ve hiperkinetik hareket bozuklukları olarak iki grupta incelenir. Hipokinetik hareket bozukluklarının ortak özelliği parkinsonizm sendromu olup sendromun zorunlu bileşeni bradikinezidir. Parkinson hastalığı tanısı için bradikineziye ilaveten rijidite ve/veya istirahat tremorunun olması gerekir[1]. Pratikte bradikinezi terimi hareket yavaşlığının yanı sıra hipokinezi ve akineziyi de kapsayacak şekilde kullanılsa da bu üç terim hareket bozukluğunun farklı özelliklerini ifade eder. Bradikinezi hareket yavaşlığı, hipokinezi istemli veya otomatik hareketlerin fakirliği ve düşük genlikli oluşu, akinezi ise hareketin başlatılamaması olarak tanımlanabilir[2].

Parkinsonizmin görüldüğü nörolojik hastalıklar patolojik özellikleri, genetik özellikleri, klinik özellikleri gibi farklı kriterlere göre sınıflanabilir. Klinik pratikte bu hastalıkları sınıflandırmanın amacı mevcut klinik tablonun özelliklerini ayırt edip olası tanıları göz önünde bulundurarak hastanın değerlendirilmesi, tetkik sürecinin planlanması, sonuçta tanıya ulaşmada kolaylık sağlamasıdır.

Parkinsonizmden söz edildiğinde önce en sık karşılaşılan klinik tablo olan "İdiyopatik

CC BY 4.0: Telif hakkı yazarlardadır. Bu kitabın içeriği Creative Commons Atıf 4.0 Uluslararası lisans altında lisanslanmıştır.

Damla Çetinkaya Tezer[1]
Güneş Kızıltan[2]

[1]SBÜ Sancaktepe Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi- Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye
[1]İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Nöroloji Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
E-posta: dr.damlacetinkaya@gmail.com
guneskiziltan@gmail.com

Bu bölümü alıntıla / Cite this chapter as:
Çetinkaya Tezer D, Kızıltan G. Hipokinetik hareket bozuklukları. Siva A, Kızıltan M, Yeni SN, Karaali Savrun F, ed. *Nöroloji Ders Kitabı II: Sinir Sistemi Hastalıkları ve Tedavi* içinde. İstanbul: İÜC Üniversite Yayınevi; 2024: 238-264 . Cilt II.

Parkinson Hastalığı" (PH) akla gelir. PH primer parkinsonizm olarak da isimlendirilmektedir. Diğer etyolojik grupları ise atipik parkinsonizmler, heredodejeneratif parkinsonizm ve sekonder nedenler oluşturur (Tablo.1)[3].

Primer Parkinsonizm

Parkinsonizm daha önce de bahsedildiği gibi kardinal semptomları bradikinezi, rijidite, istirahat tremoru olan bir klinik sendromdur. PH'nın klinik özellikleri ilk kez 1817'de James Parkinson tarafından "The Shaking Palsy" adlı eserinde tanımlanmıştır. Takip eden yıllarda "Paralizi Agitans" terimi ile anılmış olsa da 19. yüzyılda Charcot'nun önerisi ile hastalık James Parkinson'un ismi ile anılmaya başlamış, Frederick Lewy 1912'de postmortem patoloji preparatlarında hastalığın patolojik etiketi olarak kabul edilen ve daha sonra kendi adı ile anılacak olan protein birikintilerini tarif etmiştir[4,5].

Tablo 1. Parkinsonizme neden olan hastalıklar[a]

Parkinsonizm Sınıflaması			
Primer (idiyopatik) Parkinsonizm	Atipik parkinsonizmler (Parkinson-artı sendromları)	Heredodejeneratif Parkinsonizm	Sekonder (edinilmiş, semptomatik) Parkinsonizm
-Parkinson hastalığı -Juvenil parkinsonizm	-Multisistem Atrofi (MSA-P, MSA-C) -Progresif Supranukleer Felç (PSF) -Lewy Cisimcli Demans (LCD) -Kortikobazal dejenerasyon (KBD)	-Bazı spinoserebellar ataksiler -Huntington Hastalığı -Wilson Hastalığı -Beyinde demir birikimi ile karakterize nörodejenerasyon- -Aseruloplazminemi -Nöroferritinopati -Pantotenat kinaz ilişkili Nörodejenerasyon (PKAN) -PLAG6 ilişkili nörodejenerasyon (PLAN) -Yağ asidi hidroksilaz ilişkili Nörodejenerasyon (FAHN) -Kufor-Rakeb Hastalığı -X'e bağlı distoni – parkinsonizm sendromu (Lubag Hastalığı) -Frontotemporal Demans-Parkinsonizm kompleksi -Nöronal seroid lipofussinozis -Ailesel bazal gangliyon kalsifikasyonu (Fahr) -Nöroakantositoz -Striatal nekroz ile birlikte olan mitokondrial sitopatiler -Gertsmann-Straussler-Scheinker Hastalığı	-İnfeksiyöz: Postensefalitik, HIV ve ilişkili fırsatçı enfeksiyonlar (bazal gangliyonların tutulumu ile ilişkili), subakut sklerozan panensefalit (SSPE), Creutzfeldt-Jacob Hastalığı ve diğer prion hastalıkları -İlaçlar: Dopamin reseptör blokajı yapan ilaçlar (antipsikotikler, antiemetikler), 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, valproat, fenitoin -Toksinler: Manganez, MPTP, karbon monoksit, civa, siyanid, metanol, etanol, organofosfatlar, n-heksan -Vasküler: Multi-infarktlar, Binswanger Hastalığı Travma -Endokrin ve metabolik: Paratiroid bozuklukları, hipotiroidi, hepatoserebral dejenerasyon, diyabetik ketoasidoz ile ilişkili üremi, postanoksik -Diğer: Yer kaplayıcı lezyonlar, normal basınçlı hidrosefali (NBH), non-kommunikan hidrosefali, Hemiparkinson-hemiatrofi sendromu, demiyelinizan hastalıklar, fonksiyonel-psikojenik

[a]Fahn, S., Jankovic, J. & Hallett, M. Parkinsonism: Clinical features and differential diagnosis. Principles and Practice of Movement Disorders: Second Edition. Elsevier Inc; 2011. p.66-92 kaynağından uyarlanmıştır.[3]

Parkinsonizmin Patofizyolojisi

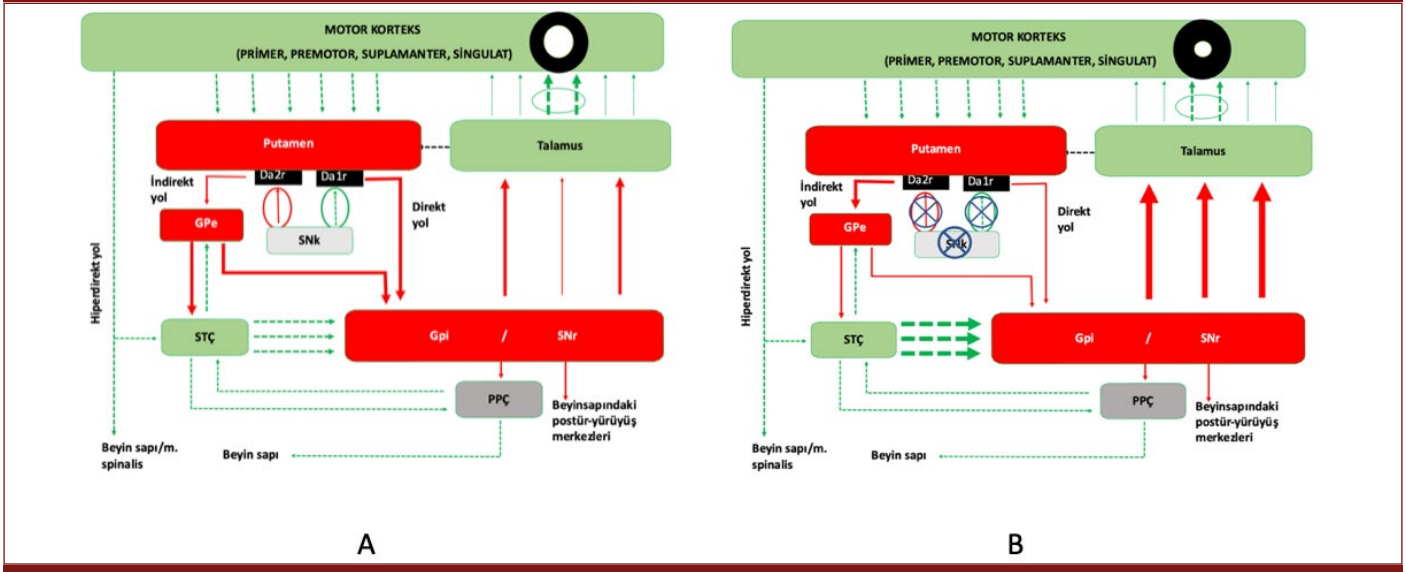
Bazal Gangliyonları Oluşturan Yapılar ve Devre Modelleri

PH'da hareket bozukluğu belirtilerinin oluşumunda başta nigrostriatal yol olmak üzere dopaminerjik sistemin dejenerasyonu ve korteks-bazal gangliyonlar-talamus-korteks döngüsünün işlev bozukluğunun rol oynadığı kabul edilir. Korteksten kaynağını alan sinyallerin işlemden geçirilip aralarından bireyin ve çevrenin özelliklerine göre en uygun davranışı kodlayanlar seçildikten sonra talamus aracılığıyla tekrar motor kortekse döndüğü bu devre bazal gangliyonları oluşturan yapılar ve aralarındaki bağlantıları içerir. PH, distoni, kore, obsesif-kompülsif bozukluk, depresyon gibi nöropsikiyatrik hastalıklar "devre işlev bozuklukları" olarak da gruplandırılmaktadır[6]. PH'da dejenerasyon süreci üzerinde etkili bir tedavi yöntemi bilinmese de devre işlev bozukluğu üzerinde etkili ilaçlar ve derin beyin uyarımı (DBU) gibi yöntemler ile çok iyi semptomatik yanıt elde edilmektedir. Hastalığın ileri evrelerinde tedavide en etkili ilaç olan levodopa ile ilişkili yan etkiler (diskineziler, motor dalgalanmalar) ve tedaviye dirençli tremor nedeniyle bazal gangliyonlar içinde, önce globus pallidusun internal segmentinin (GPi) lezyonları, daha sonra ise özellikle kendilerine çok şey borçlu olduğumuz maymunlar ile oluşturulan modellerden edinilen bilgiler ışığında GPi ve subtalamik çekirdeğe (STÇ) yerleştirilen elektrodlar ile geliştirilen DBU teknikleri PH'nın tedavisinde önemli bir aşama sağlamıştır. Aynı anatomik yapılarda farklı nöromodülasyon teknikleri olan lezyon oluşturma ve DBU ile benzer tedavi edici etki elde edilmekte ve istemli hareket üzerinde olumsuz etki görülmemektedir.

Bazal gangliyonlar hareketin kontrolünün yanı sıra bilişsel yetiler ve emosyonlar gibi farklı işlevlerle ilgili paralel yerleşimli, çoğu korteksten başlayıp yine kortekste sonlanan kapalı devrelerin bileşenleridir. İşlev bozukluğu halinde hareket bozukluklarının ortaya çıktığı motor devre bu devreler arasında en ayrıntılı incelenendir (Şekil 1). Her bir bazal gangliyon yapısında farklı işlev üstlenen döngüleri oluşturan alanlar birbirinden ayrıdır. Bu nedenle bir devrenin işlev bozukluğuna yönelik nöromodülasyon girişimleri normal işleve sahip diğer devreler etkilenmeden gerçekleştirilebilir. GPi'de paralel devrelerin içerdiği alanların birbirine uzak olması bu açıdan avantaj sağlar. STÇ'nin göreceli olarak daha küçük bir yapı olması modülasyon girişimi sırasında motor devreye komşu limbik devre gibi diğer devrelerin de etkilenmesiyle istenmeyen etkilerin ortaya çıkmasına neden olabilmektedir.

Bazal gangliyonlar striatum (kaudat, putamen, akkumbens çekirdeği), STÇ, globus pallidusun internal ve eksternal segmenti (GPi ve GPe), ventral pallidum ve substantia nigranın pars kompakta ve retikülata kısımlarından (SNk ve SNr) oluşur. Korteksten kaynaklanan sinyallerin bazal gangliyonlardan oluşan sisteme girdikleri yapılar striatum ve STÇ'dir. Bazal gangliyon bilgi işlem düzeneğinin çıkış yapılarını ise GPi ve SNr oluşturur (GPi/SNr). Hareketin kontrolü ile ilgili devre dikkate alındığında GPi/SNr'deki nöronların aktivite artışı ile talamo-kortikal yolun aktivitesi ve hareket inhibe edilir. Bazal gangliyon devre modelleri GPi/SNr'de yerleşik, sürekli aktif nöronların tonik olarak talamus ve beyin sapındaki hedef yapıları baskıladığını varsayar. GPi/SNr'nin aktivitesinin baskılanması halinde talamo-kortikal bağlantı baskıdan kurtulur ve hareket başlatılır [7].

Şekil 1. İstemli hareketin gerçekleştirilmesi sırasında kortiko-striato-talamo-kortikal hiperdirekt, direkt ve indirekt devrenin varsayılan aktivitesi; A: Sağlıklı bireylerde, B: Parkinson hastalığında (SNk'nın işlev kaybı nigrostriatal yolun üzerine çizilen çapraz çizgiler ile ifade edilmiştir).



Yeşil kutular ve kesintili yeşil oklar: Glutamat (Glu) içeren uyarıcı yapılar ve yollar

Kırmızı kutular ve kesintisiz kırmızı oklar: Gamma-amino-bütirik asit (GABA) içeren baskılayıcı yapılar ve yollar

Okların kalınlığı hedef yapılar üzerindeki etkinin göstergesidir.

SNk ve SNr: Substantia nigra pars kompakta ve retikülata; GPe ve GPi: Globus pallidus pars eksterna ve interna; STÇ: Subtalamik çekirdek; PPÇ: Pedunkülopontin çekirdek

PH'da devre işlev bozukluğunun patofizyolojisini anlamak ve tedavi alternatifleri geliştirmek için bazal gangliyon devrelerinin modellerinden yararlanılır. Bunlar içinde ilki olan klasik modele göre "kortiko-bazal gangliyonlar-talamo-kortikal" devre hareketin başlatılması için motor korteksi aktive eden ***direkt*** ve hareketi baskılayan ***indirekt*** devre olarak ikiye ayrılır (Şekil 1). Her iki devrenin ortak bileşenleri korteksten başlayıp bazal gangliyonların ana giriş kapısı olan striatuma gelen yol ile bazal gangliyonların ana çıkış kapısı olan GPi/SNr'den beyin sapına ve talamus aracılığıyla motor kortekse uzanan yoldur. Bu iki devreyi oluşturan korteks, bazal gangliyonlar ve talamustaki nöronlar başlıca iki kimyasal iletici aracılığıyla birbirlerini etkiler; uyarıcı bir iletici olan glutamat ve inhibitör etkili gamma-amino-bütirik-asit (GABA). Klasik modele göre her bir devre bileşeni için aktivite düzeyi nöron gruplarının deşarj frekansıyla ilişkilidir.

Direkt ve indirekt yolların aktivitesi GPi/SNr işlevinin modülasyonu yoluyla hareketi başlatır, sürdürülmesini sağlar veya baskılar. **Direkt** yolu oluşturan ve terminallerinden GABA serbestleyen striatum nöronları, üzerlerinde sonlanan kortikal fazik sinyaller ile aktive olarak doğrudan bağlantılı oldukları GPi/SNr'yi inhibe eder. Bu yolun etkisi ile talamus, üzerindeki baskı azalınca motor korteksi aktive ederek hareket programının başlatılmasını sağlar. **İndirekt** yolun başlangıcını oluşturan striatumdaki nöronların aktivitesi ise GPe ile GPi ve SNr arasındaki bağlantı üzerinden doğrudan ve GPe ile STÇ ve sonra GPi ve SNr arasındaki seri bağlantı aracılığıyla bazal gangliyonların sinyal çıkış kapısı olan GPi ve SNr'yi aktive eder ve talamokortikal yolun inhibisyonu ile hareket baskılanır. Direkt ve indirekt yolların işlevi arasındaki denge sürdürülen hareketin genliği ile hızını düzenler ve uygun zamanda durdurulmasını sağlar. Bu iki yol nigrostriatal yol aracılığıyla SNk'daki dopamin içeren nöronlar tarafından kontrol edilir. Direkt ve indirekt yolun başlangıcını oluşturan striatumdaki nöronlar üzerinde dopaminin bağlanması ile birbirine aksi yönde etki oluşturan farklı dopamin reseptörleri bulunur. Direkt yolu oluşturan nöronlar üzerinde dopamine yanıt olarak aktivite artışına yol açan dopamin 1 reseptörleri (DA1R) bulunurken indirekt yolun başlangıcındaki striatal nöronlar üzerinde ise inhibitör etki oluşturan dopamin 2 reseptörleri (DA2R) yer alır. Sonuçta nigrostriatal yolun terminalinden serbestlenen dopamin hareketi başlatan direkt yolu harekete geçirirken hareketin baskılanmasını sağlayan indirekt yolu inhibe eder. PH'nın önde gelen belirtileri olan hipokinezi ve bradikinezi striatumun hareket ile ilgili bölgelerini modüle eden SNk'daki dopaminerjik nöronların dejenerasyonu ile ilişkilidir. Klasik modele göre striatumdaki direkt ve indirekt nöronların dopaminerjik innervasyon kaybı ile hareketi başlatan direkt yolun motor korteks üzerindeki etkisi azalır, hareketi baskılayan indirekt yolun etkisi ise artar ve parkinsonizm belirtileri ortaya çıkar (Şekil 1).

Eldeki bilgiler bazal gangliyonların hareketin başlatılmasının yanı sıra hareketin seçimi ve hareketi oluşturan talamokortikal yol ve motor korteks üzerindeki etkinin odaklanmasını sağladığını göstermektedir. Amaçlanan hedefe yönelik bir eylemi gerçekleştirmek için bu hareketi aksatacak, uygun olmayan durum ve zamanda ortaya çıkabilecek otomatik veya refleks hareketler frontal korteks ile STÇ arasında uzanan **hiperdirekt yol** aracılığıyla baskılanır (Şekil 1). Bununla ilişkili ileri sürülen **"Merkez-çevre modeli"** bazal gangliyonların hareket seçimi kontrol mekanizmasını açıklamayı amaçlar (Şekil 1). Bu modele göre hiperdirekt yol GPi'nin bütününü aktive eder ve sonuçta talamokortikal yolun aktivitesi ve hareket baskılanır. Eş zamanlı olarak amaçlanan hareket programı ile ilişkili direkt yol aktive edilerek GPi'nin sınırlı bir alanı inhibe edilir ve niyet edilen eylemin gerçekleşmesi için gerekli talamus ve motor korteks alanı baskıdan kurtularak aktive olur. Merkez-çevre modelinde hiperdirekt ve direkt yollar birbirini tamamlayıcı etki yapar. Hareketin başlatılması sırasında bu iki sistemin de aktive olduğunu görülmüştür. Klasik ve merkez-çevre modelleri parkinsonizmin patofizyolojisinde bazal gangliyonların aktivitesi bağlamında aynı varsayım üzerine kuruludur. Her iki model de parkinsonizm durumunda STÇ ve GPi'de aktivite artışı, direkt yol ile ilişkili striatal nöronlar ve bunlarla bağlantılı GPe nöronlarında aktivite azalması olduğunu varsayar. Bu modellemelere göre bazal gangliyonlarda bilginin kodlanması nöronların ateşleme frekansı aracılığıyla gerçekleşir.

GPi ve STÇ'ye yönelik girişimlerin bir kısmı klasik modeli destekler niteliktedir. Örneğin GPi ve STÇ lezyonları ve lezyon etkisini taklit ettiği düşünülen yüksek frekanslı DBU girişimlerinin etkili oluşu parkinsonizm ile bu yapılardaki aktivite artışının ilişkili olduğu görüşünü destekler. Ancak bazı çalışmalar beklenenin aksine STÇ DBU sırasında GPİ'de aktivite artışı olduğunu göstermiş ve sağlıklı maymunlarda yapılan çalışmalarda GPe ve GPi lezyonlarının hareket üzerinde hiç etki oluşturmadığı görülmüştür. Bu çelişkili veriler söz konusu bölgelerdeki nöronların deşarj hızındaki değişikliklerin parkinsonizm gelişimi için yeterli olmadığını düşündürmektedir. Yine kendilerine borçlu olduğumuz sıçanlarda oluşturulan parkinsonizm modelinde yapılan bir çalışmada STÇ nöronlarının aktivitesinin baskılanmasının beklenen yararı göstermediği, buna karşın hiperdirekt yolu oluşturan kortiko-subtalamik bağlantının aktive edilmesi ile parkinsonizm belirtilerinin hafiflediği görülmüştür. Bu veriler ışığında STÇ DBU'nun etkisinin devre üzerindeki GPi'nin aktivitesinin azalması değil de kortiko-subtalamik yolun normal sinyal akış yönünün aksi yönünde uyarının iletilmesi sonucunda korteksin uyarılmasına bağlı olduğu ileri sürülmüştür[8]. Farklı ve birbiriyle çelişen veriler ışığında klasik nöron ateşleme hızı değişikliği modeline alternatif görüşler ortaya atılmış ve aktivite biçimi (patern) ile döngüyü oluşturan yapıların kendi içinde ve yapılar arasında nöron gruplarının deşarjları arasında anormal senkronizasyon gibi farklı elektrofizyolojik özelliklerin parkinsonizm ile daha yakın ilişkili olabileceği görüşü ileri sürülmüştür.[9]

Birbiriyle bağlantılı yapıların oluşturduğu dinamik devre sistemleri ritmik elektriksel salınımlar (osilasyonlar) oluşturma eğilimi gösterirler. Biyolojik sistemleri oluşturan yapılar arasında osilatuvar aktivitede aşırı senkronizasyon bazı durumlarda işlev bozukluğunun göstergesi olabilir. Tek nöronun gruplar halinde deşarj oluşturması, nöronlar arası eş zamanlı deşarjlar ve anormal osilasyonları oluşturan sinyaller beyin dokusu içine yerleştirilen elektrodlar aracılığıyla bölgesel potansiyeller şeklinde kaydedilebilir. Bölgesel potansiyellerin elektrod çevresinde, dendritler üzerinde oluşan sinaptik potansiyellerin senkronizasyonu ile oluştuğu düşünülmektedir. STÇ ve GPi DBU uygulanan Parkinson hastalarında uyarı için kullanılan elektrodlardan kayıt amaçlı yararlanıldığında striatum, GPe, STÇ, GPi, talamus ve motor korteks nöronlarında **anormal gruplar halinde deşarjlar** görüldüğü bildirilmiştir. Ayrıca bazal gangliyonlarda bölgesel nöronal aktivitenin 8-35 Hz frekans bandında (beta), özellikle 20 Hz çevresinde yoğunlaşan osilasyonlar oluşturduğu görülmüştür. STÇ, GPi ve motor kortekste 10-25 Hz frekans aralığında olan senkron membran potansiyeli dalgalan-

maları ile parkinsonizm arasında ilişki bulunmuş ve bu osilasyonların frekansının levodopa etkisi ile parkinsonizm belirtilerinin düzelmesine paralel olarak 60-80 Hz aralığına yükseldiği bildirilmiştir. Bu veriler ışığında bazal gangliyon yapılarında ve kortekste saptanan beta frekans bandındaki aşırı senkronizasyonun bir fizyolojik belirteç olabileceği ileri sürülmüştür. PH'da yararlanılan DBU gibi tedavi girişimlerinde gerek hedef noktanın seçilmesi, gerekse uyarının gerektiğinde başlatılması için bu belirteçten tetikleyici olarak yararlanılabileceği düşünülmektedir (adaptif DBU).

Nöron gruplarının anormal deşarj ve senkronizasyon özelliklerinin hangisinin parkinsonizm belirtileri ile bağlantısı olduğu, ya da sebep veya sonuç mu oldukları tartışmalıdır. Levodopa ve STÇ DBU ile parkinsonizm belirtilerinin düzelmesine paralel olarak bu anormal aktivite özelliklerinin düzelmesi de patofizyolojideki rollerini desteklemektedir. Ancak klasik modelin üzerinde inşa edildiği nöronal deşarj hızı da aşırı senkronizasyon ve anormal osilasyonlar gibi parkinsonizm tedavisinin etkisine paralel olarak artar.

PH'da görülen yürüyüş bozukluğunun GPi/SNr'den kaynağını alan ve beyin sapına, özellikle pedünkülopontin çekirdeğe (PPÇ) uzanan bağlantının işlev bozukluğu ile ilgili olduğu düşünülmektedir. PPÇ'deki nöronlar içerdikleri kimyasal iletici ve bağlantıları açısından heterojen özelliktedir. Talamus ve serebelluma yönelik uzantıların kaynağı olan nöronlar asetilkolin içerir. Nonkolinerjik nöronların (glutamat ve GABA içeren) uzantıları ise SNk, STÇ ve GP'ye yönelik iken inen yollar pons, bulbus ve medülla spinalise uzanır. PPÇ beyin sapındaki yürüyüş ile ilgili lökomotor alanın bir bileşenidir. PH'da PPÇ'deki kolinerjik nöronların dejenere olduğu görülmüş ve bu durumun dopaminerjik tedaviye yanıtsız yürüyüş ve denge bozukluğunun gelişimi ile ilişkisi olduğu ileri sürülmüştür. PPÇ'nin DBU ile düşük frekanslı uyarımının yürüyüş bozukluğu üzerinde etkili olduğunu bildirir veriler de bu görüşü destekler. Ancak primatlarda PPÇ lezyonu ile tüm bedende akinezi ortaya çıkması bu yapının lökomosyon dışında başka işlevlerinin de olduğunu düşündürmektedir.

PH'nın istirahat tremorunun patofizyolojisinde bradikineziden farklı olarak bazal gangliyonlar ve serebellum arasındaki etkileşimler ile ilgili bir aksaklık olduğu düşünülmektedir10. İstirahat tremorunun gelişiminde hem bazal gangliyonların yer aldığı devrede, hem de serebello-talamo-kortikal devrenin işlevinde bozukluk olduğu görülmüştür. PH'nın tremorunun serebellumun bağlantılı olduğu talamusun ventral intermedius çekirdeğinde bulunan anormal osilatuvar aktivite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu talamus bölgesinin lezyonu veya DBU uygulaması parkinsoniyen tremorun tedavisinde en etkili yöntemlerden biridir. Tremor patofizyolojisi ile dopamin eksikliği arasındaki bağ bilinmemektedir. Striatumdaki dopamin eksikliği ile tremorun şiddeti arasında ilişki bulunamamıştır. Bazal gangliyonların bileşeni olduğu devredeki işlev bozukluğunun tremorun başlamasını tetiklediği, serebellar devrenin ise tremorun amplitüdünü belirlediğini destekleyen veriler bildirilmiştir. Tremorun istirahatte ortaya çıkmasının bazal gangliyonların anormal beta aktivitesi ile tetiklendiği de ileri sürülmüştür. Parkinson hastalarında GPe, GPi ve SNr arasında kaydedilen senkron aktivitenin yalnızca tremoru olan kimselerde görülmesi ve tremor frekansına paralel dalgalanma göstermesi de sadece tremorun patofizyolojisiyle ilgili olduğunu desteklemektedir.

Parkinson Hastalığının Patoloji ve Patogenezi

PH'nın nöropatolojik özelliklerini substantia nigranın pars kompakta (SNk) kısmında bulunan dopaminerjik nöronların kaybı ve kalan nöronların sitoplazmasında yumru şeklinde (Lewy cisimleri), aksonlarında ise iğ ya da iplik şeklinde (Lewy nöritleri) anormal birikintiler oluşturan çökelmiş, alfa-sinüklein başta olmak üzere proteinlerden oluşan anormal yapılar oluşturur[11]. PH'nın klinik tanı kriterlerinin temelini oluşturan parkinsonizm belirti ve bulguları substantia nigradaki dopaminerjik nöronların yaklaşık % 50'den fazlasının kaybolduğu dönemde ortaya çıkar[12].

Fritz Jakob Heinrich Lewy daha sonra kendi adıyla anılacak olan intrasitoplazmik inklüzyon cisimlerini 1912'de Parkinson hastalarında vagus sinirinin dorsal motor çekirdeğinde, Meynert'in bazal çekirdeğinde, globus pallidusta ve talamusun bazı çekirdeklerinde tarif etmiştir. Lewy eozinofilik boyanma özelliğinde olan bu yapıları oluşturan maddenin kimyasal özellikleri nedeniyle protein niteliğinde olduğunu belirtmiştir. 1919'da Tretiakoff Lewy cisimlerini Parkinson hastalarının substantia nigrasında gördüğünü bildirmiş ve buradaki dopaminerjik nöron kaybı ile tremor ve rijiditenin ilişkili olabileceğini ileri sürmüştür[13]. PH'da gelişen patolojik süreç en sık görülen nörodejeneratif hastalık olan Alzheimer hastalığından farklı olarak periferik sinir sistemi ve enterik sinir sisteminde de görülür[14].

İdiyopatik PH tüm Parkinson hastalarının % 90'ından fazlasını oluşturur. Lewy cisimlerinin içeriğinin büyük kısmını oluşturan alfa-sinükleinin hastalığın patogenezindeki rolünü destekleyen en önemli veri otozomal dominant geçişli PH gelişimine yol açan SNCA genindeki mutasyonların bulunması olmuştur. Alfa-sinüklein proteinini kodlayan bu genin mutasyonu sonucu ortaya çıkan mutant alfa-sinükleinin fibriller oluşturarak çöktüğü ve Lewy cisimlerinin oluşumuna neden olduğu gösterilmiştir. Bu veri idiyopatik ve genetik PH'nın patogenezi arasında bağ kurulmasını sağlamıştır[15]. Doğal alfa-sinükleinin aşırı ekspresyonunun da PH ile ilişkili olduğu gösterilmiştir[13]. Ancak jüvenil ve genç erişkin çağda başlayan parkinsonizm ile karakterize bir başka mutasyon olan Parkin gen mutasyonu olgularının bir kısmında intrasitoplazmik alfa-sinüklein inklüzyonları görülmez[16]. Lewy cisimlerinin PH'nın patogenezinden sorumlu olduğu görüşüne karşıt bir veri de alfa-sinüklein birikintilerini içeren nöronların onlarca yıl yaşayabildiğinin gösterilmiş olmasıdır[17]. Sonuçta Lewy cisimlerinin nörodejenerasyon sürecinde olumlu veya olumsuz rol oynadığı konusunda karşıt görüşler vardır ve süreci belirleyen başka faktörlerin de olduğu düşünülmektedir. Patogenez ile ilişkili bu tartışmalı görüşlere rağmen Lewy cisimleri idiyopatik PH başta olmak üzere alfa-sinüklein çökeltileri ile karakterize PH grubunda patolojik belirteç olma özelliğini korumaktadır.

PH'nın tanı kriterlerinin temelini hareket bozukluğu belirti ve bulguları oluştursa da kabızlık gibi otonom sinir sistemi belirtileri, hızlı göz küresi hareketleri ile karakterize uyku dönemine özgü davranış bozukluğu, koku hissi kaybı ve depresyon gibi belirtiler hareket bozukluğu belirtilerinden yıllarca önce ortaya çıkabilir. Bu klinik bilgiler ile uyumlu olacak şekilde PH'da alfa-sinüklein birikiminin görüldüğü yerler dikkate alınarak evreler tanımlanmıştır. Alfa-sinüklein birikintileri önce enterik sinir sisteminde ortaya çıkmaktadır[18]. Bu sistem vagus siniri aracılığı ile beyin sapıyla bağlantılıdır. Beyindeki ilk alfa-sinüklein birikintileri nervus vagu-

sun alt beyin sapında yerleşik dorsal motor çekirdeği ve bulbus olfaktoriusta görülür (1. evre). 2. evrede birikintiler medülla oblongatanın yanı sıra ponsta da görünür hale gelir. 3. evrede SN ve amigdalada alfa-sinüklein birikintileri görülmeye başlanır. Bu evre PH tanısı koyduracak hareket bozukluğu belirti ve bulgularının ortaya çıktığı evredir. 4. evrede patoloji temporal kortekse ulaşır. 5 ve 6. evrelerde neokortekste de alfa-sinüklein birikintileri görünür hale gelir. Bu evre hastalığın bilişsel bozukluk belirtilerinin ortaya çıktığı evredir.

PH'nın nörodejeneratif süreci hücreye özgü mekanizmalar ile hücre dışı mekanizmalar olarak iki grupta incelenebilir[19]. Hücre içinde geçerli mekanizmalar oksidatif baskı ve mitokondriyal enerji üretim mekanizmasındaki işlev bozukluğu, alfa-sinüklein başta olmak üzere proteinlerin çökerek birikintiler oluşturması, kalsiyum homeostazisinin bozulması, yaşın ilerlemesi ile artan hatalış katlanmış, hasar görmüş ve işlevini yitirmiş proteinlerin ubiquitin ile işaretlenerek protezom ve lizozom içindeki enzimler tarafından temizlenmesini sağlayan ubiquitin-proteazom sistemi ile otofaji sisteminin işlev bozukluğunu içerir[20, 21]. Hücre dışı veya hücreler arası mekanizmalar ise PH'nın progresyon süreci içinde farklı sinir sistemi yapılarının birbirinin ardı sıra etkilenmesini sağlayan alfa-sinükleinin yayılma mekanizması, dopaminerjik ve non-dopaminerjik nöronların birlikte dejenerasyonu ve inflamasyondan oluşur.

PH'da ana patolojik özellik olan SN'de dopaminerjik hücre kaybının mekanizmasını açıklayan iki hipotez yaygın kabul görmektedir[23]. İlki PH'da SN'de ipliksi yapıda alfa-sinükleinden zengin protein niteliğindeki inklüzyon cisimleri olan Lewy cisimlerinin görülmesi üzerine kuruludur. Bu hipoteze göre çökelmiş alfa-sinüklein iplikçiklerinin oligomerik bileşiminden oluşan bu yapıların nörotoksik olduğu ve dopaminerjik hücre ölümüne neden olduğu kabul edilir. Birinci görüşü tümüyle reddettirmeyen ikinci hipotez ise dopaminerjik nöron kaybının mitokondriyal işlev bozukluğu sonucu olduğunu ileri sürer. İlk hipotezi destekleyen veriler alfa-sinükleinin, prion proteinine benzer şekilde akson boyunca ve sinaptik bağlantılar aracılığıyla nöronlar arasında yayılımını gösteren çalışmalar ile desteklenmektedir. PH'nın belirteci olarak kabul edilen Lewy cisimlerinin ilk olarak intestinal otonom gangliyonlarda ve bulbus olfaktoriusta görülmesi ve ileri evrede beyin korteksine kadar yayılması bu görüşün temelini oluşturur. İkinci hipotez ise ailevi geçiş özelliği gösteren PH'yı oluşturan mutasyonların mitokondrilerin işlev bozukluğuna yol açtığının gösterilmesi üzerine kuruludur. PH ile ilişkilendirilen ortam kaynaklı birtakım toksinlerin mitokondriyal elektron aktarım zincirini inhibe etmeleri, Parkinson hastalarının substantia nigrasında yaşayan nöronlarda mitokondriyal kopleks I düzeylerinin düşük, reaktif oksijen içeren moleküllerin neden olduğu düşünülen mitokondriyal DNA delesyonlarının ise yüksek bulunması bu görüşü destekleyen başka verileri oluşturur. Sonuçta biyoenerji üretiminin bozulması SN'deki dopaminerjik nöronların ölümüne yol açar.

SN'deki dopaminerjik nöronların bu hipotezlerde öne sürülen mitokondriyal işlev bozukluğu ve alfa-sinüklein birikiminden diğer bölgelerdeki nöronlara göre daha fazla etkilenmesi ise SNk'daki nöronların üç özelliği ile açıklanmaktadır. Bunlardan ilki bu nöronların 200.000'e ulaşan vesikül serbestlenme bölgesine sahip, striatuma kadar uzanan uzun ve çok sayıda dalları olan miyelinsiz aksonlarının olmasıdır. Bu özellik yüksek enerji gereksinimi ile ilişkili olarak aksonlarda nörodejenerasyona yatkınlığı arttıran mitokondriyal oksidatif baskıyı arttırır. Ayrıca alfa-sinüklein sinapslarda görev üstlenen bir protein olduğu için nigral dopaminerjik nöronlarda ekspresyonu yüksek düzeydedir. Bu nöronları dejenerasyona yatkın kılan bir diğer özellik ise 2-10 Hz frekansında geniş tabanlı ritmik deşarjlar oluşturmalarıdır. Bu özellik nedeniyle hücre içine büyük miktarlarda kalsiyum iyonu akışı olur. Nöron içinde kalsiyumu tamponlayan proteinlerin yetersiz olması nedeniyle serbest kalsiyum düzeyi yükselir. Yüksek kalsiyum yoğunluğu mitokondriler içindeki kalsiyum düzeyini ve ATP üretim zincirinin aktivitesini arttırarak uygun olmayan koşullarda aşırı miktarda reaktif oksijen ve nitrojen molekülleri oluşturarak özellikle mitokondri içinde protein, lipid ve DNA hasarına yol açar. Reaksiyon kapasiteleri yüksek olan bu moleküller alfa-sinükleinin fibriller oluşturarak çökelmesine neden olur. Üçüncü ayırt ettirici özellik ise mitokondri membranına bağlı olan monoamino oksidaz enziminin sitoplazma içindeki dopamini metabolize etmesi sonucunda açığa çıkan ve güçlü bir oksidatif baskı aracı olan hidrojen peroksit sentezinin artmasıdır. Bu durum mitokondri için sitoplazma içindeki dopamini toksik hale getirir. SNk'da sonlanan, subtalamik çekirdek ve pedünkülopontin çekirdekten kaynaklanan glutamat içeren aksonlar da N-metil-d-aspartat reseptörleri aracılığıyla dopaminerjik hücreler içindeki kalsiyum düzeyi artışına katkıda bulunur ve eksitotoksik etki oluşturur.

Sonuçta PH genetik yatkınlık, yaşlılık ile ilişkili nöronu koruyucu mekanizmaların etkinliğinin azalması, çevreden kaynaklı toksinlerin birbirinin üstüne eklenen etkisi ve dopaminerjik nöronların patoloji gelişimine duyarlı oluşu sonucunda ortaya çıkan bir hastalıktır. Patofizyoloji konusundaki bilgilerimiz semptomatik tedavi konusunda bizi güçlü kılarken patogenezin çok sayıda bileşenin bir araya gelmesi ve patoloji gelişim zincirini bir noktada kıracak tedavi yöntemlerinin olmayışı bizleri bugün için hastalığın progresyon süreci karşısında etkisiz kılmaktadır.

Epidemiyoloji

Alzheimer hastalığının ardından dünyada ikinci en sık görülen nörodejeneratif hastalık PH'dır. İnsidansı çeşitli çalışmalarda farklılık gösterse de yılda 10-50/100.000 yeni vaka arasında değişmektedir[22]. İnsidans yaşamın altıncı ve dokuzuncu dekatlarında 5 ila 10 kat artar. 50 yaşından önce nadir olan hastalığın hem insidansı hem de prevalansı 60 yaşından sonra giderek artar; Pringsheim ve arkadaşlarının 2014 yılında yayınlanan prevalans çalışmalarının meta-analizinde elde edilen veriler prevalansın 50 ila 59 yaşları arasında 107/100.000 kişiden 70 ila 79 yaşları arasında 1087/100.000 kişiye yükseldiğini göstermektedir[24]. Mortalite PH tanısı konulduktan sonraki ilk on yılda sağlıklı bireylere göre farklı değildir. Ancak daha sonra immobiliteye bağlı pnömoni ve vasküler hastalıklar nedeni ile yükselir. Dorsey, Elbaz ve arkadaşlarının raporladığı 1990 yılından 2016 yılına kadar PH'nın prevalansındaki artış oranı hastalığın gelecekte sağlık hizmetlerinde daha büyük yer tutacağını öngörmektedir[25]. Yazarlar dünya çapında PH'nın yükünün 26 yılda iki katından fazla artarak 1990'da 2,5 milyon hastadan (%95 belirsizlik aralığı 2,0–3.0) 6,1 milyon hastaya (5.0–7.3) çıktığını rapor etmişlerdir. Yazarlar bu artışın nedeni olarak nüfusun uzayan yaşam beklentisi ile yaşlanması ve buna bağlı olarak daha uzun hastalık süresine ek olarak çevresel ve/veya sosyal risk faktörlerindeki olası değişikliklerin sorumlu olduğunu ileri sürmüşlerdir.[26]

Risk Faktörleri

PH'nın prevalansının 50 yaşından itibaren erkeklerde kadınlara göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (erkek: kadın oranı 1.5). Bazı risk faktörlerine (örneğin kafa travması, tarımda pestisit kullanımı) maruz kalma sıklığının cinsiyetler arasında farklı olması, cinsiyetler arasındaki kromozomal ve hormonal farklılıkların cinsiyetler arasında farkı açıklayabileceği ileri sürülmüştür.[27]

Diyet ve yaşam tarzı ile ilgili risk faktörleri için sigara, siyah çay ve kahve tüketimi, ürikojenik diyet, Akdeniz tipi diyet, çoklu doymamış yağ asitlerinin ve fiziksel aktivitenin PH gelişiminde azalmış risk ile ilişkili olduğu bildirilmiş iken, hayvansal yağ ve süt ürünleri tüketimi, düşük serum kolesterol düzeyi, düşük serum ürik asit seviyesinin artmış risk ile ilişkili olduğu bildirilmektedir. Menopoz öncesinde ooferektomi yapılmasının da artmış risk ile ilişkili olduğu belirtilmektedir. Tahmin edileceği üzere ailede PH öyküsü olması da hastalık gelişimi riskini arttıran durumlar arasındadır. Çevresel risk faktörleri arasında sayılabilecek toksik madde maruziyeti de hastalık riskini arttıran önemli nedenlerdendir. MPTP, pestisidler, endüstriyel ajanlar, solventler, bakır, demir, kırsal kesimde yaşamak, kuyu suyu içmek riski arttıran önemli çevresel nedenlerdendir (Tablo. 2).[28, 29]

Genetik

PH'nın %5-10 kadarını monogenik kalıtsal formlar oluşturmaktadır. Çok sayıda genetik lokus bulunmuş olsa da bu lokusların bazılarının patojenik, diğerlerinin ise risk faktörü olarak kabul edilebileceği düşünülmektedir (Tablo.3).[30]

Tablo 2. PH gelişimi için risk faktörleri[a]

PH gelişimi riskinde artış ile ilişkili durumlar	PH gelişimi riskinde azalma ile ilişkili durumlar
Demografik özellikler	Tütün kullanımı (sigara, vs)
Yaş	Çay ve kahve tüketimi
Erkek cinsiyet	Gut öyküsü (hiperürisemi)
Beyaz ırk	Diyet
Ailede PH öyküsü	Akdeniz tipi diyet
Kafa travması	Çoklu doymamış yağ asitleri
Komorbid durumlar	Ürikojenik diyet
Düşük kan kolesterol düzeyi	Yüksek fiziksel aktivite
Ooferektomi	İlaçlar
Çevresel maruziyet	Kalsiyum kanal blokerleri
MPTP	Non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar
Pestisitler	Statinler
Endüstriyel ajanlar	
Solventler	
Metaller (kurşun, demir)	
Kırsal bölgede yaşamak	
Kuyu suyu içmek	
Çiftçilik	
İnfeksiyonlar	

[a]Goldman SM., Tanner CM. Epidemiology of Parkinson's disease In:Jankovic J, Eduardo T, eds. Parkinson's Disease & Movement Disorders 6th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2015 p.100-136; Rocca WA. The burden of Parkinson's disease: a worldwide perspective. Lancet Neurol. 2018;17(11):928-929 kaynaklarından uyarlanmıştır.[28,29]

Tablo 3. PH ile ilişkili genler ve özellikleri[a]

Lokus	Lokalizasyon	Gen	Kalıtım	Hastalık başlangıcı	Önemli özellikler
PARK1	4q22.1	SNCA	OD	Erken	SNCA nokta mutasyonları, bilişsel ve psikiyatrik bozukluklar
PARK2	6q26	PRKN (Parkin)	OR	Erken	Yavaş progresyon, Levodopa ilişkili diskinezi sık, başlangıçta distoni
PARK3	2p13	?	OD	Geç	Sporadik PH'a benzer
PARK4	4q22.1	SNCA	OD	Erken	SNCA duplikasyon-triplikasyonları, triplikasyon olanlarda hızla progrese olan motor, bilişsel, otonomik bozukluklar
PARK5	4p13	UCHL1	OD	Erken, geç	Sporadik PH'a benzer
PARK6	1p36	PINK-1	OR	Erken	PARK2 benzeri klinik, heterozigot mutasyonları geç başlangıçlı PH için risk faktörü
PARK7	1p36.23	PARK7	OR	Erken	Yavaş progresyon, heterozigot mutasyonları geç başlangıçlı PH için risk faktörü
PARK8	12q12	LRRK2	OD	Geç	Sporadik PH'a benzer, OD geç başlangıçlı PH'nın en sık formu, Kuzey Afrika kökenli ve Ashkenazi Yahudisi sporadik ve ailevi PH olgularında %40'a varan sıklıkta

Tablo 3. PH ile ilişkili genler ve özellikleri[a]

PARK9	1p36.13	ATP13A2	OR	Erken	Parkinsonizm, piramidal bulgular, demans; Kufor-Rakeb sendromu, heterozigot mutasyonlar geç başlangıçlı PH için risk faktörü
PARK10	1p32	?	Bilinmiyor	Geç	Sporadik PH'a benzer
PARK11	2q37.1	GIGYF2	OD	Geç	Sporadik PH'a benzer
PARK12	Xq21-25	?	X'e bağlı	Geç	Sporadik PH'a benzer
PARK13	2p13.1	HTRA2	OD	Geç	Sporadik PH'a benzer
PARK14	22q13.1	PLA2G6	OR	Erken	Parkinsonizm, distoni, piramidal bulgular, demans. Bu gen ile ilişkili diğer hastalıklar; infantil nöroaksonal distrofi ve beyinde demir birikimi ile ilişkili nörodejenerasyon
PARK15	22q12.3	FBOX7	OR	Erken	Parkinsonizm, piramidal bulgular ve demans
PARK16	1p32	?	Bilinmiyor	Geç	Sporadik PH'a benzer
PARK17	16q11.2	VPS35	OD	Geç	Sporadik PH'a benzer
PARK18	3q27.1	EIF4G1	OD	Geç	Sporadik PH'a benzer
PARK19	1p31.3	DNAJC6	OR	Erken	Parkinsonizm, piramidal bulgular, bilişsel etkilenim ve epileptik nöbetler
PARK20	21q22.1	SYNJ1	OR	Erken	Parkinsonizm, bilişsel etkilenim ve epileptik nöbetler
PARK21	20p13	TMEM230	OD	Geç	Sporadik PH'a benzer
PARK22	7p11.2	CHCHD2	OD	Geç	Sporadik PH'a benzer
PARK23	15q22.2 11p15.4	VPS13C RIC3	OR OD	Erken Geç	VSP13C; erken bilişsel yıkım, aksiyal bulgular, disotonomi RIC3; sporadik PH'a benzer

[a]Brockmann K., Gasser T. Genetics of Parkinson's disease In:Jankovic J, Eduardo T, eds. Parkinson's Disease & Movement Disorders 6th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2015 p.196-217 kaynağından uyarlanmıştır.[30]

Genetik risk faktörü olarak kabul edilenler arasında en sık olan beta-glukoserebrosidaz (GBA) genindeki heterozigot mutasyondur. Bu genin homozigot mutasyonu Gaucher Hastalığı ile ilişkilidir. Hafif form olan p.N370S mutasyonu taşıyıcılarında PH riski 2,2 kat artmış iken, ağır GBA mutasyonu IVS2+1G > A taşıyıcıları için risk artışı 19 kat olarak bildirilmektedir. SNCA genindeki Rep1 varyantı, LRRK2 genindeki p.R1628P ve p.G2385R varyantları ve MAPT genindeki varyantların da genetik risk faktörü olduğu bildirilmektedir.

Klinik Özellikler

PH çeşitli klinikopatolojik tipleri olan heterojen bir hastalıktır. Farklı klinik özelliklere göre tanımlanan hastalık alt tiplerinin daha iyi anlaşılması ve patolojik mekanizmalara ışık tutması hedefe yönelik tedavilerin geliştirilmesinde yol gösterici olmuştur. PH'da kardinal semptomların yanı sıra eşlik eden pek çok motor ve non-motor belirti ve bulgu da görülmektedir. Bunlar hastalığa özgü olmamakla birlikte parkinsonizm belirtileri olan hastalarda mutlaka sorgulanmalı ve muayenede değerlendirilmelidir.

Klinik genellikle sinsi başlangıçlı ve yavaş seyirlidir. Motor semptomlardan önce non-motor semptomlar ortaya çıkabilir (premotor evre).

Motor Semptomlar

Bradikinezi PH'nın tanı kriterleri arasında olması zorunlu bileşendir. Bradikinezi ile ilişkili olan diğer belirtiler arasında bradimimi, yutma otomatizminin bozulmasına bağlı ağızdan salya akması, monoton ve hipofonik dizartri, mikrografi, yürürken kol salınımının azalması sayılabilir. Hareketin hızında azalma ile birlikte genliğinde küçülme (hipokinezi) de gözlenir. Ani bir emosyonel değişiklik ile akinetik bir hastanın kendisine atılan topu tutması gibi hızlı hareketler yapabilmesi "kinesia paradoxica" olarak isimlendirilmiştir. Bu fenomen, PH'da hareket programının sağlam olduğunu, ancak bir tetikleyici yardımı olmadan motor programa erişimin bozulduğunu düşündürmektedir. Bir marş eşliğinde veya engel üzerinden atlayarak yürümek gibi görsel, işitsel dış uyarılar kullanılarak bazı hastaların daha rahat yürüyebilmesi hastaların kendi insiyatifleriyle başlatamadıkları motor programların bu uyarılarla aktive edilmesi ile ilgili olabilir.

İstirahat tremoru hastaların çoğunda görülür. Başlangıçta genellikle tek taraflı, 4- 6 Hz frekansında ve ekstremite distalinde belirgindir. Elde gözlenen tremor para sayma hareketine benzetilir. Tremor dili, dudakları, çeneyi ve bacakları da etkileyebilir, ancak esansiyel tremorun aksine boyun/baş veya ses tremoru çok nadir görülür. Karakteristik olarak istirahat tremoru hareket ve uyku esnasında kaybolur. PH tremoru ile esansiyel tremor karakteristik özellikleri ile birbirinden ayırılabilir (Tablo.4). Bazı hastalarda PH belirtilerinden yıllar önce esansiyel tremor öyküsü vardır. Esansiyel tremorun PH gelişimi için bir risk faktörü olduğu bildirilmektedir.[31]

Bir diğer kardinal bulgu olan rijidite agonist ve antagonist kaslardaki eş zamanlı tonus artışına bağlıdır. Ekstremitelerin hem proksimal hem de distal kaslarında görülebilir. Hafif olgularda rijiditeyi daha belirgin hale getirmek için kontralateral ekstremitenin istemli olarak hareket ettirilmesi istenir (Froment manevrası). Kimi zaman rijidite ile birlikte ağrısı olan hastalara donuk omuz, bursit, artrit gibi yanlış tanılar konulabilir. Rijidite ile boyun, gövde, ekstremitelerde postür değişikliklerine bağlı deformitelerin ilişkisi vardır. Rijidite hastalığın erken dönemlerinde görülse de postural bozukluklara bağlı deformiteler ilerleyen dönemlerde karşımıza

çıkar. Boynun aşırı fleksiyonuna bağlı başın öne eğilmesi ve omurga eğrilikleri, gövdenin antefleksiyonu ile "kamptokormia" gelişebilir. Kamptokormia yürüme sırasında artar, yatar pozisyonda ve bazen duysal hile (sırtını duvara dayama gibi) ile kaybolur. Daha nadir olarak "striatal el" (ulnar deviasyon, elin metokarpofarengeal eklemlerinde fleksiyon, interfalengeal eklemlerinde ekstensiyon ve başparmağın işaret parmağına oppozisyonu ile karakterize) ve "striatal ayak" (ayak başparmağının ekstansiyonu ve diğer ayak parmaklarında çekiç parmak benzeri fleksiyon ile karakterize) deformiteleri görülebilir.[31]

Tablo 4. PH tremoru ve esansiyel tremorun özellikleri

Özelliker	Parkinson Hastalığı	Esansiyel Tremor
Başlangıç yaşı	55-75	10-80
Aile öyküsü	+/-	++
Tremor frekansı	4-6 Hz	5-10 Hz
Tremor özellikleri	Supinasyon-pronasyon	Fleksiyon-ekstansiyon
Etkileyen faktörler		
İstirahat	+	-/+
Aksiyon	-	+
Mental odaklanma	↑	↑
Yazma	↓	↑
Yürüme	+	-
Alkol alımı	↔	↓
Postural özellik	Postüre geçişin ardından saniyeler sonrasında belirir	Postüre geçiş sonrası latans yoktur
Kinetik özellik	-/+	+
Ekstremite tutulumu	Asimetrik	Simetrik >Asimetrik
Ekstremite dışı dağılım	Dil, çene, dudaklar	Baş, ses
Dopaminerjik görüntüleme	+	-
Nöropatoloji	Nigrostriatal dejenerasyon, Lewy cisimleri	Ilımlı serebellar dejenerasyon, substantia nigra, beyinsapı ve serebellumda Lewy cisimleri
Tedavi	Dopaminerjik ajanlar, antikolinerjikler, amantadin, DBU	Beta blokerler, primidon, topiramat, gabapentin, botulinum toksini, DBU

Postural instabilite postural reflekslerin kaybına bağlıdır. PH'da hastalığın ilerleyen evrelerinde görülen bir bulgudur. PSP ve MSA gibi atipik parkinsonizm sendromlarında da görülür ve hastalığın daha erken evrelerinde karşımıza çıkar. Postural instabilite nedeni ile sık düşme ortaya çıkar ve disabilite gelişir. Hasta ayakta iken omuzlarından hızlıca öne ve arkaya doğru çekme testi yapılarak propulsiyon ve retropulsiyon değerlendirilir.

PH'nın en sık görülen ve işlevsel kısıtlılık yaratan motor bulgularından biri de akinezinin bir çeşidi olarak da değerlendirilen motor donma fenomenidir. En sık alt ekstremiteleri etkilese de üst ekstremite ve göz kapaklarında da görülebilir. Donma, ani, geçici (<10 sn) hareket edememe durumudur. Tipik olarak yürümeye başlarken, dönerken veya dar geçitlerden (kapı veya asansör gibi) geçerken ayakları (yere yapışmış gibi) aniden hareket ettirememeye neden olur. Donmalar, Parkinson hastalarında kalça kırıkları da dahil olmak üzere yaralanmalara yol açabilen en yaygın düşme nedenidir. Donmanın yürüyüşe başlama tutukluğu, dönüş sırasında, dar mekânlarda, hedefe yaklaşıldığında ve yakında tutunacak nesnenin olmadığı açık alanlarda tutukluk olmak üzere beş alt tipi tanımlanmıştır. Hastalık süresinin uzun olduğu, rijidite, bradikinezi ve postural instabilitesi olan hastalarda görülme ihtimali daha yüksektir.

Frontal lob inhibitör mekanizmalarının bozulması nedeniyle, bazı hastalarda ilkel reflekslerin yeniden ortaya çıktığı görülebilir. Bir çalışmada hastaların %80,5'inde ilkel glabellar refleksin mevcut olduğu bildirilmiştir. Bu semptomun PH için orta derecede duyarlı olduğu, ancak özgün olmadığı belirtilmektedir. Ayrıca hastalarda palmomental refleks bulunma sıklığında artış görülmüş ve glabellar refleksten daha az duyarlı, ancak daha özgün olduğu bildirilmiştir. İlkel refleksler atipik parkinsonizm tabloları ile PH'nın ayırıcı tanısına katkısı yoktur.[32]

Dizartri, hipofoni, disfaji ve siyalore ile kendini gösteren bulbar işlev bozukluğunun orofasiyal-laringeal bradikinezi ve rijidite ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Nöro-oftalmolojik bulgular arasında göz kırpma hızında azalma, oküler takip ve sakkad anormallikleri (hipometrik sakkadlar), blefarospazm, azalmış konverjans, göz kapağı açma apraksisi ve okülojirik krizler sayılabilir.

Motor Belirtiler Dışındaki Belirtiler (Non-Motor Semptomlar)

Non-motor semptomlar, erken evrede ve hatta motor semptomlar henüz görülmeden ortaya çıkmakta, ancak çoğu hekim tarafından yeterince önemsenmemektedir. Bilişsel, davranışsal ve duygulanım bozuklukları, duysal yakınmalar, otonom işlev bozukluğu ve uyku anormallikleri en sık görülen nonmotor semptomlardır. İleri dönem PH'da motor belirtiler dışındaki belirtiler genellikle daha kısıtlayıcıdır.

Motor semptomlar daha çok dopaminerjik disfonksiyon ile ilişkilendirilirken nonmotor semptomlar arasında bilişsel bozukluk kolinerjik, yorgunluk serotonerjik, otonomik bozukluklar noradrenerjik sistem işlev bozukluğu ile ilişkilendirilmektedir. Bununla birlikte PH patolojisinin beyinde giderek artan yayılımı sonucu etkilenen bölgeler ile gelişen nonmotor semptomlar arasında ilişki söz konusudur; beyin sapının etkilenmesi ile uyku bozuklukları ve disotonomi, olfaktor ve limbik sistemin etkilenmesi sonucu anosmi, psikiyatrik bulgular, yorgunluk ve santral ağrı sendromları; neokortikal yapıların etkilenmesi sonucunda apati ve bilişsel bozuklukların ortaya çıktığı düşünülmektedir[33].

Daha tipik olarak MSA ile ilişkili olmasına rağmen, otonomik işlev bozukluğu PH'da da görülebilir. Disotonomi PH'da ağırlıklı olarak periferik (ganglionik ve postganglionik) tutulum ile ilişkili iken, MSA'da preganglionik tutulum vardır ve disotonomik semptomlar hastalığın erken döneminde daha şiddetlidir. Ortostatik hipotansiyon, terleme bozukluğu, konstipasyon, üriner disfonksiyon ve erektil disfonksiyon otonom bulgulardır. Konstipasyon motor bulgulardan çok önce başlayabilir ve silik bulguları olan hastalarda sorgulanması önemlidir.

Nöropsikiyatrik problemler de motor semptomlar kadar kısıtlayıcı olabilir. Çok merkezli bir çalışmada hastaların %84'ünde bilişsel bozukluk saptanmış ve % 48'inin 15 yıllık takipten sonra demans için tanı kriterlerini karşıladığı gösterilmiştir.[34] Bir başka toplum temelli prospektif çalışmada ise Parkinson hastalarının demans için neredeyse altı kat artmış risk altında olduğu bildirilmektedir[35]. Depresyon, anksiyete, apati, dürtü kontrol bozukluğu, psikoz, anhedoni, varsanılar, abuli, dikkat bozuklukları diğer nöropsikiyatrik semptomlardandır.

İnsomni, gündüz aşırı uykululuk, huzursuz bacak sendromu, uykuda periyodik bacak hareketleri, REM uyku davranış bozukluğu (RDB), canlı rüyalar uyku ile ilişkili nonmotor semptomlardandır. Hiposmi, ağrı, parestezi, akatizi, oral ağrı ve genital ağrı gibi duyusal semptomlar da PH'da sık görülür[36]. Tablo.5'de non-motor semptomların Hoehn-Yahr evrelerine göre prevalansı sunulmuştur[36].

Tanı

PH tanısı için çeşitli kriterler yayınlanmıştır. Bunların arasında en sık kullanılanı 1992'de İngiltere Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası tarafından yayınlanmış olan tanı kriterleridir. Bradikineziye ek en az bir tane daha kardinal bulgunun eşlik etmesi, diğer parkinsonizm nedenlerinin dışlanmış olması ve destekleyici kriterlerden en az üçünün olması muhtemel PH tanısı koydurur. Bu kriterler 2015 yılında Postuma ve arkadaşları tarafından güncellenmiştir (Tablo.6)[1].

Tablo 5. PH'da görülen hareket bozukluğu dışındaki belirtilerin Hoehn ve Yahr evrelerine göre prevalansı (buçuk dışındaki kesirli sayılar tam sayılara dönüştürülmüştür)[a]

Belirti Grubu	Hareket Bozukluğu Dışındaki Belirtilerin Prevalansı (Hoehn-Yahr evresi)				
	Tümü (%)	1 (%)	1,5-2 (%)	2,5-3 (%)	4-5 (%)
Gastrointestinal	61	45.5	54	77	73.5
Ağrı	61	51	59	67	80
Üriner	57	43	52	68	90
Kardiyovasküler	15	13	14	16	22.5
Uyku	64	48	61	75	81.5
Yorgunluk	58	38	56.5	69	82
Apati	31	25	27	37	49
Dikkat ve bellek	45	38	40	52	65
Cilt	24	14	20	34.5	33
Psikiyatrik	67	61	63	73	84
Solunum	18	10	15.5	23	31
Diğerleri	48	37	48	52	59

[a]Barone P, Antonini A, Colosimo C, Marconi R, Morgante L, Avarello TP et al. The PRIAMO study: A multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. Mov Disord. 2009;24(11):1641-1649 kaynağından uyarlanmıştır.[37]

Tablo 6. Hareket Bozuklukları Cemiyeti (HBC-Movement Disorders Society) Parkinson Hastalığı klinik tanı kriterleri[a]

- İlk kriter parkinsonizmdir. Tanı için bradikineziye rijidite ya da tremordan en az birinin eşlik etmesi şart koşulmuştur. Tüm kardinal bulgular MDS-Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği (MDS-UPDRS) III motor bölümünde yapılmış olan tanımlamalara uymalıdır (Goetz CG, 2008).

Parkinsonizm saptandığında:

Klinik Kesin Parkinson Hastalığı tanısı için:
1.Kesin dışlama kriterlerinin olmaması
2.En az iki destekleyici kriterin olması
3.Tanı hakkında şüphe uyandırıcı belirti/bulguların (kırmızı bayrak) olmaması
Klinik Olası Parkinson Hastalığı tanısı için:
1.Kesin dışlama kriterlerinin olmaması
2.Destekleyici bulgularla dengelenen kırmızı bayrakların olması
✓ Eğer 1 tanı hakkında şüphe uyandırıcı belirti/bulgu varsa, mutlaka en az 1 destekleyici bulgu olması gerekmektedir.
✓ Eğer 2 tanı hakkında şüphe uyandırıcı belirti/bulgu varsa, en az 2 destekleyici bulgu olması gerekmektedir
✓ İkiden fazla tanı hakkında şüphe uyandırıcı belirti/bulgu varsa bu kategoriye uygun kabul edilmemektedir

Tablo 6. Hareket Bozuklukları Cemiyeti (HBC-Movement Disorders Society) Parkinson Hastalığı klinik tanı kriterleri[a] (devamı)

Destekleyici kriterler
1. Dopaminerjik tedaviye dramatik cevap olması: Tedaviye başlangıç döneminde hastanın fonksiyonel olarak normale ya da normale yakın duruma dönmesi. Eğer başlangıç tedavisine cevap hakkında yeterli bilgi yoksa dramatik cevap aşağıdaki gibi belirlenebilir: a) Doz artışları ile belirgin düzelme, ya da doz azaltımı ile belirgin kötüleşme. Hafif değişiklikler değerlendirmeye alınmamalıdır. 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 dışlar: 1. Serebellar ataksik yürüyüş, ekstremite ataksisi veya serebellar okülomotor bozukluklar (bakışla tetiklenen sürekli nistagmus, hipermetrik sakkadlar, makro kare dalga şeklinde sıçramalar gibi) gibi net serebellar bulguların olması 2. Aşağı bakışta vertikal supranükleer bakış paralizisi veya özellikle aşağı bakış sırasında 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 blokeri, ya da dopamin tüketen ilaç kullanılmış olması 6. Ilımlı hastalığa rağmen yüksek doz levodopaya gözle görülür bir cevap olmaması 7. Belirgin kortikal duyu kusuru (agrafoestezi, primer duyu modalitelerinin salim olmasına rağmen astereognozi olması), ekstremitede ideomotor apaksi bulunması veya progresif afazi olması 8. Presinaptik dopaminerjik sistemin normal fonksiyonel nörogörüntülemesi 9. Dokümante edilmiş, hastanın bulguları ile uyumlu parkinsonizm yapan başka alternatif bir durum olması veya bir nöroloji uzmanı tarafından yapılan muayenede PH dışında bir hastalıktan şüphe edilmesi
Kırmızı Bayraklar (PH tanısından uzaklaştıran klinik özellikler)
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 (çoğu zaman konuşmanın anlaşılamaması), ya da ileri disfaji (yumuşak gıda gereksinimi, nazogastrik tüp ya da gastrostomiden beslenme) olması 4.İnspiratuar solunum disfonksiyonu: Diürnal, ya da noktürnal inspiratuar stridor ya da sık iç çekme olması 5.Hastalığın ilk 5 yılında ileri derecede otonomik bozukluk olması. a) Ortostatik hipotansiyon: Dehidratasyon, ilaç yan etkisi veya otonomik bozukluğa sebep olacak başka bir hastalık olmaksızın üç dakika ayakta durduktan sonra ölçülen sistolik kan basıncında 30mmHg ve diastolik kan basıncında 15mmHg 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 birlikte 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 nonmotor 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 varsanılar) 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 HBC kriterleri tarafından tanımlanmış parkinsonizm bulguları var mı?
Hayır ise, olası ya da klinik kesin Parkinson Hastalığı tanısı alamaz. Evet ise:
2. Herhangi bir kesin dışlama kriteri var mı?
Evet ise, olası ya da klinik kesin PH Hastalığı tanısı alamaz Hayır ise:

Tablo 6. Hareket Bozuklukları Cemiyeti (HBC-Movement Disorders Society) Parkinson Hastalığı klinik tanı kriterleri[a] (devamı)
3. Bulunan tanı hakkında şüphe uyandırıcı belirti/bulguların sayısı: _____
4. Bulunan destekleyici kriterlerin sayısı: _____
5. En az 2 destekleyici kriter var ve hiç tanı hakkında şüphe uyandırıcı belirti/bulgu yok mu?
Evet ise, hasta klinik kesin PH kriterlerini karşılar. Hayır ise:
6. İkiden fazla tanı hakkında şüphe uyandırıcı belirti/bulgu var mı?
Evet ise, olası PH tanısı alamaz. Hayır ise:
7. Tanı hakkında şüphe uyandırıcı belirti/bulgu sayısı destekleyici kriterlerin sayısına eşit ya da daha az mı?
Evet ise, hasta olası PH kriterlerini karşılar.
[a]Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, et al MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. Mov Disord. 2015;30(12):1591-601 kaynağından uyarlanmıştır.[1]

Klinik Özelliklere Göre Alt Gruplar

Genetik, görüntüleme ve patolojik özellikleriyle ilgili bilinenler arttıkça PH'nın tek bir hastalık olmaktan ziyade bir sendrom olarak görülmesi gerektiği düşünülmektedir. PH baskın olan klinik özelliklerine, başlangıç yaşına, genetik özelliklerine göre alt tiplere ayrılabilir.

Jankovic ve Thenganatt tarafından 2014 yılında yayınlanan derlemede PH için 4 alt grup ayrıştırılmıştır;[37]

1. İleri yaş başlangıçlı-hızlı progresyon gösteren grup (Late-onset Parkinson's Disease": LOPD)
2. Genç başlangıçlı-yavaş progresif (Young-onset Parkinson's Disease: YOPD)
3. Tremor baskın tip
4. Postural instabilite ve yürüyüş bozukluğunun baskın olduğu tip (bradikinezi ve rijidite ön planda)

Genç yaşta başlayan PH'da başlangıç 20-40 yaş arasındadır. Rijidite ve distoni diğer klinik alt tiplere göre daha sıktır ve levodopa ile ilişkili motor komplikasyonlar daha daha erken ortaya çıkar. Erken yaşta başlayan grubun üçte birini "parkin" gen mutasyonunun neden olduğu PARK 2-ilişkili PH oluşturur. Bu grupta dikkati çeken klinik özellikler; erken levodopa ile ilişkili diskinezi, varsanılar, distonik yürüyüş, servikal distoni, dopa yanıtlı distoni, bacak tremoru, hiperrefleksi, ataksi, periferik nöropati ve disotonomidir.

Parkinsonizm belirtileri genç bireylerde kolayca fark edilebilmesine rağmen yaşlılarda başlangıçta silik olabilir. Postural instabilite ve yürüyüş bozukluğunun baskın olduğu tip daha çok ileri yaşlarda başlar. Bazı çalışmalarda erken yaş başlangıçlı hastaların ileri yaş başlangıçlı hastalara göre daha yavaş bir hastalık progresyon gösterdikleri ve başlangıç yaşının hastalığın seyrinin ana belirleyicilerinden olduğu belirtilmektedir. Tremor baskın alt tipin de yavaş hastalık progresyonu ile ilişkisi gösterilmiştir. Özellikle uzun süredir devam eden bir tremor öyküsü varsa sıklıkla başlangıçta esansiyel tremor tanısı konabilir. PH ve esansiyel tremor arasındaki olası patojenik bağlantı üzerinde çalışmalar mevcuttur.[38]

Bradikinezi ve rijiditenin baskın olduğu alt tip daha hızlı bilişsel yıkım ve daha yüksek demans insidansı ile ilişkilidir. Tremor baskın Parkinson hastalarının ancak postural instabilite ve yürüyüş bozukluğu geliştikten sonra demans belirtileri göstermeye başlayabileceği gösterilmiştir.[39] Bilişsel bozulma gibi depresyon ve apati de sıklıkla tremor baskın olmayan alt tip ile ilişkilidir. Bradikinezi ve rijiditenin baskın olduğu alt tipte, tremorun baskın olduğu gruba göre daha fazla koku alma bozukluğu olduğu gösterilmiştir.[40]

Görüntüleme

PH tanısı esas olarak klinik kriterlere dayalı olsa da PET, SPECT ve fonksiyonel MRG gibi görüntüleme yöntemlerinden de yararlanılmaktadır. PET ile yapılan bir çalışmada genç başlangıçlı Parkinson hastalarında presinaptik terminallerin işaretleyicisi olan dihidrotetrabenazinin putamene bağlanmasında ileri yaş başlangıçlı hastalara göre daha fazla azalma olduğu, ancak bu kaybın genç başlangıçlı hastalarda daha yavaş progresyon gösterdiği bildirilmiştir.[41] Nigrostriatal yolun terminallerinin işaretleyicisi olan dopamin taşıyıcısı yoğunluğunun SPECT ile ölçüldüğü (Dopamin Transporter-Single Photon Emission Computerized Tomography: DAT-SPECT) çalışmalarda striatal işaretleyici geri alınması (uptake) ile akinetik-rijid semptomların şiddeti arasında anlamlı ilişki bulunmuştur[42,43]. DAT SPECT görüntülemelerinde tremor baskın ve akinetik-rijid Parkinson hastalarında kaudat çekirdek ve putamende farklı bölgelerde dopaminerjik terminal kaybının olduğunu gösteren veriler elde edilmiştir.[38] Son yıllarda yapılan görüntüleme çalışmaları dopamin dışındaki kimyasal ileticilerin kaybının da motor ve nonmotor semptomların patofizyolojik mekanizmasıyla ilişkili olduğunu göstermektedir. Nigrostriatal sistem tutulumuna bağlı dopamin eksikliği bradikinezi ve rijidite ile ilişkili bulunurken talamustaki serotonin kaybının istirahat tremoruyla, kortikal kolinerjik denervasyonun da yürüyüş bozukluğu ile daha yakın ilişkili olduğu gösterilmiştir.[44]

Parkinson hastalarının büyük kısmında, özellikle postüral hipotansiyonun olduğu hastaların hepsinde kardiyak denervasyon olduğu görülmüştür. Postsinaptik sempatik sistem patolojisi sonucu gelişen bu durum denervasyon süpersensitivitesi ile ilişkili olarak aritmi gelişimine de zemin hazırlar. MSA hastalarının ise küçük bir kısmında kardiyak postsinaptik sempatik denervasyon söz konusudur. Bu fark zemininde kardiyak postsinaptik sempatik innervasyonu gösteren ve bir norepinefrin analoğu olan 123I-metaiyodobenzilguanidin (MIBG) gibi radyoaktif işaretleyiciler ile yapılan SPECT incelemelerinde postüral hipotansiyonun olduğu Parkinson hastalarında radyoaktif madde tutulumunun azaldığının gösterilmesi MSA ile ayırıcı tanıya önemli katkı sağlar.[45]

Atipik Parkinsonizm Sendromları

Atipik parkinsonizm sendromları (APS) veya Parkinson artı sendromları terimi esas olarak Progresif Supranükleer Felç (PSF), Kortikobazal Dejenerasyon (KBD), Multisistem Atrofi (MSA) ve Lewy Cisimli Demans (LCD) olmak üzere dört ana nörodejeneratif

klinikopatolojik tabloyu içerir. Bu hastalıklar PH'dan farklı olarak hızlı ilerleyici, semptomların genellikle simetrik dağılım gösterdiği, levodopa veya diğer dopaminerjik ilaçlara geçici ve zayıf yanıtın olduğu, atipik klinik özelliklerin eşlik ettiği parkinsonizm tabloları olarak ortaya çıkar. APS'lerde PH'nın ileri evrelerinde ortaya çıkması veya semptomatik hale dönmesi beklenen postüral refleks bozukluğu ve düşmeler (PSF), ortostatik hipotansiyon ve idrar inkontinansı (MSA), bilişsel yıkım (LCD) gibi durumların erken geliştiği görülür.

APS tabloları tanımlanmış temel patolojik özelliklerine göre alfa-sinüklein proteinopatileri ve tau proteinopatileri olarak iki gruba ayrılır. Bu patolojik özellikler APS'leri oluşturan hastalıklarda birbiri ile örtüşse de baskın olan patolojinin sinükleinopati ya da taupati olması önemlidir. Sinükleinopatiler arasında PH, LCD, MSA, ailesel parkinsonizm tabloları; taupatiler arasında PSF, KBD, Frontotemporal Lobar Dejenerasyon yer alır (Tablo.7).[46]

Tablo 7. Nörodejeneratif proteinopatiler[a]

Sinukleopatiler	Taupatiler	Amiloidopatiler
- Parkinson Hastalığı - Lewy Cisimli Demans (LCD) - Multisistem Atrofi (MSA) - Ailevi parkinsonizm tabloları	- Progresif Supranukleer Felç (PSF) - Kortikobazal Dejenerasyon (KBD) - Frontotemporal Lobar Dejenerasyon (FTLD) - Alzheimer Hastalığı (AH)	- Alzheimer Hastalığı (AH) - Lewy Cisimli Demans (LCD) - Kortikobazal Dejenerasyon (KBD)

[a]McFarland NR. Diagnostic Approach to Atypical Parkinsonian Syndromes. *Continuum (Minneap Minn).* 2016;22(4 Movement Disorders):1117-1142 kaynağından uyarlanmıştır.[46]

Progresif Supranükleer Felç

Progresif supranükleer felç (PSF) atipik parkinsonizm sendromları arasında en sık görülen hastalıktır. 1963'te Richardson özellikle yukarı bakışta belirgin supranükleer bakış felci, aksiyal rijidite, psödobulber paralizi ve demanstan oluşan bir sendrom tanımlamıştır. John Steele ve Jerzy Olszewski'nin de patolojik özelliklerini belirlemesi sonrasında PSF klinikopatolojik olarak tanımlanarak Steele-Richardson-Olszewski sendromu olarak adlandırılmıştır. Hastalık prevalasının Birleşik Krallık'ta 6.4-6.5/100.000, Japonya'dan bildirilen bir çalışmada ise 5.8/100.000 olduğu belirtilmektedir.[46-49] Genellikle 5-6. dekadlarda başlar ve erkeklerde iki kat daha sık görülür. Ortalama yaşam süresi 6-8 yıldır. PSF patolojisi bazal ganglionlarda ve beyin sapında nöronal kayıp, gliozis ve tau proteini birikimi ile karakterizedir.[50]

Klinik Özellikler

Hastalık farklı klinik özelliklere sahip alt tipler şeklinde ortaya çıkabilir. Başlangıçtaki klinik özelliklerine göre alt tipler arasında yürüyüş bozukluğu, postural instabilite, bilişsel bozukluk, oftalmoparezi ve parkinsonizmin görüldüğü klasik form Richardson sendromu olarak adlandırılır. Kesin PSF tanısı için nöropatolojik inceleme gerekir. Hareket Bozuklukları Topluluğu'nun 2017'de yayımlanan klinik tanı kriterleri birinci basamakta PSF tanısı için kesin olması gereken 3 temel özellik içerir[51]. Bu özellikler; 1 hastalığın sporadik olmasını, 2 ilk semptomun ≥ 40 yaşında ortaya çıkmasını ve 3 PSF semptomlarının yavaş progresif seyirli olmasını şart koşar. Yine birinci basamakta kesin ve durum ile ilişkili klinik, görüntüleme ve diğer laboratuvar bulgularından oluşan dışlama kriterleri listelenmiştir (Tablo.8). Bu kriterler aynı zamanda PSF'nin ayırıcı tanısında dikkate alınması gereken hastalıkları içerir. İkinci basamak 4 temel klinik bulgu grubu üzerine kuruludur. Bu gruplar; 1 göz küresi hareket bozuklukları, 2 postüral instabilite, (3) akinezi, 4 bilişsel bozukluk semptomlarından oluşur (Tablo.9)[52]. Üçüncü basamakta ise ikinci basamakta sınıflanan klinik özelliklerin bileşiminden yararlanılarak klinik muhtemel, olası ve PSF'ye dönüşebilecek klinik tabloların özellikleri sıralanmıştır (Tablo 10).

Tablo 8. PSF tanı kriterleri arasında yer alan kesin ve durumla ilişkili dışlama kriterleri[a]

PSF'yi dışlama kriterleri
Zorunlu dışlama kriterleri: Klinik ve radyolojik bulgular
Klinik belirti ve bulgulara göre: 1. Ön planda olan ve Alzheimer hastalığını düşündüren epizodik bellek kaybı 2. Ön planda olan otonomik işlev bozukluğu (örn. ortostatik hipotansiyon: ayakta dururken sistolik kan basıncının ≥30 mmHg, veya diastol-basıncın ≥15 mmHg düşmesi); MSA? LCD? 3. Ön planda olan ve başka türlü açıklanamayan görsel varsanılar veya uyanıklık halinde gün içinde dalgalanma; LCD? 4 Ön planda olan ve başka türlü açıklanamayan multisegmental üst ve alt motor nöron tutulumu bulguları; Motor nöron hastalığı? Saf üst-motor nöron bulguları dışlama kriteri değil. 5. Ani başlangıçlı veya basamaklı ya da hızlı progresyon; uygun görüntüleme ve laboratuvar bulguları ile birlikte (Vasküler etyoloji? Otoimmün ensefalit? Metabolik ensefalopati? Prion hastalığı?) 6. Ensefalit öyküsü 7. Belirgin ekstremite ataksisi 8. Denge bozukluğunu açıklayabilecek primer duysal kayıp, vestibüler işlev bozukluğu, ağır spastisite veya alt motor nöron tutulumu bulguları Görüntüleme bulguları: 1. Ağır lökoensefalopati görünümü 2. Klinik tabloya neden olabilecek hidrosefali, bazal gangliyonlar, diensefalon, mezensefalon veya medüller infarkt, hemoraji, hipoksik-iskemik lezyon, tümör veya malformasyonlar
Durum ile ilişkili dışlama kriterleri

Tablo 8. PSF tanı kriterleri arasında yer alan kesin ve durumla ilişkili dışlama kriterleri[a] (devamı)

Görüntüleme bulguları:
1. Ani başlangıç veya basamaklı progresyon durumunda inme, CADASIL (beynin otozomal dominan arteriopatisi ve subkortikal nfarktlar ile lökoensefalopati), ağır serebral amiloid anjiyopati (DWI, FLAIR veya SWI MRG sekansları ile)?
2. Çok hızlı progresyon halinde prion hastalığının MRG bulguları?
Laboratuvar bulguları:
1.PSF-KBS hastalarında primer Alzheimer hastalığı patolojisi araştırmak için BOS'ta artmış total tau/fosfo-tau proteini ve azalmış beta-amiloid 42 araştırılması veya patolojik beta-amiloid PET bulgusu?
2. <45 yaş hastalarda dışlanması gerekenler;
a. Wilson hastalığı (örn. düşük serum serüloplazmin ve total bakır değeri, 24 saatlik idrarda artmış bakır atılımı ve Kayser- Fleischer kornea bulgusu)
b. Niemann-Pick hastalığı tip C (genetik analiz)
c. Hipoparatiroidizm
d. Nöroakantositoz (örn. Bassen-Kornzweig, Levine Critchley, McLeod hastalığı)
e. Nörosifiliz
3. Hızlı progresyon halinde dışlanması gereken tanılar;
a. Prion hastalığı (örn. BOS'ta artmış 14-3-3, nöron-spesifik enolaz, çok yüksek tau proteini [→1,200 pg/mL], veya "pozitif real- time quaking-induced conversion")
b. Paraneoplastik ensefalit (örn. anti-Ma1, Ma2 antikorları)
4. Whipple hastalığı (daha genç yaş, gastrointestinal belirtiler, miyoritmi gibi atipik nörolojik özellikler; BOS'ta T. Whipplei DNA polymerase zincir reaksiyonu)
Genetik bulgular
1. MAPT (microtubule-associated protein Tau) mutasyonları otozomal dominan geçişli PSF tablosuna neden olabilir. Kesin dışlama kriteri değildir.
2. Nöropatolojik inceleme ile PSF tanısı kesinleşen hastalarda LRRK2 ve Parkin gen mutasyonları bulunabilir. Ancak aradaki ilişki belirsizdir.
3. Bazı mutasyonlar klinik olarak PSF'ye benzer belirti ve bulgulara neden olabilir. Ancak nöropatolojik bulguları farklıdır;
a. Frontotemporal demans (örn. C9orf72, GRN, FUS, TARDBP, VCP, CHMP2B mutasyonları)
b. PH (örn. SYNJ1, GBA)
c. Alzheimer hastalığı (APP, PSEN1, PSEN2)
d. Niemann-Pick hastalığı tip C (NPC1, NPC2)
e. Kufor-Rakeb sendromu (ATP13A2)
f. Perry sendromu (DCTN1)
g. Mitokondriyal hastalıklar (POLG, nadir mitokondriyal varyantlar)
h. Dentatorubral pallidoluysian atrofi (ATN1)
i. Prion-ilişkili hastalıklar (PRNP)
j. Huntington hastalığı (HTT)
k. Spinoserebellar ataksi (ATXN1, 2, 3, 7, 17)

[a]Litvan I, Agid Y, Calne D, Campbell G, Dubois B, Duvoisin RC, et al. Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome): report of the NINDS-SPSP international workshop. Neurology. 1996;47(1):1-9 kaynağından uyarlanmıştır.[51]

Tablo 9. PSF tanısında tanıya katkı sağlayan temel klinik bulgular[a]

Tanıya katkı değeri	Göz küresi hareket bozuklukları	Postüral instabilite	Akinezi	Bilişsel bozukluk
1 (yüksek)	G1 Dikey eksen üzerinde bakış paralizisi	P1 3 yıl içinde başka neden ile ilişkisiz düşmeler	A1 3 yıl içinde ilerleyici yürüyüşün donması	B1 Konuşma/lisan bozukluğu (Primer progresif afazinin kesintili/agramatik tipi veya progresif konuşma apraksisi)
2 (orta)	G2 Dikey eksen üzerinde sakkadların yavaş olması	P2 3 yıl içinde geri çekme testinde düşme eğilimi	A2 Ön planda aksiyal, akinetik rijid parkinsonizm; levodopaya dirençli	B2 Frontal bilişsel/davranışsal belirtilerle başlangıç
3 (düşük)	G3 Makro kare dalga şeklinde sıçramalar veya göz açma apraksisi	P3 3 yıl içinde geri çekme testinde → 2 adım atma	A3 Tremorun olduğu ve/veya asimetrik ve/veya levodopaya yanıtlı parkinsonizm	B3 Kortikobazal sendrom

[a]Höglinger GU, Respondek G, Stamelou M, Kurz C, Josephs KA, Lang AE, et al. Clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy: The movement disorder society criteria. Mov Disord. 2017;32(6):853-864 kaynağından uyarlanmıştır.[52]

Tablo 10. Tabloda belirtilen özellikler kriter alınarak klinik muhtemel, olası ve PSF'ye dönüşebilecek tanı kategorileri[a]

Muhtemel PSF	İleri derecede özgün Duyarlılığı düşük	G1 veya G2 + P1 veya P2
	Tedavi ve biyolojik çalışmalar için uygun	G1 veya G2 + A1 G1 veya G2 + A2 VEYA A3 G1 VEYA G2 + B2
Olası PSF	Duyarlığı yüksek Özgünlüğü daha düşük	G1
	Epidemiyolojik çalışmalar ve klinik takip için uygun	G2 + P3 A1 G1 veya G2 + B1 veya B3
PSF'ye dönüşebilir	PSF'düşündürür, ancak muhtemel veya olası kriterlerini karşılamaz	G2 veya G3 P1 veya P2
	Erken tanı için uygun	G3 + P2 veya P3 A2 veya A3 + (G3, P1, P2, B1, B2, LD direnci, hipokinetik/spastik dizartri, disfaji, fotofobi B1 B2 + G3 veya P3 B3

[a]Höglinger GU, Respondek G, Stamelou M, Kurz C, Josephs KA, Lang AE, et al. Clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy: The movement disorder society criteria. Mov Disord. 2017;32(6):853-864 kaynağından uyarlanmıştır.[52]

PSF'nin Alt Tipleri

Richardson's Sendromu: Hastalar genellikle 50-60'lı yaşlarda görme bozukluğu, baş dönmesi, sakarlık, dengesizlik, nedensiz düşmeler, yürüme güçlüğü veya yorgunluktan şikâyet eder. Yakınları sinirlilik, ilgisizlik, içe kapanma, depresyon gibi değişiklikler fark ederler. Hastalık ilerledikçe postural instabilite ve düşmeler öne çıkar. Yürüyüş hafif geniş tabanlıdır, ataksi ve geriye doğru düşme eğilimi gözlenir. Genellikle kollar abduksiyon ve dirsekler fleksiyon postüründe yürürler ("silahşör" yürüyüşü). Yürüyüş, konuşma ve el hareketlerinde donma gözlenebilir. Aksiyel rijidite ve retrokollis nedeni ile sandalyeden kalkarken geriye doğru düşmeler sıktır. Frontal lob disfonksiyonuna bağlı "roket işareti" olarak da adlandırılan durum oturma pozisyonundan ayağa hızlı kalkmaya çalışıldığında düşmelere ve yaralanmalara neden olabilir. Hastalığın karakteristik özelliği supranükleer bakış paralizisidir. Hastadan yukarı ve aşağı bakması istendiğinde göz hareketlerinin yavaş olduğu veya düz hat üzerinde yapılamadığı görülür. Ancak okülovestibüler refleks salimdir ve baş pasif olarak öne ve arkaya eğildiğinde göz hareket bozukluğu ortadan kalkar. Gözlerde orta hatta sabit dururken yatay eksen üzerinde sağa ve sola spontan sıçrayıcı hareketler görülebilir (makro kare dalga sıçramaları).

"Alkış testi" ve Luria'nın "yumruk, kesme, avuç şeklindeki el hareketleri dizisi" ile frontal işlev bozukluğu değerlendirilebilir. Alkış testinde hastadan üç kez alkış hareketi yapması istenir. Frontal inhibisyon eksikliğinde hastanın üçüncü alkıştan sonra hareketi durduramadığı görülür. Sonraki aşamada hasta ile birlikte aynı hareket tekrarlanır ve hastadan bir kez daha tek başına aynı hareket dizisini, üçüncü alkıştan sonra durması istenerek tekrarlaması istenebilir. Üç basamaklı el hareketleri sırasında da hastanın sıralamayı karıştırması frontal lob işlev bozukluğu lehine yorumlanır. Şaşkın ve endişeli bir yüz ifadesi, procerus kasının fokal distonisi (procerus işareti), frontalis kasının aşırı aktivitesi, göz kırpmada azalma, bakış paralizisi ve spastisite ile birlikte olan kapak retraksiyonu (Collier işareti) tanı için değerli bulgulardır. Nadiren göz kapağı açma apraksisi ve daha da az sıklıkla göz kapağı kapama apraksisi görülebilir. Göz açma apraksisi olarak nitelenen durum hastadan gözlerini kapattıktan sonra açması istendiğinde orbikülaris oküli kasında aktivite olmaksızın gözlerini açamaması halidir. Belirgin yürüyüş ve duruş ile birlikte tipik yüz görünümü hasta muayene odasına girerken PSF şüphesi uyandırabilir. Ortostatik hipotansiyon MSA'nın aksine PSF'de pek görülmez. Hastalık ilerledikçe ani idrar yapma ihtiyacı, idrar retansiyonu ve inkontinans, kabızlık ve erektil disfonksiyon sık görülür. Atonisiz REM ve REM uyku davranış bozukluğu görülebilir.

Hastalığın ileri evrelerinde yavaş spastik dil hareketleri, azalmış öğürme refleksi, artmış çene refleksi ile psödobulber paralizi sık karşılaşılan bulgulardır. Hastalık ilerledikçe salya akması, öksürme, boğulma ve inspiratuar stridor ortaya çıkar. Beslenme güçlüğü ve sonucunda aspirasyon pnömonisi sıktır. Refleksler genellikle canlıdır ve hastaların beşte birinde pozitif Babinski işareti görülür.

Semptomların başlangıcından 3-4 yıl sonra bakım ihtiyacı gelişen hastalar aspirasyon pnömonisi, primer nörojenik solunum yetmezliği ve pulmoner emboli gibi nedenlerden 8-10 yılda kaybedilirler. [46, 50]

PSF – Parkinsonizm (PSF-P): Asimetrik bradikinezi ve rijidite ile kendini gösteren parkinsonizm ön plandadır ve erken dönemde supranükleer vertikal bakış paralizisi olmayabilir. Hastaların yaklaşık % 40'ında postural tremor veya 4-6 Hz arası istirahat tremoru vardır. Hastaların yarısında levodopa tedavisine kısmi bir yanıt görülür, ancak bu fayda genellikle PH'dan daha az ve kısa sürelidir. PSF-P'nin klinik tablosu ilk 2 yılda ayırt edici özelliktedir, hastalık ilerledikçe klinik fenotip giderek klasik forma benzer hale gelir. Hastalığın erken döneminde PH'dan ayırım için hızlı progresyon, belirgin aksiyel semptomlar ve levodopaya zayıf yanıt olması PSF-P lehinedir. Levodopa ilişkili diskinezi, görsel hallüsinasyonlar ve otonomik disfonksiyon ise PH lehine değerlendirilebilir. Düşmeler ve bilişsel işlev bozukluğu PSF-P'de PSF-RS'ye da göre daha geç ortaya çıkar ve ortalama yaşam süresi 3-4 yıl daha uzundur.

PSF – Saf akinezi ve donmalar (PSF-SAD): Genellikle birkaç yıl boyunca izole klinik özellik olarak yürümeyi başlatmada güçlük görülür. Aksiyal semptomlar olan hipofoni ve hipomimi ile mikrografi erken dönemdeki semptomlar olabilir. Daha sonra donmalar ve tutuk konuşma gelişir. Ekstremitelerde rijidite olmadan şiddetli aksiyal rijiditenin olması ayırt edici özelliklerindendir. Göz hareketi anormallikleri, blefarospazm, postural instabilite ve düşmeler klasik formdan daha sonra gelişir. Supranükleer vertikal bakış paralizisi bazı hastalarda görülmeyebilir.[50]

PSF-Kortikobazal sendrom (PSF-KBS): Kortikobazal sendrom (KBS) PSF ile patolojik benzerlikleri olan Kortikobazal Dejenerasyonun (KBD) klasik klinik görünümünü ifade eder. KBS ile başvuran hastaların yaklaşık yarısından az bir kısmının KBD ile uyumlu patolojiye sahip olduğu gösterilmiştir.[52] KBS vakalarının % 70'inde patolojinin PSF'de olduğu gibi tauopati olduğu belirtilmiştir. PSF-KBS alt tipi tüm PSF vakalarının % 4'ünü oluşturur. KBS'de hastalar tipik olarak frontoparietal ve bazal gangliyonların işlev bozukluğuyla ilişkili bir elin progresif fonksiyon kaybı ile başvururlar. İdeomotor apraksi, parietal duyusal disfonksiyon, fokal ekstremite distonisi, aksiyona veya uyarana duyarlı miyoklonus, levodopaya yanıtsız rijidite, bradikinezi ve "yabancı el" fenomeni görülebilir. Özellikle kolun istem dışı elevasyonu karakteristik bir özelliktir. KBS'nin karakteristik özelliklerinden biri olan horizontal sakkadların gecikmeli başlatılması PSF-KBS'de görülebilir ve bu durum hastanın apraksik ekstremite tarafına bakması istendiğinde daha belirgin farkedilir. Olguların yaklaşık yarısında piramidal bulgular ve Babinski bulgusu görülebilir. PSF-KBS'nin prognozu RS ile benzer ve ortalama hastalık süresi 7-8 yıl olarak belirtilmektedir.[50]

PSF-İlerleyici tutuk afazi: İlerleyici tutuk afazi tereddütlü, agramatik ve fonemik hatalarla birlikte akıcı olmayan ve çaba gerektiren konuşma ile karakterize bir dil bozukluğudur. PSF-ilerleyici tutuk afazi baskın hemisferin öncelikle etkilendiği, asimetrik kortikal bulgular ile karakterize ve PSF-RS ile benzer başlangıç yaşı ve hastalık süresine sahip başka bir alt tipi temsil eder.[50]

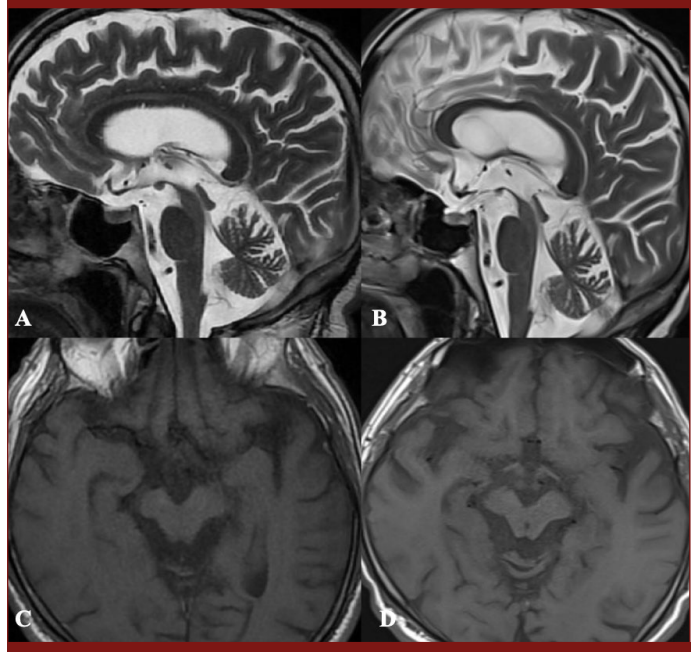
PSF-Frontotemporal demans-davranışsal varyant (PSF-FTD-dv): PSF-FTD-dv alt tipi nadir görülür (tüm PSF vakalarının %4,5'i). Davranış ve kişilik değişiklikleri klinik tabloya hakimdir ve PSF-FTD-dv'de hastalık seyri boyunca en belirgin özellik olarak kalabilir. Postural instabilite, düşmeler, supranükleer vertikal bakış paralizisi, mikrografi ve disfaji daha sonra ortaya çıkabilir ve altta yatan PSF patolojisine işaret eder.[50]

Görüntüleme

PSF'deki tipik MRG bulguları orta beyin ve superior serebellar pedünkülde atrofi ve üçüncü ventrikülde genişleme olarak sayılabilir. Sagital T1 ağırlıklı MRG'de orta beyin ve pons çaplarının sayısal ölçümleri tanıyı destekleyebilir. Sağlıklı kontrollerde ortalama orta beyin oranının pons çapının yaklaşık üçte ikisi olduğu, PSF'de ise <%52 olduğu, MSA'da bu oranın üçte ikiden fazla olduğunu gösterilmiştir[54,55]. "Kuş gagası"na benzetilen rostral orta beyin atrofisi ile midsagital düzlemde "sinek kuşu işareti" veya "dev penguen işareti", PSF vakalarının %67'sinde görülebilir (Resim.1). Ek olarak orta beyin tektumunda atrofiye bağlı olarak mezensefalonun aksiyal görüntüleri gündüz sefası çiçeğine benzetilmiştir (morning glory sign). Bu bulgu PSF için özgün olmasına rağmen duyarlılığı düşüktür.[56]

PET ve SPECT gibi fonksiyonel görüntüleme teknikleri PSF tanısını desteklemekte faydalı olabilir. [F-18] FDDNP probu kullanılarak yapılan PET görüntüleme, fibriller tau birikimlerini tanımlayabilir. Mezensefalon ve subtalamik bölgelerdeki [F18] FDDNP bağlanmasının PSF'yi PH'dan ve sağlıklı kontrollerden ayırt ettiği ve gelecekteki tau proteinine yönelik tedavi çalışmalarında hastalık ilerlemesinin takibi için radyolojik bir biyobelirteç olabileceği ileri sürülmüştür.[57] Dopamin taşıyıcı SPECT görüntüleme ile PSF'de striatal tutulumda belirgin azalma görülür ve ayırıcı tanıda yararlı olabilir.

Resim 1. PSF'de aynı hastada mezensefalon atrofisinin gelişimi (B-D, A-C'den 15 ay sonra çekilmiştir)[a]



[a]Güneş Kızıltan'ın arşivinden alınmıştır.

Ayırıcı Tanı

Postural instabilite, sık düşmeler ve göz hareket anormallikleri olan hastaları değerlendirirken diğer nörodejeneratif hastalıklar (PH, MSA-P, KBD, LCD), genetik veya heredodejeneratif hastalıklar, infeksiyon hastalıkları, ilaç ve toksik madde ilişkili durumlar, vasküler ve/veya ak madde bozuklukları, yapısal anormallikler, paraneoplastik ve otoimmün sendromlar göz önünde bulundurulmalıdır (Tablo.11). MRG'de mezensefalon ve/veya superior serebellar pedünkül atrofisinin görülmesi PSF tanısını destekler. MRG aynı zamanda serebrovasküler hastalıkları, normal basınçlı hidrosefaliyi, Frontotemporal lober dejenerasyonu dışlamaya yardımcı olur. Sifiliz ve HIV serolojisi, Whipple hastalığı, otoimmün ve paraneoplastik hastalık taraması potansiyel olarak tedavi edilebilir durumları dışlamak için uygun vakalarda düşünülebilir. Hızlı hastalık progresyonu olan hastalarda Creutzfeldt-Jakob hastalığından klinik olarak şüphe duyulması halinde BOS 14-3-3 proteini, RT-QuIC testi, diffüzyon ağırlıklı MRG görüntülerinde bazal gangliyonlar, bilateral insula, frontal ve oksipital kortekste sinyal artışı ve elektroensefalogramda yaygın yavaşlama veya periyodik trifazik dalgalar klinik şüpheyi destekler.[58]

Tedavi

Günümüzde PSF-RS ve PSF'nin diğer alt tipleri için etyolojiye yönelik tedavi bulunmamaktadır. Progresif bir hastalık olması nedeni ile tedavinin temelini yaşam kalitesini arttırıcı bakım oluşturmaktadır. Yutma ile ilgili sorunlar belirginleştiğinde ve kilo kaybı başladığında aspirasyonu önlemek ve beslenmede yeterli kalorinin sağlamak için perkütan endoskopik gastrostomi (PEG) ile enteral beslenmenin devamlılığı sağlanmalıdır. Uykuda solunum bozukluklarının tespiti ve tedavisi için polisomnografi yapılmalı ve gerekirse tedavi edilmelidir. Mobilizasyon ve denge problemleri için ise fizik tedavi ve rehabilitasyon sürecini nörolog, fizik tedavi-rehabilitasyon uzmanı ve fizyoterapistin iş birliği içinde başlatmaları gerekir.

Parkinsonizm için hasta tolere edebiliyor ise 1 ay boyunca 1200 mg/güne kadar levodopa denenmesi önerilir. Özellikle PSF-parkinsonizm alt tipi başlangıçta levodopaya yanıtlı olabilir. Amantadinin yürüyüş ve disfajiye etkisi olduğu bildirilmiştir, ancak bunu destekleyen çalışmalar sınırlıdır. Bilişsel yan etkiler ve konfüzyon potansiyeli nedeniyle antikolinerjiklerden kaçınılmalıdır.

Boyun ve ekstremitelerde ağrılı distonik kasılmalar, blefarospazm ve göz açma apraksisi için uygun hastalarda botulinum toksini uygulanabilir. Bilişsel yıkım saptanan hastalarda rivastigmin gibi kolinesteraz inhibitörleri orta düzeyde fayda sağlayabilir. Depresyon, anksiyete ve kolay öfkelenme gibi duygu durum bozuklukları belirlenmeli ve antidepresanlarla tedavi edilmelidir. Apati için bupropion, venlafaksin, sertralin ve fluoksetin gibi aktive edici antidepresanlar, apatiyi kötüleştirebilecek diğer seçici serotonin geri alım inhibitörlerine (SSRI'lar) göre tercih edilir. Psödobulber affekt belirgin ise dekstrometorfan-kinidin, trisiklik bir antidepresan veya SSRI grubu ilaçlar kullanılabilir.[46]

Tablo 11. PSF ayırıcı tanısıa

PSF ve PSF Benzerlerinin Ayırıcı Tanısı	
Nörodejeneratif hastalıklar	PH, MSA-P, KBD, sporadik Creutzfeldt-Jakob hastalığı, LCD, kronik travmatik ensefalopati, postensefalitik parkinsonizm
Genetik / heredodejeneratif hastalıklar	MAPT, progranulin, C9orf72, Wilson Hastalığı, Niemann Pick tip C, Kufor–Rakeb sendromu, erişkin başlangıçlı Gaucher Hastalığı, Perry Sendromu, LRRK2, POLG, SCA2, SCA3, SCA7, Huntington Hastalığı–Westphal varyantı, DRPLA, nöroakantositozis
Enfeksiyonlar	Whipple hastalığı, nörosifiliz, HIV
Toksik-metabolik hastalıklar	Manganez ve efedrin zehirlenmesi, hepatoserebral dejenerasyon, hipoksi, nöroleptikler, Wernicke ensefalopatisi
Vasküler hastalıklar / ak madde anormallikleri	Serebral otozomal dominan arteriyopati ile subkortikal enfarktlar ve lökoensefalopati (CADASIL), serebrovasküler hastalık
Yapısal anormallikler	Beyin sapı (mezensefalon) tümörü, normal basınçlı hidrosefali
Paraneoplastik/otoimmun nedenler	Paraneoplastik beyin sapı ensefaliti (özellikle Ma2 ile ilişkili antikorlar) ve antifosfolipid sendromu, miyastenia gravis, nörosarkoidoz

[a]Helen L., Morris H. Progressive Supranuclear Palsy In:Jankovic J, Eduardo T, eds. Parkinson's Disease & Movement Disorders 6th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2015 p.396-423 kaynağından uyarlanmıştır.[50]

Kortikobazal Dejenerasyon (KBD)

KBD seyrek görülen atipik parkinsonizm sendromlarından biridir. Rebeiz ve arkadaşlarının 1968'de "nöronal akromazi ile seyreden kortiko-dentato-nigral dejenerasyon" olarak tanımladığı 3 vakanın klinik özellikleri olan asimetrik akinetik-rijid parkinsonizm ve buna eşlik eden distoni, miyoklonus gibi diğer hareket bozuklukları ile apraksi veya kortikal duyu kaybı gibi serebral kortikal belirtiler çekirdek klinik bulguları oluşturmaktadır. Kortikobazal sendrom (KBS) kliniğinin kortikobazal dejenerasyon olarak adlandırılan patolojik bulguları tipiktir ve son yıllarda klinik ve patolojik süreçlerin birbiri ile örtüştüğü kortikobazal spektrumdan bahsedilmektedir.

KBD patolojisi son yıllarda PSF, primer progresif afazi, FTD, Alzheimer Hastalığı ve PH gibi diğer nörodejeneratif hastalıklarda da gösterilmiştir. Kortikobazal sendrom hastalığın klasik fenotipini ifade ederken kortikobazal dejenerasyon ise tanımlanan patolojik bulguları ifade etmek amacı ile kullanılmaktadır.

Temel patolojik özellikleri arasında frontoparietal bölgelerde belirgin asimetrik kortikal atrofi, nigral dejenerasyon ve özellikle kaudat ve putamenlerde biriken tau proteini yer alır. KBD'nin patolojisini oluşturan fosforile nörofilamentler ile tau ve ubiquitin içeren şişmiş vakuollü nöronlar atrofik kortikal alanlarda ve daha az etkilenmiş subkortikal bölgelerde bulunur. Yaygın nöron kaybı ve gliozis korteksin yanı sıra globus pallidus, putamen, nukleus ruber, talamus, subtalamik çekirdek, substantia nigra, lokus seruleus ve daha az oranda dentat çekirdekte görülür.[59]

Klinik Özellikler

İdeomotor apraksi, miyoklonus, asimetrik rijid-bradikinetik sendrom ve geç başlangıçlı yürüme/denge bozukluğu KBS'yi akla getirmelidir. Belirgin asimetrik tutulum KBS'yi diğer nörodejeneratif bozukluklardan ayırmaya yardımcı olan en çarpıcı özelliktir. Sıklıkla asimetrik el beceriksizliği, bradikinezi, frontal sendrom, kaba istirahat ve aksiyon tremoru ile rijidite ilk başvuruda gözlenen bulgulardandır. Hastalık 6-8. dekatlarda ortaya çıkar ve ortalama yaşam beklentisi tanıdan itibaren yaklaşık 7 yıldır. Tipik özellikler arasında ekstremite distonisi (ardından kontraktürler), yabancı el fenomeni, yürüme veya konuşma apraksisi, miyoklonus, kortikal duyu kaybı, lisan problemleri, frontal/kortikal demans, okülomotor disfonksiyon (bakış felci, konverjans kusuru), bulber bulgular, postural instabilite, yürüme güçlüğü, hiperrefleksi ve ekstansör plantar yanıt sayılabilir. Yabancı el fenomeni hasta tarafından genellikle bir üst ekstremitesinin "sözünü dinlemediği", bazen kendiliğinden hareket ettiği şeklinde ifade edilir.

Armstrong ve arkadaşları 2013'te bir dizi klinik tanı kriterleri önermişlerdir. KBS, frontal davranışsal sendrom, akıcı olmayan/agramatik primer progresif afazi ve bir PSF sendromu dahil olmak üzere dört KBD fenotipi için tanı kriterleri belirlenmiştir (Tablo 12 ve 13).[60]

Görüntüleme ve Diğer Yardımcı Tanı Yöntemleri

MRG'de asimetrik frontoparietal atrofiyi görmek KBD'yi diğer parkinsonizm sendromlarından ayırt etmede yardımcı olur. Atrofi tipik olarak klinik tutulumun daha ağır olduğu beden yarısının karşı tarafında görülür. Atrofik frontoparietal kortekse komşu subkortikal alanda T2 ve FLAIR MRG sekanslarında görülebilen hiperintan-

site olabilir. Daha fazla etkilenmiş bölge ile ilişkili olarak korpus kallosumda incelme ve ventrikülde genişleme de destekleyici bir bulgudur (Resim.2). Flurodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi (FDG-PET) ile asimetrik kortikal hipometabolizma saptanabilir. 18F-dopa-pozitron emisyon tomografisinde (DOPA-PET) tutulumun striatumda azaldığı, kortekste oldukça asimetrik olduğu görülür. Dopamin taşıyıcı proteini işaretleyicisi olan 2ß-carboksimetoksi-3ß(4-odofenil)-tropan [123I] ß-CIT ile yapılan SPECT incelemesinde de azalmış asimetrik striatal bağlanma görülür, ancak özgün değildir. Hem tau hem de beta-amiloid ligandları KBD'yi diğer benzer patolojik durumlardan ayırt etmede kullanım için araştırılmaktadır[59,61,62]

Tablo 12. KBD patolojisinin olduğu klinik sendromlar[a]

Sendrom	Özellikler
Muhtemel KBS	Aşağıdakilerden 2'si ve asimetrik tutulum; 1. Ekstremite rijiditesi veya akinezi 2. Ekstremite distonisi 3. Ekstremitede miyoklonus VE Aşağıdakilerden 2'si; 4.Orobukkal veya ekstremite apraksisi 5.Kortikal duyu kusuru 6.Yabancı uzuv fenomeni (saf levitasyon dışında)
Olası KBS	Aşağıdakilerden 2'si, bulgular simetrik olabilir; 1. Ekstremite rijiditesi veya akinezi 2. Ekstremite distonisi 3. Ekstremitede miyoklonus VE Aşağıdakilerden biri; 4. Orobukkal veya ekstremite apraksisi 5. Kortikal duyu kusuru 6. Yabancı uzuv fenomeni (levitasyon dışında)
Frontal Davranışsal ve Mekansal Sendrom (FDMS)	Aşağıdakilerden 2'si ; 1. Yürütücü işlev bozukluğu 2. Davranış veya kişilik değişiklikleri 3. Görsel-mekansal bozukluklar
Akıcı Olmayan/Agramatik Primer Progresif Afazi	Çaba gerektiren, agramatik konuşma VE aşağıdakilerden en az biri; 1.Kelime anlama görece korunmuş iken gramer/ cümle anlama bozukluğu 2. Konuşma apraksisi
PSF formu	Aşağıdakilerden en az 3'ü; 1. Aksiyal veya simetrik ekstremite rijiditesi veya akinezi 2. Postural denge bozukluğu veya düşmeler 3. İdrar inkontinası 4. Davranış değişiklikleri 5. Supranükleer vertikal bakış felci 6. Vertikal sakkad hızında azalma

[a]Armstrong MJ, Litvan I, Lang AE, Bak TH, Bhatia KP, Borroni B et al. Criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration. Neurology. 2013;80(5):496-503 kaynağından uyarlanmıştır.[60]

EEG erken dönemde normal olabilir, hastalığın ilerlemesi ile asimetrik bir yavaşlama izlenir. Miyoklonus refleks özelliktedir, ancak EEG'de kortikal kayıtlamalarda her zaman karşılığı olmayabilir. EMG PH tremorunun ayırt edilmesinde katkı sağlayabilir. KBD hastalarında tremor daha hızlı, düzensiz ve değişken amplitüdde olup aksiyon ile belirginleşir ve miyoklonik bileşenler içerir[59].

Tablo 13. KBD tanı kriterleri[a]

Muhtemel sporadik KBD klinik kriterleri	Olası KBD klinik kriterleri
- Sinsi başlangıç ve kademeli progresyon - En az 1 yıllık öykü - Başlangıcı ≥50 yaş - İki veya daha fazla akrabada benzer öykü ve tau'yu etkileyen bilinen bir genetik mutasyonun olmaması (örn. MAPT) - Olası KBS, FDMS veya tutuk/agramatik primer progresif afazi klinik fenotiplerine ek olarak en az 1 KBS özelliği (Tablo 13'te muhtemel KBS kriterleri;1-6) - Dışlama kriterlerinin olmaması	- Sinsi başlangıç ve kademeli progresyon - En az 1 yıllık öykü - Yaş sınırı yok - Aile öyküsü olabilir - Olası KBS, FDMS veya tutuk / agramatik primer progresif afazi klinik fenotiplerine ek olarak en az bir KBS özelliği (Tablo 13'te muhtemel KBS kriterlesi; 2-6) -Dışlama kriterlerinin olmaması
Dışlama Kriterleri	
•Lewy Cisimli Demans (LCD) belirti ve bulguları •Multipl Sistem Atrof (MSA) düşündüren belirti ve bulgular •Motor nöron hastalığı bulguları •Primer progresif afazinin semantik ve logopenik varyantı •Fokal yapısal lezyon •Granulin mutasyonu veya granulinin plazma düzeyinin düşük olması •TDP-43 veya FUS mutasyonu	

[a]Armstrong MJ, Litvan I, Lang AE, Bak TH, Bhatia KP, Borroni B et al. Criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration. Neurology. 2013;80(5):496-503 kaynağından uyarlanmıştır.[60]

Tedavi

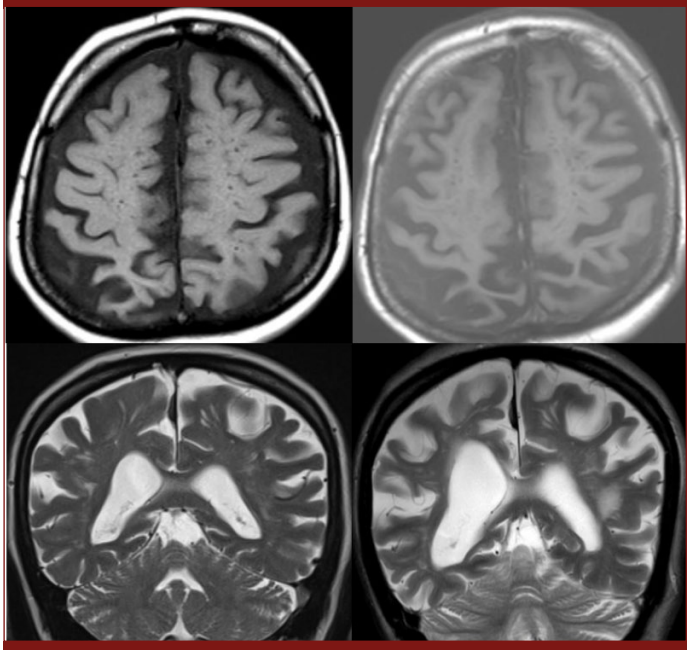
Hedefe yönelik tedavi stratejileri geliştirilmekte olsa da KBD'nin tedavisi günümüzde semptomatik ve hayat kalitesini arttırmaya yönelik yaklaşımlasr ile sınırlıdır. Levodopa yanıtı genellikle kötüdür, ancak hasta tolere edilebiliyorsa denenmelidir (2-3 ay süreyle 800-1200mg/gün). Yüksek doz levodopa tedavisi sırasında diskinezi gelişimi nadirdir. Klonazepam veya levetirasetam miyoklonus için kullanılabilir. Kas gevşeticiler (örneğin baklofen) ve botulinum toksini işlevselliği kısıtlayan ağrılı spastisite ve distonik kontraktürlerin varlığında yararlı olabilir. Bunun dışında önerilen semptomatik tedaviler PSF ile ortak olup Tablo.14'te özetlenmiştir.

Multisistem Atrofi (MSA

MSA genellikle 6. dekatta ortaya çıkan ve klinik olarak parkinsonizm, otonomik, serebellar veya piramidal belirtilerin bir kombinasyonu ile karakterize sporadik bir nörodejeneratif hastalıktır. Primer dejeneratif parkinsonizmin tüm nedenlerinin %5 ila %10'unu oluşturur. Ortalama sağ kalım süresi 6 ile 10 yıl arasındadır. Patolojik olarak yaygın hücre kaybı, gliozis ve α-sinüklein-i-

çeren oligodendroglial sitoplazmik inklüzyonlar ile karakterizedir. MSA bu nedenle sitopatolojik olarak idiyopatik PH ve LCD ile birlikte bir sinükleinopati olarak tanımlanır. "Multisistem atrofi" terimi Graham ve Oppenheimer tarafından 1969'da daha önce "olivopontoserebellar atrofi", "nigrostriatal dejenerasyon" ve "Shy-Drager sendromu" olarak adlandırılan hastalıkları bir araya getirmek için kullanılmıştır. "MSA-parkinsonizm" (MSA-P) terimi parkinsonizmi baskın olan hastalar için ve MSA-serebellar (MSA-C) serebellar özelliklerin baskın olduğu hastalar için kullanılır. Her iki tabloda da temel klinik özellik olarak otonomik disfonksiyon mevcuttur.[63]

Resim 2. KBD tanısı konmuş bir hastada MRG'de görülen asimetrik parietal atrofinin Progresyonu[a]



[a]Güneş Kızıltan'ın arşivinden alınmıştır.

Klinik Özellikler

MSA genellikle altıncı dekatta (ortalama başlangıç yaşı 58) ortaya çıkar. 30 yaşından önce ve 80 yaşından sonra başlamasının olası olmadığı kabul edilmektedir. Hastalar genellikle hareket bozukluğu belirtileri nedeniyle doktora başvururlar. Üriner problemler, erektil disfonksiyon veya ortostatik hipotansiyon (OH) gibi otonomik işlev bozukluğu bulguları motor bulgulardan daha önce kendini gösterebilir, ancak genellikle başvuru nedeni olmazlar. REM uykusu davranış bozukluğu (RDB) gibi uyku bozuklukları da tanıdan önce ortaya çıkabilir.

MSA-Parkinsonizm (MSA-P): Bradikinezi, rijidite ve tremor PH'dan daha simetriktir. PH'da tipik olarak görülen para sayma şeklindeki tremor MSA-P'li hastalarda nadirdir. Genellikle daha yüksek frekanslı, daha düşük genlikli ve bazen sıçrayıcı, uyarana duyarlı, miyoklonik bir bileşene sahiptir. Postüral instabilite PSF'ye kıyasla hastalığın daha ileri döneminde gözlenir. Konuşma hem spastik hem hipokinetik dizartri veya disfoni ile karakterizedir. Disfaji sıklıkla gözlenir. Bazı hastalarda laringeal stridor gelişebilir. Hiperrefleksi, Babinski bulgusu, distoni, anterokollis ve erken striatal deformiteler ayırıcı tanıda dikkatle değerlendirilmesi gereken klinik özelliklerdir. MSA-P genellikle dopaminerjik tedaviye yetersiz yanıt verir. Geçici bir yanıt görülebilir, ancak ciddi ortostatik hipotansiyon gibi yan etkiler nedeni ile çoğu zaman dopaminerjik tedaviler uzun süre kullanılamaz. Orofasiyal distoni şeklinde levodopa kaynaklı diskinezi görülebilir. Bununla birlikte, uzun yıllar boyunca levodopaya iyi yanıt veren, klinik özellikleri ile ilk yıllarda PH'dan ayrımı zor olan MSA-P vakaları da vardır.

Tablo 14. Atipik parkinsonizm sendromlarında ortak semptomatik tedaviler[a]

Semptom	Tedavi
Parkinsonizm	Levodopa
Distoni, blefarospazm	Botulinum toksini
Spastisite	Baklofen, botulinum toksini
Dizartri	Konuşma terapisi
Disfaji	Yutma terapisi, aspirasyonu önlemek için önlemler (yatağın başının 45 derece tutulması, PEG)
Siyalore	• Parotis ve submandibular bezlere botulinum toksini injeksiyonu: yutma fonksiyonuna dikkat edilmeli • %1 atropinli veya tropikamid içeren göz damlalarının yerel uygulanması • Antikolinerjikler (glikopirolat, skopolamin) kognisyonu kötüleştirebilir
Oküler bulgular	• Zolpidem (sakkadlar üzerine kısa süreli etki) • Göz kuruluğu için suni gözyaşı damlaları • Fotosensitivite için güneş gözlüğü • Göz açma apraksisi için göz kapağı destekleri veya miyektomi önerilmez
Üriner semptomlar	Antispazmodikler; tolterodin, trospium, solifenasin ve darifenasin (daha seçici ve kan-beyin bariyerini geçme olasılıkları daha düşük, bilişsel yan etkileri daha az)
Demans	Kolinesteraz inhibitörleri (rivastigmin, donepezil)
Depresyon ve anksiyete	Trisiklik antidepresanlar, SSRI, SNRI
Psödobulber affekt	Dekstrometorfan + kinidin

[a]McFarland NR. Diagnostic Approach to Atypical Parkinsonian Syndromes. Continuum (Minneap Minn). 2016;22(4 Movement Disorders):1117-1142 kaynağından uyarlanmıştır.[46]

MSA-Serebellar (MSA-C): Hastalar yürüyüş ve denge bozukluğu, ekstremite ataksisi ve dizartri gibi serebellar belirtilerle başvurur. Okülomotor bulgular (nistagmus, hipometrik/hipermetrik sakkadlar) görülebilir. Ataksik yürüyüş diğer sporadik, erişkin başlangıçlı serebellar ataksilerden ayırt edilemeyebilir. Parkinsonizm, disotonomi veya hızlı progresyon birlikteliği gibi öyküdeki diğer ipuçları MSA-C tanısına yönlendirebilir. MSA-P ve MSA-C fenotiplerinin PH'dan ayırt edici özellikleri Tablo. 15'de özetlenmiştir.[46]

MSA'nın her iki alt tipinde ortak olan özellikler arasında uyku bozukluğu, otonom sistem ve solunum fonksiyon bozukluğu yer alır. Bu belirtiler motor belirtilerden önce ortaya çıkabilir. Ortostatik hipotansiyon parkinsonizm tedavisiyle komplike hale gelen, sık görülen, yaşamı ciddi derecede etkileyebilen bir semptomdur. Postprandiyal hipotansiyon, senkop, noktürnal hipertansiyon, bacaklarda ödem diğer otonom sistem vasküler belirtileri arasında yer alır. MSA tanı kriterleri arasında yatar durumda iken ölçülen kan

basıncı ve 3 dakika ayakta durduktan sonra ölçülen kan basıncı karşılaştırıldığında ayakta iken ölçülen değerin yatar duruma göre sistolik 30 mmHg, diyastolik 15 mmHg'den daha fazla düşmesi ortostatik hipotansiyon olarak kabul edilir. Tam olmayan mesane boşalması veya idrar kaçırma gibi ürogenital disfonksiyon kadınlarda sık görülürken erektil disfonksiyon erkeklerde yaygındır. Ürogenital disfonksiyon PH'ya kıyasla MSA'da daha erken ortaya çıkar. Diğer MSA özellikleri arasında başın antefleksiyonu (antekollis), gövdenin yana doğru bükülmesi şeklinde ortaya çıkan bir aksiyal distoni şekli olan Pisa sendromu, gövdenin anormal öne fleksiyonu gibi postür bozuklukları ve solunum yetmezliği yer alır.

Tablo 15. MSA alt tiplerinin ayırıcı tanıda önemli özellikleri[a]

MSA-P ve MSA-C'nin PH'dan ayırt edici özellikleri	
MSA-P	MSA-C
• Simetrik başlangıç • Hızlı progresyon •Tremor (distal, miyoklonik) • Rijidite (daha sık), hipokinezi •Distoni (aksiyal), anterokollis • Erken düşmeler • Dizartri, disfoni • Uyku apnesi, hızlı göz hareketi (REM) uyku davranış bozukluğu • Solunum/laringeal stridor • Hiperrefleksi, Babinski bulgusu • Disotonomi (MSA-P'de daha sık) • Zayıf/geçici levodopa yanıtı (~%30) • Diskinezi (orofasiyal)	•Serebellar karakterde ekstremite ve yürüyüş ataksisi • Erken düşmeler • Dizartri (ataksik) • Disfaji • Bakış bozukluğu (hipokinetik/hiperkinetik sakkadlar) • Alt ve üst motor nöron bulguları • Duygusallık, depresyon, kaygı bozukluğu

Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Nielsen H, Kragh-Sørensen P. Risk of dementia in Parkinson's disease: a community-based, prospective study. Neurology. 2001;56(6):730-736 kaynağından uyarlanmıştır.[35]

Kesin MSA tanısı için nöropatolojik inceleme gerekir iken Gilman ve arkadaşları tarafından oluşturulan ve 2008'de revizyonu yapılmış tanı kriterleri günümüzde de geçerliliğini sürdürmektedir (Tablo.16).[52]

Görüntüleme

Atipik parkinsonizm ayırıcı tanısında beyin MRG mutlaka yapılmalıdır. Konvansiyonel MRG özellikle erken evrede normal olabilir veya "olası" MSA için destekleyici bulgular içerebilir (Tablo.17). Posterior putaminal atrofi T2 ağırlıklı görüntülemede bazen demir birikimine bağlı hipointensite ve gliozise bağlı marjinal hiperintensite ile birlikte görülebilir (Resim.3). Artı işaretine benzeyen (hot cross bun sign) orta serebellar pedünkül ve ponstaki atrofi sonucu gelişen görünüm tipiktir, ancak erken dönemde belirgin olmayabilir (Resim.4). Orta serebellar pedünküllerde atrofi ve beraberinde T2 hiperintens sinyal görülebilir. Gradient EKO, SWI ve difüzyon tensor görüntüleme gibi MRG sekanslarının putaminal tutulumu saptamak için daha duyarlı olduğu belirtilmektedir. Beyin sapı ve serebellum atrofisi, SNk kalınlığında azalma diğer radyolojik bulgular arasında sayılabilir.[64]

Tablo 16. MSA tanı kriterleri[a]

MSA tanı kriterleri	
Olası MSA	Muhtemel 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 - Başka nedenle açıklanamayan acil idrar yapma ihtiyacı, idrara çıkma sıklığının artması veya mesanenin yetersiz boşalması, - Erkeklerde erektil disfonksiyon, VEYA - Muhtemel MSA'daki düzeye erişmese de ortostatik kan basıncı düşüşü VE • Aşağıdaki ek özelliklerden en az 1'i	• Sporadik, ilerleyici, erişkin başlangıçlı (>30 yaş) hastalık; • Otonomik yetmezlik - İdrar inkontinansı (mesaneden idrar çıkışının kontrolünün bozulmasıyla birlikte erkeklerde erektil disfonksiyon) VEYA - Ortostatik hipotansiyon (ayağa kalkınca 3 dakika içinde kan basıncının sistolik ≥30 mmHg, diastolik ≥15 mmHg düşmesi) • Parkinsonizm bulgularının levodopaya yanıtının zayıf olması • Serebellar sendrom (yürüyüş ataksisi ile serebellar dizartri, ekstremite ataksisi veya serebellar okülomotor bozukluklar)
Olası MSA'nın ek özellikleri	
Olası MSA-P veya MSA-C - Babinski bulgusu, derin tendon reflekslerinin hiperaktif olması - Stridor varlığı Olası MSA-P - Hızlı seyirli parkinsonizm - L-dopaya zayıf yanıt/ yanıtsızlık - Motor belirtiler başladıktan sonra 3 yıl içinde postural refleks bozukluğu - Yürüyüş ataksisi, serebellar dizartri, ekstremite ataksisi veya serebellar okülomotor bozukluklar - Motor semptomlar başladıktan sonra 5 yıl içinde yutma zorluğu - MR görüntülemede putamen, orta serebellar pedünküller, pons veya - serebellumda atrofi - FDG-PET'de putamen, beyin sapı veya serebellumda hipometabolizma Olası MSA-C - Parkinsonizm (bradikinezi, rijidite) - MRG'de putamen, orta serebellar pedünküller veya ponsta atrofi -FDG-PET'de putamende hipometabolizma - SPECT veya PET'de presinaptik nigrostriatal dopaminerjik denervasyon	

[a]Höglinger GU, Respondek G, Stamelou M, Kurz C, Josephs KA, Lang AE, et al. Clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy: The movement disorder society criteria. Mov Disord. 2017;32(6):853-864 kaynağından uyarlanmıştır.[52]

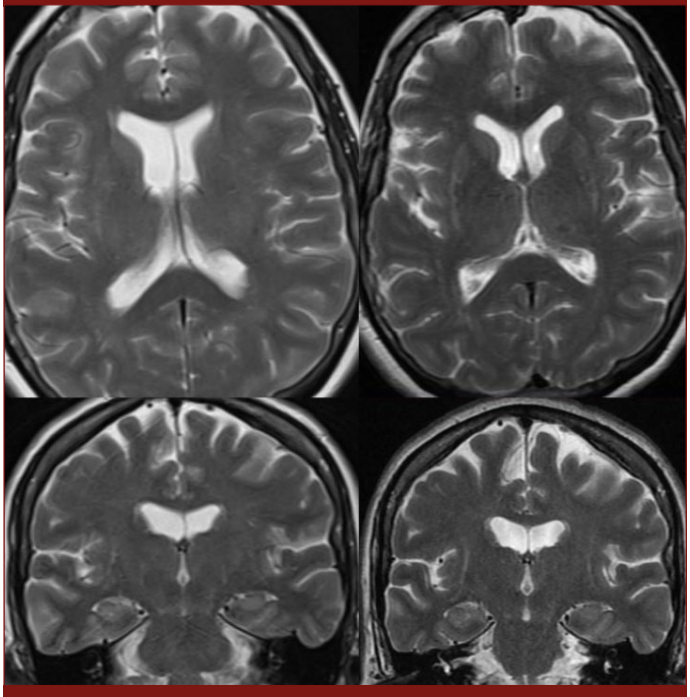
Görüntüleme

Atipik parkinsonizm ayırıcı tanısında beyin MRG mutlaka yapılmalıdır. Konvansiyonel MRG özellikle erken evrede normal olabi-

lir veya "olası" MSA için destekleyici bulgular içerebilir (Tablo.17). Posterior putaminal atrofi T2 ağırlıklı görüntülemede bazen demir birikimine bağlı hipointensite ve gliozise bağlı marjinal hiperintensite ile birlikte görülebilir (Resim.3). Artı işaretine benzeyen (hot cross bun sign) orta serebellar pedünkül ve ponstaki atrofi sonucu gelişen görünüm tipiktir, ancak erken dönemde belirgin olmayabilir (Resim.4). Orta serebellar pedünküllerde atrofi ve beraberinde T2 hiperintens sinyal görülebilir. Gradient EKO, SWI ve difüzyon tensor görüntüleme gibi MRG sekanslarının putaminal tutulumu saptamak için daha duyarlı olduğu belirtilmektedir. Beyin sapı ve serebellum atrofisi, SNk kalınlığında azalma diğer radyolojik bulgular arasında sayılabilir.[63]

[18F]-flurodesoksiglukoz(FDG)-PET putamen ve serebellumun hipometabolizmasını göstermede yardımcı olabilir. DaTSCAN serebellar bulguları olan ancak parkinsonizmi olmayan MSA-C hastalarında nigrostriatal denervasyonu göstermek için faydalı olabilir[46].

Resim 3. Bir MSA-P hastasında putamen atrofisi ve postero-lateral kısmında gelişen atrofiyle ilişkili T2 sekansında görülen hiperintens çizginin MRG görünümünün progresyonu[a]



[a]Güneş Kızıltan'ın arşivinden alınmıştır.

Tablo 17. Multisistem atrofinin radyolojik bulguları[a]

Multisistem atrofi MRG bulguları
1. Ponsta haç işareti ("hot cross bun sign")
2. Posterior putaminal atrofi (putamende demir birikimine bağlı hipointesite ve gliozise bağlı hiperintens sinyaller)
3. Orta serebellar pedünkülde atrofi ve hiperintens sinyal görünümü
4. Serebellar atrofi
5. Pons atrofisi
6. Substia nigra pars kompaktanın kalınlığında azalma

[a]Fanciulli A, Wenning GK. Multiple-system atrophy. N Engl J Med. 2015;372(3):249-63 kaynağından uyarlanmıştır.[64]

Tedavi

Motor semptomlar: Hastaların bir kısmı levodopaya geçici süreyle de olsa olumlu yanıt verebilir. PH'da olduğu gibi süregen ve yüz güldürücü levodopa yanıtı MSA'da beklenmez. Bazı hastalar levodopa kullanırken yanıtsız gibi düşünülebilir, ancak tedavi kesildikten sonra hastalık belirtileri kötüleşebilir. Bu nedenle dopaminerjik tedavi yanıtını gözlemlemek için acele edilmemelidir ve hasta tolere edebiliyor ise en az 3 ay boyunca günde 800- 1200 mg levodopa verilmesi önerilir. Ortostatik hipotansiyonun kötüleşmesi ve erken orofasiyal diskinezinin başlaması levodopa kullanımını sınırlandırabilir. Dopamin agonistleri ile ortostatik hipotansiyonun kötüleşmesi daha olasıdır ve tercih edilmemelidir. İntansiyonel tremor klonazepam ve bazı antiepileptik ilaçlar veya baklofenden kısmen fayda görse de serebellar belirtiler için bilinen veya kanıtlanmış etkili bir tedavi yoktur. Miyoklonus klonazepama yanıt verebilir. Botulinum toksini distonide kullanılabilir, ancak boyun kaslarına uygulama yutma zorluklarını artırabilir. Fizyoterapi motor semptomların yönetiminde çok faydalıdır ancak ortostatik hipotansiyon kısıtlayıcı olabilir[46].

Ortostatik hipotansiyon: MSA'da görülen ortostatik hipotansiyon "nörojenik" ortostatik hipotansiyon olarak kabul edilir. Nörojenik olmayan ortostatik hipotansiyon intravasküler hacim kaybı (dehidratasyon, kan kaybı, büyük variköz venlerde kan göllenmesi veya diüretik kullanımı gibi) gibi nedenlerle ilişkilidir. Klinikte nörojenik ve nörojenik olmayan ortostatik hipotansiyonu birbirinden ayırt etmek için yatar durumda ve ayakta 3 dakika durduktan sonra ölçülen nabız artışı ve sistolik kan basıncındaki düşme (mm Hg) ve arasındaki oran dikkate alınır (Δ kalp hızı/Δ sistolik kan basıncı). Bu oran <0,5 ise nörojenik ortostatik hipotansiyon düşünülmelidir. PH ve LCD gibi diğer sinükleinopatilerden farklı olarak MSA'da periferik sempatik nöronlar salimdir. Presinaptik terminaller salim olduğu için norepinefrin geri alım inhibitörlerinin MSA hastalarında daha yararlı olması beklenir.

Yeterli sıvı (günde 2-2.5 L su ve özellikle öğün sonrası hipotansiyonu önlemek için öğünlerle birlikte bir seferde 500 ml su içme) ve günde 3 kez 1 silme çay kaşığı kadar tuz alımının arttırılması, yatakta başucunun 30°-45° kaldırılması, hasta tolere edebiliyorsa göbek seviyesine kadar çıkan elastik çorap veya korse giyme, yüzme, oturur pozisyonda egzersiz gibi farmakolojik olmayan yaklaşımlar ortostatik hipotansiyonda birinci basamak yaklaşımı oluşturur. Gece sodyum atılımı ile birlikte olan idrar artışı ve gece boyunca kasların gevşek olması nedeniyle kalbe dönen kan miktarının azalması özellikle sabahları ortostatik hipotansiyonun daha belirgin olmasına yol açacaktır. Bu nedenle sabah hastanın yataktan kalkmadan önce kaslarını tonik olarak kasacak egzersiz yapması ve ayaklarını sarkıtarak 5 dakika kadar oturması tavsiye edilebilir. Özellikle öğün sonrası gelişen postprandiyal hipotansiyonu önlemek için bölünmüş öğünler ile beslenme, karbonhidrattan zengin öğünlerden ve alkollü içeceklerden kaçınılması gerekir. Gece yatar durumda gelişebilen hipertansiyonu önlemek için yatmadan önce yüksek karbonhidratlı bir öğün veya alkol hipotansiyona neden olacağı için az miktarda alkollü bir içecek önerilebilir.

Yaşam tarzı değişikliği, bol sıvı alımı, egzersiz gibi farmakolojik olmayan yaklaşımlara rağmen semptomatik ortostatik hipotansiyon yaşayan hastalarda farmakolojik tedavi iki mekanizma üzerinden yönetilebilir.[65] 1) fludrokortizon ile intravasküler hacmin genişle-

tilmesi, 2) midodrin, droksidopa gibi sempatomimetik ilaçlar veya atomoksetin gibi norepinefrin geri alım inhibitörleri ile periferik vasküler direncin arttırılması.

- **Fludrokortizon;** Renal sodyum ve su geri emilimini arttırarak intravasküler hacmi genişleten sentetik bir mineralokortikoiddir. Renal mineralokortikoid reseptörlerinin aktivasyonu inflamasyon ve fibrozise neden olarak böbrek fonksiyonunda hızlı bir kötüleşmeye ve doğrudan nefrotoksik etkiye sahip olabileceğinden fludrokortizon ortostatik hipotansiyon tedavisinde tercihen kısa süreyle ve dikkatli kullanılmalıdır. Günlük doz 0.2 mg'dan yüksek olmamalıdır. Klinik etkinliği değerlendirebilmek için genellikle en az 7 günlük tedavi gerektirir. Kısa süreli kullanımda sık görülen yan etkiler yatar durumda hipertansiyon, hipokalemi ve ayak bileği ödemidir. Uzun süreli kullanımda hipertansiyon ve organ hasarı riski artar.
- **Midodrin;** Arteriolar ve venöz vazokonstriksiyon yolu ile kan basıncını arttıran seçici α1-adrenoseptör agonist etkisi olan bir ajandır. 10 mg'lık bir dozdan yaklaşık 1 saat sonra ayakta sistolik kan basıncı 10 mm Hg ila 30 mm Hg artar ve etki 3 saate kadar devam eder. Tedaviye 2,5 mg veya 5 mg ile başlanmalıdır. İhtiyaca göre günde 3 defa 10 mg'a kadar arttırılabilir. Yatar durumda hipertansiyon sık görülen bir yan etkidir ve bu nedenle son doz yatmadan en az 3-4 saat öncesinde verilmiş olmalıdır. Diğer yaygın yan etkiler piloereksiyon, kafa derisinde kaşıntı ve idrar retansiyonudur. Kardiyak β-adrenerjik reseptörleri uyarmadığı ve kan-beyin bariyerinden geçişinin zayıf olması nedeniyle kalp ve santral sinir sistemi üzerine etkisi yoktur. Fludrokortizon ve midodrin rapor verilerek yurtdışından temin edilebilen ilaçlardır.
- **Droksidopa;** Droksidopa levodopayı da dopamine dönüştüren aromatik aromatik L-aminoasit dekarboksilaz enzimi ile norepinefrine dönüşen oral sentetik bir amino asittir. Midodrine benzer şekilde kısa etkili bir ajandır. Maksimum vazopressör etkisi oral uygulamadan yaklaşık 3,5 saat sonra ortaya çıkar. Önerilen doz günde 3 defa 100 mg-600 mg arasındadır. Karbidopa droksidopanın norepinefrine dönüşümünü bloke ettiği için yüksek dozlarda (>200 mg/gün) karbidopa alan hastalarda droksidopa etkinliği azalabilir. En sık görülen yan etkileri hipertansiyon, baş ağrısı ve mide bulantısıdır.
- **Atomoksetin:** Dikkat eksikliği ve hiperaktivite tedavisinde kullanılan atomoksetinin 10 ve 18 mg'lık preparatları ülkemizde bulunmaktadır. Kısa etkili bir norepinefrin geri alım inhibitörüdür ve postgangliyonik sempatik sistemin görece olarak salim olduğu MSA'da 2x10-18 mg ile semptomatik etki elde edilebilir.

Öğün sonrası ortostatik hipotansiyonun medikal tedavisi: Öğünlerden sonraki 2 saat içinde ortostatik hipotansiyon daha belirgin hale gelir. İnsülin vazodilatatör bir molekül olduğu için gastrointestinal sistemden glukoz emilimini azaltan ilaçlar, örneğin ülkemizde olan ve antidiyabetik olarak kullanılan akarbozun öğün öncesi 50-100 mg alınması öğün ile ilişkili ortostatik hipotansiyonu önleyebilir. Midodrinin hemen öğün öncesi veya öğün sırasında alınması da yararlı olacaktır. Tek başına yararı düşük olsa da miyastenia graviste kullanılan bir asetil kolin esteraz inhibitörü olan piridostigmin (2-3x30-60 mg/gün) de fayda sağlayabilir.

Yatar durumda ortaya çıkan arteriyel hipertansiyonun medikal tedavisi: Ortostatik hipotansiyonun tedavisini karmaşık hale getiren hastaların yaklaşık yarısında ortaya çıkan yatar durumda gelişen hipertansiyondur. Bu bölümde sözü edilen ilaç dışı tedavilerin yeterli olmadığı durumlarda yatmadan önce alınan kısa etkili bir antihipertansif (kaptopril 25 mg, losartan 50 mg gibi), özellikle hipertansiyon ile ilgili vasküler komplikasyonların olduğu hastalarda yararlı olacaktır.

Genitoüriner problemler: Tedavi öncesinde mümkünse ürodinamik değerlendirme yapılmalıdır. Mesane hiperaktivitesi durumunda, mesane rezidüel hacmi 100 cc'nin altında ise, antikolinerjikler (oksibutinin, trospium klorür, tolterodin tartrat, solifenasin süksinat) kullanılabilir. Alfa-adrenoreseptör antagonistleri (alfuzosin, doksazosin, tamsulosin) ortostatik hipotansiyonu kötüleştirebilir. Detrussor içine botulinum toksin enjeksiyonu uygun hastalarda denenebilir. Kronik idrar retansiyonu ve tekrarlayan enfeksiyonları olan MSA hastalarında aralıklı temiz kateterizasyon veya kalıcı mesane kateteri gerekebilir. Sildenafil erektil disfonksiyonda etkilidir ancak ortostatik hipotansiyonu kötüleştirebilir. Konstipasyonun yönetimi için ise konvansiyonel stratejiler dışında özel bir öneri bulunmamaktadır.[66]

Diğer problemler: Uyku ile ilişkili solunumsal problemler polisomnografi ile ayrıntılı değerlendirilmeli ve gerektiği durumlarda uygun non-invazif mekanik ventilasyon desteği başlanmalıdır. RDB için ilgili uyku apnesi olmaması koşuluyla düşük doz klonazepam kullanılabilir. Melatonin de RDB için etkili olabilir. Hastalığın ileri evrelerinde perkütan endoskopik gastrostomi gerekli olabilir. Hipersalivasyon için tükürük bezlerine yapılan botulinum toksin injeksiyonları faydalı olabilir, ancak yutma problemlerinin kötüleşmesi PH'ya oranla daha sıktır. Stridor için trakeostomi ve perkütan endoskopik gastrostomi gibi palyatif bakım ve acil prosedürler uygun koşullarda hastalar ve aileleriyle önceden konuşulmalıdır.[64]

Lewy cisimli demans (LCD)

Parkinsonizm ile birlikte erken başlangıçlı ve hızlı ilerleyici demans klinik özelliklerini oluşturur. Alzheimer Hastalığı'ndan sonra ikinci en sık görülen nörodejeneratif demanstır. Karakteristik patolojik değişiklikleri kortikal ve beyin sapında yaygın Lewy cisimleridir. Alzheimer hastalığı patolojisinde görülen süngerimsi değişiklikler, nörofibriler yumaklar gibi patolojik özellikler de görülebilir. Korteksin Lewy cismi tutulumunun derecesi demansın şiddeti ile ilişkilidir.

Klinik özellikler

Erken başlangıçlı demansa ek olarak parkinsonizm, gün içinde veya günler arasında uyanıklık, farkındalık hali ve diğer bilişsel özelliklerin dalgalanması, tekrarlayan görsel varsanılar temel klinik özellikleridir. Yürüyüş bozukluğu, düşmeler, senkop veya geçici bilinç kaybı, paranoid sanrılar, depresyon, REM uykusu davranış bozukluğu ve nöroleptikler ile kliniğin kötüleşmesi de sık görülür. Klinik bulgular bilişsel, nöropsikiyatrik, hareket, uyku ve otonomik bozukluklar olarak sınıflanır. PH'da demans genellikle tanıdan en az 10 yıl geçtikten sonra ortaya çıkarken LCD'de demansın parkinsonizm tablosundan önce ya da birlikte veya sonrasında en geç 1 yıl içinde ortaya çıkması gerektiği kabul edilir. Davranışsal semptomlar tipik olarak hareket bozukluğu belirtilerinden (parkinsonizm) en az 1 yıl önce ortaya çıkar.[67]

Bilişsel belirtiler arasında görsel-mekansal, dikkat-konsant-

rasyon ve yürütücü işlev bozukluğu ön plandadır. Parkinsonizm genellikle simetriktir ve aksiyal özellikleri daha belirgindir. Parkinsonizm bulguları PH'ya göre daha hafif olabilir. İstirahat tremoruna daha nadir rastlanır. Buna karşılık postüral instabilite ve düşmeler hastalığın erken döneminden itibaren görülebilir.

Varsanılar hastalığın seyri boyunca hastaların en az yarısında gözlenir. Genellikle aynı biçimde tekrarlayan, canlı imajlardır. Hastalığın en önemli klinik özelliklerinden biri nöroleptiklere olan duyarlılıktır. Demans ve davranışsal sorunların kontrolü için kullanılan nöroleptiklerin çok düşük dozlarında bile parkinsonizm tablosunda belirgin ve ilaç kesilse dahi kalıcı olabilen kötüleşme gözlenebilir. Klinik seyirde olan dalgalanmalar hastalığın en ayırt edici özelliklerinden biri olsa da çoğu zaman sorgulanmadıkça bildirilmez ve gözden kaçabilir.

RDB bilişsel bozukluk ve hareket bozukluğu semptomlarından yıllar önce başlayabilir ve nörodejeneratif hastalıkların, özellikle sinükleopatilerin habercisi olarak değerlendirilebilir. Diğer uyku bozuklukları arasında insomni, huzursuz bacak sendromu, uykuda periyodik hareket bozukluğu, santral uyku apnesi sayılabilir. Sfinkter kusuru, impotans ve ortostatik hipotansiyon sık rastlanan otonomik bozukluklardır.

Görüntüleme ve Diğer Yardımcı Tanı Yöntemleri

Hastalığa özgü biyobelirteçlerin olmaması nedeni ile tanı esas olarak klinik bulgulara dayanır. Bununla birlikte görüntüleme çalışmaları LCD'yi ayırt etmede potansiyel biyobelirteçlerin geliştirilmesi için umut vericidir. Beyin MRG Alzheimer hastalığına kıyasla genellikle oksipital ve mesial temporal lobların nispi korunmasıyla birlikte yaygın serebral atrofiyi gösterir. SPECT çalışmalarında oksipital hipoperfüzyonun LCD lehine ayırt edici olduğu bildirilmiştir. Singulat ada işareti olarak tanımlanan arka singulatta kuneus ve prekuneusa göre FDG-PET metabolizmasının korunması LCD için ayırt ettirici bir özelliktir[68].

Tedavi

LCD için hastalığı modifiye edici tedavilere yönelik çalışmalar olsa da günümüzde tedavi semptomatiktir. Demansla ilişkili psikozun tedavisi genellikle levodopa ile birlikte atipik antipsikotiklerin kullanımını gerektirir. Levodopa varsanılar ile sanrıları şiddetlendirebilir. Özellikle geceleri levodopa dozunun düşük tutulması ajitasyon ve varsanıların kontrol altında tutulması için gerekli olabilir. Dopamin agonistleri, monoamin oksidaz inhibitörleri, amantadin ve antikolinerjikler bilişsel durumu, psikotik semptomları ve ortostatik hipotansiyonu kötüleştirme potansiyelleri nedeniyle kullanılmamalıdır.

Nöroleptik duyarlılığı göz önüne alındığında LCD hastalarında kullanılabilecek antipsikotikler sınırlıdır. Bu hasta grubunda nöroleptik duyarlılığının yanı sıra kardiyovasküler veya enfeksiyöz hastalıklar ile ilişkili mortalite riski de söz konusudur. Ketiapin çoğu klinisyen tarafından sıklıkla tercih edilse de yapılan çalışmalar özellikle varsanıların kontrolü için etkinliğini desteklememiştir. Buna karşılık klozapinin etkinliği kanıtlanmıştır, ancak agranülositoz riski için sık kan tablosu izlemi gerektirir. Klozapinin diğer potansiyel yan etkileri arasında ortostatik hipotansiyon, depresyon, miyokardit, siyalore bulunur[67].

Bilişsel bozukluğun tedavisi nöropsikiyatrik değerlendirme ve bilişsel terapi ile başlar. Eşlik eden depresyon, apati ve anksiyete de tedavi edilmelidir. Bilişsel işlev bozukluğu için rivastigmin ve donepezil gibi kolinesteraz inhibitörlerinin etkin olduğu bildirilmiştir. Memantin özellikle negativizm ve ajitasyon üzerinde faydalı olabilir.[69,70]

Atipik Parkinsonizm Sendromlarının Tedavisinde Yenilikler

Günümüzde APS'lerin tedavisi büyük ölçüde semptomatiktir. Etyopatogenetik mekanizmaların daha iyi anlaşılması ile yeni hastalık modifiye edici tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesi beklenmektedir. Bu bölüme kadar her bir APS için semptomatik tedavi yaklaşımlarından bahsedilmiştir. Tablo. 18'de hastalığın seyrini değiştirmeye yönelik tedavileri araştıran çalışmalar özetlenmiştir[71].

Huntington Hastalığı, Wilson Hastalığı, bazı spinoserebellar ataksiler, demir birikimi ile giden nörodejeneratif hastalıklar gibi heredodejeneratif hastalıklarda da parkinsonizm görülmektedir. Bu hastalıklardan kitap içerisinde ayrı bölümlerde bahsedilecektir.

Sekonder Parkinsonizm Nedenleri

İlaca Bağlı Parkinsonizm

İlaca bağlı parkinsonizmin en yaygın nedeni dopamin reseptörlerini bloke eden antipsikotik ilaçlardır. Klasik bilgi ilaca bağlı parkinsonizmde simetrik tutulum, bradikinezi ve rijiditenin baskın olduğu yönünde olsa da asimetrik ve istirahat tremorunun baskın olduğu ve özellikle ileri yaşta PH'dan ayırt etmenin pek mümkün olmadığı tabloların olabileceği de bilinmektedir. Özellikle gençlerde akinetik-rijid özellikler baskın olsa da istirahat tremoru ile postural tremor da görülebilir. Parkinsonizme ek olarak akatizi, orobukkal ve lingual diskineziler tabloya eşlik edebilir. Parkinsonizm bulguları akut (günler) veya subakut (haftalar) içinde gelişebilir. Bunun yanı sıra antipsikotik ya da antikolinerjik tedavinin ani kesilmesi ile eş zamanlı parkinsonizm tablosu da gelişebilir. Bu durumun devam eden dopamin reseptör blokajı karşısında gelişen bir kolinerjik yanıta bağlı olabileceği düşünülmektedir. Antipsikotiklere ek olarak antiemetik olarak çok sık kullanılan metoklopramid, kalsiyum kanal blokeri olan sinnarizin ile flunarizin ve yine vestibuler sedatif ajan olarak kullanılan proklorperazin de parkinsonizm nedeni olabilir. Antipsikotiklerin kesilmesinden sonra genellikle haftalar içinde parkinsonizm tablosunda düzelme beklenir. Ancak bu süre 6 aya kadar uzayabilir. İlaca bağlı parkinsonizm gelişiminden temel olarak D2 reseptörlerinin blokajı sorumlu tutulmaktadır. Klasik ya da tipik antipsikotikler olarak bilinen haloperidol, klorpromazin ve flufenazinin D2 reseptörlerine olan yüksek bağlanma oranları nedeni ile ekstrapiramidal yan etkiler daha sık görülür. Atipik olarak kullanıma sunulan antipsikotikler de, özellikle ileri yaş grubunda parkinsonizm nedeni olabilirler. Bu ilaçlar parkinsonizm yan etki potansiyeline göre sıralandığında (risperidon = ziprasidon> olanzapin > ketiapin > klozapin) ve antipsikotik etki potansiyeli dikkate alındığında yalnızca klozapinin gerçek anlamda atipik antipsikotik olarak nitelenebileceği görülmektedir. Ülkemizde olmayan pimavanserinin de klozapine alternatif olabileceği bildirilmektedir. İlaca bağlı parkinsonizm ile PH'nın ayırt edilemediği hastalarda dopamin taşıyıcı SPECT (DaT-SPECT) görüntülemeleri ayırcı tanıda yardımcı olabilir; PH'da striatumda radyoaktif madde tutulumunun azaldığı görülürken ilaca bağ-

lı parkinsonizmde görüntülemenin normal olması beklenir. Bazı hastalarda antipsikotik kullanımı başlandığında veya uzun süredir kullanımı sırasında parkinsonizm belirtileri ortaya çıkmasının ardından neden olan ilacın kesilmesine rağmen belirtiler kalıcı olabilir. Bu hastalarda PH patolojik sürecinin başladığı ve kullanılan ilacın etkisi ile semptomların öne çekilmiş olduğu düşünülür. İlaca bağlı parkinsonizm görülen genç hastalarda antikolinerjik ilaçlar, daha ileri yaştaki hastalarda ise amantadin ve levodopa yarar sağlayabilir.[72]

Tablo 18. Atipik parkinsonizm sendromlarının etyolojisine yönelik tedavi çalışmaları[a]

Atipik parkinsonizm sendromlarının tedavisinde yenilik arayışları		
MSA	LCD	Parkinsonian taupatiler (PSF ve KBD)
1. α- sinuklein aggregasyonun inhibisyonu - Rifampisin - Epigallocatechin-gallate (EGCG) - NCT02008721 2. α-sinuklein degradasyon arttırıcılar - Lityum-NCT00703677 - Sirolimus (rapamisin) - NCT03589976 3. α- sinuklein immunoterapileri (AFFITOPE çalışması) - PD03A - PD01A 4. Nöroinflamasyonu ve mikroglial aktivasyonu azaltıcı tedaviler (Miyeloperoksidaz inhibitörleri) - Minosiklin - BHV3241- NCT02388295 - İntravenöz immunglobulin 5. Nöroprotektif ajanlar, antioksidanlar - Riluzol - Rasajilin -İntra-arteriyal kök hücre tedavisi 6. Gelecekteki hastalık modifikasyon hedefleri ve adayları - Anle138b (küçük molekül), - CLR01 (moleküler bir cımbız) - VX-765 (kaspaz-1 inhibitörü) - Mikro-RNA'lar - Nilotinib	-PRX002, α-sinüklein C-terminali epitopuna karşı humanize IgG1 antikoru - BIIB-054; PH ve LCD dokularında α-sinüklein kümelerine bağlanır - BAN0805; PH ve LCD beyinlerinde α-sinükleinin toksik oligomerik ve protofibrillerini tanıyan bir monoklonal antikor	1. Anormal tau protein post-translasyonal modifikasyonların (PTM) azaltılması - O-GlcNAcase enzim inhibisyonu; ASN120290 ve MK-8719 - Glikojen sentaz kinaz 3β (GSK3β) inhibitörleri; Tideglusib - Salisilik asit dimeri; Salsalat 2. Hücreler arası tau yayılmasını engelleme - ABBV-8E12 / NCT02985879 - BIIB092(Gosuranemab)/NCT03068468) 3. Mikrotübül stabilizasyonu ve nöroproteksiyon - Davunetide -Aboetaxane(TPI-287) 4. Toksik hiperfosforile tau proteininin agregasyonunun azaltılması - AZP2006

[a]Moretti DV. Available and future treatments for atypical parkinsonism. A systematic review. CNS Neurosci Ther. 2019;25(2):159-174 kaynağından alınmıştır.[71]

Vasküler Parkinsonzim

Birleşme eğilimi gösteren, subkortikal ak maddede yerleşik iskemik lezyonlar veya derin gri cevherdeki laküner enfarktlara bağlı olarak gelişen vasküler parkinsonizm tipik olarak "alt beden yarısı parkinsonizmi" tablosuna yol açar. Alt ekstremitelerde baskın parkinsonizm nedeni ile gelişen yürüme bozukluğu yürümeyi başlatmakta tutukluk, yürüyüş sırasında motor bloklar, geniş tabanlı yürüyüş ile karakterize olup sık düşmeler ortaya çıkar. Yaygın vasküler lezyonlara bağlı olarak bilişsel yıkım, psödobulber paralizi, piramidal bulgular tabloya eşlik edebilir.[73,74] Tanıda öykü ve muayene bulguları yanında MRG'de vasküler lezyonların gösterilmesi önemlidir. Dopamin taşıyıcı SPECT incelemesi normal olabilir veya bazal ganliyonları etkileyen laküner enfarktlarda tek taraflı, hasarlı bölgede azalmış tutulum görülebilir.[75] Levodopaya yanıt genellikle yoktur veya düşüktür. Ancak denenmesi önerilir ve fayda görülür ise devam edilebilir. Vasküler risk faktörlerinin kontrolü sağlanmalıdır.

Toksik Maddelerle İlişkili Parkinsonizm

Manganez toksisitesine bağlı parkinsonizm simetrik tutulumun olduğu, erken denge ve yürüme problemleri ile birlikte postural tremor ve ekstremitelerde distoninin de eşlik edebildiği tablolardır. Sıklıkla kaynakçılarda, maden işçileri, metal, boya ve cila işinde uğraşanlarda, kuru pil ve eski tip akü fabrikasında çalışanlarda görülür. Distoni, demans, serebellar bozukluklar ve polinöropati yapabilir. Madde bağımlıları arasında psikostimülan olan ve yüksek oranda manganez içeren R-Efedron (Rus kokteyli) kullananlarda parkinsonizm bildirilmiştir.[76] T1 ağırlıklı MRG'de striatum, substantia nigra ve globus pallidus'ta hiperintensite görülür. Dopamin taşıyıcı SPECT'in normal olması nigrostriatal dopaminerjik yolun korunduğunu, parkinsonizmin postsinaptik yapıların (striatum ve pallidum) hasarı sonucu olduğunu düşündürmektedir. Manganez intoksikasyonu tanısı idrar ve saç tellerinde yüksek yoğunlukta manganez saptanmasıyla konur.[77]

Karaciğer yetmezliğinde görülen parkinsonizmin nedeni olarak manganez birikimi gösterilmektedir. Manganez toksikasyonuna benzer şekilde bazal gangliyonlarda manganez birikimi olduğu gösterilmiştir. Özellikle kolestaz ile ilişkili olarak uzun süreli parenteral beslenme alan çocuklarda da parkinsonizm ve bazal ganglion sinyal anormalliklerinin de eşlik ettiği hipermanganezemi bildirilmiştir.[77]

1983'te San Francisco'da bir ailede meperidin analoğu (sentetik eroin) kullanımından sonra progresif parkinsonizm belirtileri, yutma güçlüğü saptanması ve otopside dopaminerjik nöron kaybı, gliyozis, mikroglia aktivasyonu gözlenmesi üzerine sentetik meperidin analoğu olan MPTP (1-Metil-4-Fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridine) ile deneysel parkinsonizm oluşturularak araştırmalarda büyük bir ilerleme kaydedilmiştir. MPTP özgün olarak dopaminerjik

presinaptik mitokondriyal solunum zincirinde kompleks-I'i bloke ederek parkinsonizme neden olmaktadır.

Solventler (metanol, toluen, metil-etil keton, karbon disülfit ve n-heksan) endüstride kullanılan toksik organik maddelerdir. Serebral korteks, bazal gangliyonlar ve serebellumda lezyonlara neden oldukları bilinmektedir. Pestisitler de tarım ve botanik alanında kullanılan organofosfat, organoklorin ve metal bazlı kimyasallar olup toksik parkinsonizm nedenleri arasındadır.[77]

Metabolik ve Endokrin Bozukluklara Bağlı Parkinsonizm

Postanoksik parkinsonizm metabolik parkinsonizm nedenlerindendir. Karbon monoksit zehirlenmesi sonrası genellikle 4 hafta ile 6 aya kadar uzayabilen bir süre içinde parkinsonizm ortaya çıkar. Akut evrede deliryum, amnezi ve üriner inkontinans sıktır. Yürüyüş bozuklukları, dizartri ve mutizm sıklıkla bildirilmekte, ek olarak distoni ve tremor da görülebilmektedir. Nörogörüntülemelerde sentrum semiovale, korpus kallosum ve globus pallidusta ve daha az olarak da talamus ve putamende simetrik tutulum gözlenir. Substantia nigra korunduğu için dopamin taşıyıcı SPECT görüntüleme genellikle normaldir. Klinik olarak tablonun levodopaya yanıt vermesi beklenmez. Postanoksik parkinsonizm, kardiyorespiratuar arrest, bronşiyal astım, şiddetli uzun süreli hipotansiyon veya bazal ganglion enfarktüsü ile birlikte siyanür zehirlenmesi sonrasında da ortaya çıkabilir.

Diyabetik ketoasidoz ve üremi Asya popülasyonunda hiperkinetik hareket bozuklukları ile birlikte görülebilen akut, potansiyel olarak geri dönebilen bir parkinsonizmin nedenidir. Bazal gangliyonlarda T1 sekansında hipointansite, T2'de hiperintensite karakteristik MRG bulgularıdır. Bu durumun esas olarak metabolik veya vasküler bir bozukluk olup olmadığı tartışılmaktadır.

Santral pontin miyelinolizis hiponatreminin hızlı düzeltilmesinden veya nadiren aşırı serum hiperozmolalitesine bağlı olarak gelişir. Ekstrapontin miyelinolizis vakaların % 10'unda, özellikle bazal gangliyonlarda, serebellumda ve lateral gentikulat cisimde görülür. Parkinsonizm meydana gelebilir ve levodopa ile yanıt alınabilir. Patogenezde geri dönüşümlü nigrostriatal nöronal demiyelinizasyonun rol aldığı düşünülmektedir. Hipotiroidi ve hipoparatiroidi de nadir metabolik parkinsonizm nedenleri arasında yer alır.[77]

Sekonder parkinsonizmleri ayırt etmede nörogörüntüleme büyük önem taşır. Metabolik ve toksik nedenlere ek olarak MRG ile tanı koyabileceğimiz sekonder parkinsonizm nedenlerinden başlıcaları şunlardır; normal basınçlı hidrosefali, obstrüktif hidrosefali, kafa travmaları, beyin tümörleri, hemiparkinson-hemiatrofi sendromu, idiyopatik ailesel bazal ganglion kalsifikasyonu (Fahr Hastalığı).

Enfeksiyöz Nedenler

Çok sayıda enfeksiyöz ajan parkinsonizm ile ilişkilendirilmiştir. Parkinsonizm semptomları ateşli bir hastalığın akut veya nekahat döneminde gelişirse enfeksiyöz nedenler düşünülmelidir. Kan ve beyin omurilik sıvısında (BOS'ta hücre sayımı, kültür, viral nedenler için serolojik testler ve PCR testleri, tüberküloz ve diğer atipik nedenlere yönelik incelemeler) enfeksiyon parametreleri çalışılmalıdır. Enfeksiyona sekonder parkinsonizmin altında yatan patolojik mekanizmalar hala belirsizdir, ancak bunların bakteriyel ya da viral enfeksiyonun dopaminerjik fonksiyon üzerindeki doğrudan etkisi veya paraenfeksiyöz bir otoimmün süreç olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir.

Parkinsonizm ile en sık ilişkilendirilen enfeksiyonlar Japon ensefaliti, influenza A ensefaliti ve nörosistiserkozdur. Nadiren diğer viral ensefalitler (arbovirus, enterovirus, varicella-zoster virus, kızamık virüsü/subakut sklerozan panensefalit), tüberküloz menenjit, mikoplazma pnömonisi, salmonella ve prion hastalıklarında da parkinsonizm görülebileceği bildirilmektedir.

Japon ensefaliti Güneydoğu Asya'da yaygındır. Yılda yaklaşık 50.000 kişiyi etkiler ve hastalarda sekel kalabilir. Parkinsonizm genellikle bilincin yeniden kazanılmasıyla hastalığın ilk haftalarında fark edilir. T2 ağırlıklı MRG'de substansiya nigra, striatum, pallidum, talamus ve bazen diğer beyin bölgelerini de içeren belirgin hipodens anormallikler gözlenebilir.

Epidemik Ensefalitis Lethargica'nın (von Economo hastalığı) henüz tanımlanamayan bulaşıcı bir ajandan kaynaklandığı düşünülmektedir. 1919-1926 salgını sırasında milyonlarca insan ölmüş ve hayatta kalan hastaların pek çoğunda, genellikle PH'dan ayırt edilemeyen akut bir parkinsonizm geliştirmiştir. Bu hastalarda okülojirik krizler, obsesif-kompulsif davranış gibi nörodavranışsal bozuklukların da görüldüğü bildirilmiştir.[78]

İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV), ya HIV ensefalopatisinde doğrudan viral hasarın bir sonucu olarak, ya da toksoplazma, bazal ganglionlardaki kriptokok apsesi gibi fırsatçı bir enfeksiyon yoluyla parkinsonizm ortaya çıkabilir. Tablo 19'da parkinsonizme neden olan enfeksiyöz nedenler özetlenmiştir.[77]

Tablo 19. Sekonder Parkinsonizme yol açan enfeksiyöz etyolojiler[a]

Sekonder Parkinsonizmin Enfeksiyöz Nedenleri
- Japon B ensefaliti
- HIV ensefalpatisi
- Ensefalitis Letarjika
- Koksaki B virüs enfeksiyonu
- Subakut sklerozan panensefalit
- Poliyomyelit
- St. Louis Ensefaliti
- Batı Nil Ensefaliti
- Epstein Barr virüs enfeksiyonu
- Mikoplazma pnömonie
- Sifiliz
- Lyme Hastalığı
- Bazal gangliyonların tutulumuna neden olan fırsatçı enfeksiyonlar (toksoplasma, kriptokok, mukormikoz)
- Nörosistiserkozis
- Tüberküloz
- Sıtma

[a]Ling H., Lees J.A. Secondary Parkinsonism In:Jankovic J, Eduardo T, eds. Parkinson's Disease & Movement Disorders 6th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2015 p.483-551 kaynağından uyarlanmıştır.[77]

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemiştir.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Declaration of Interests: The authors declare that there are no competing interests.

Kaynaklar

1. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, et al MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2015;30(12):1591-1601. **[Crossref]**
2. Schilder JC, Overmars SS, Marinus J, van Hilten JJ, Koehler PJ. The terminology of akinesia, bradykinesia and hypokinesia: Past, present and future. *Parkinsonism Relat Disord.* 2017; 37:27-35. **[Crossref]**
3. Fahn, S., Jankovic, J. & Hallett, M. Parkinsonism: Clinical features and differential diagnosis. Principles and Practice of Movement Disorders: Second Edition. Elsevier Inc; 2011. p.66-92. **[Crossref]**
4. Kempster PA, Hurwitz B, Lees AJ. A new look at James Parkinson's Essay on the Shaking Palsy. *Neurology.* 2007;69(5):482-5. **[Crossref]**
5. Holdorff B. Friedrich Heinrich Lewy (1885-1950) and his work. *J Hist Neurosci.* 2002;11(1):19-28. **[Crossref]**
6. DeLong MR, Wichmann T. Basal Ganglia Circuits as Targets for Neuromodulation in Parkinson Disease. *JAMA Neurol.* 2015;72(11):1354-1360. **[Crossref]**
7. McGregor MM, Nelson AB. Circuit Mechanisms of Parkinson's Disease. *Neuron.* 2019;101(6):1042-1056. **[Crossref]**
8. Li Q, Ke Y, Chan DC, Qian ZM, Yung KK, Ko H, et al. Therapeutic deep brain stimulation in Parkinsonian rats directly influences motor cortex. *Neuron.* 2012;76(5):1030-41. **[Crossref]**
9. Petersson P, Kühn AA, Neumann WJ, Fuentes R. Basal ganglia oscillations as biomarkers for targeting circuit dysfunction in Parkinson's disease. *Prog Brain Res.* 2020; 252:525-557. **[Crossref]**
10. Hallett M. Tremor: pathophysiology. *Parkinsonism Relat Disord.* 2014;20 Suppl 1:S118-22. **[Crossref]**
11. Spillantini MG, Schmidt ML, Lee VM, Trojanowski JQ, Jakes R, Goedert M. Alpha-synuclein in Lewy bodies. *Nature.* 1997 Aug 28;388(6645):839-40. **[Crossref]**
12. Cheng HC, Ulane CM, Burke RE. Clinical progression in Parkinson disease and the neurobiology of axons. *Ann Neurol.* 2010 Jun;67(6):715-25. **[Crossref]**
13. Goedert M, Spillantini MG, Del Tredici K, Braak H. 100 years of Lewy pathology. *Nat Rev Neurol.* 2013 Jan;9(1):13-24. **[Crossref]**
14. Del Tredici K, Braak H. Review: Sporadic Parkinson's disease: development and distribution of - -synuclein pathology. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2016 Feb;42(1):33-50. **[Crossref]**
15. Kumar S, Sarkar A, Sundar D. Controlling aggregation propensity in A53T mutant of alpha-synuclein causing Parkinson's disease. *Biochem Biophys Res Commun.* 2009 Sep 18;387(2):305-9. **[Crossref]**
16. Poulopoulos M, Levy OA, Alcalay RN. The neuropathology of genetic Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2012 Jun;27(7):831-4. **[Crossref]**
17. Lee HG, Zhu X, Takeda A, Perry G, Smith MA. Emerging evidence for the neuroprotective role of alpha-synuclein. *Exp Neurol.* 2006 Jul;200(1):1-7. **[Crossref]**
18. Braak H, de Vos RA, Bohl J, Del Tredici K. Gastric alpha-synuclein immunoreactive inclusions in Meissner's and Auerbach's plexuses in cases staged for Parkinson's disease-related brain pathology. *Neurosci Lett.* 2006 Mar 20;396(1):67-72. **[Crossref]**
19. Hirsch EC, Jenner P, Przedborski S. Pathogenesis of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2013 Jan;28(1):24-30. **[Crossref]**
20. Dikic I. Proteasomal and Autophagic Degradation Systems. *Annu Rev Biochem.* 2017 Jun 20;86:193-224 **[Crossref]**
21. Ji CH, Kwon YT. Crosstalk and Interplay between the Ubiquitin-Proteasome System and Autophagy. Mol Cells. 2017 Jul 31;40(7):441-449. **[Crossref]**
22. Surmeier DJ. Determinants of dopaminergic neuron loss in Parkinson's disease. *FEBS J.* 2018 Oct;285(19):3657-3668. **[Crossref]**
23. Simon DK, Tanner CM, Brundin P. Parkinson Disease Epidemiology, Pathology, Genetics, and Pathophysiology. *Clin Geriatr Med.* 2020;36(1):1-12. **[Crossref]**
24. Pringsheim T, Jette N, Frolkis A, Steeves TD. The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord.* 2014;29(13):1583-90. **[Crossref]**
25. Elbaz A, Carcaillon L, Kab S, Moisan F. Epidemiology of Parkinson's disease. *Rev Neurol* (Paris). 2016;172(1):14-26. **[Crossref]**
26. GBD 2016 Neurology Collaborators. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2019;18(5):459-480. **[Crossref]**
27. Elbaz A, Moisan F. Update in the epidemiology of Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol.* 2008;21(4):454-60. **[Crossref]**
28. Goldman SM., Tanner CM. Epidemiology of Parkinson's disease In:- Jankovic J, Eduardo T, eds. P*arkinson's Disease & Movement Disorders* 6th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2015 p.100-136.
29. Rocca WA. The burden of Parkinson's disease: a worldwide perspective. *Lancet Neurol.* 2018;17(11):928-929. **[Crossref]**
30. Brockmann K., Gasser T. Genetics of Parkinson's disease In:Jankovic J, Eduardo T, eds. *Parkinson's Disease & Movement Disorders* 6th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2015 p.196-217.
31. Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008;79(4):368-76. **[Crossref]**
32. Brodsky H, Dat Vuong K, Thomas M, Jankovic J. Glabellar and palmomental reflexes in Parkinsonian disorders. *Neurology.* 2004;63(6):1096-1098. **[Crossref]**
33. Sauerbier A, Rosa-Grilo M, Qamar MA, Chaudhuri KR. Nonmotor Subtyping in Parkinson's Disease. *Int Rev Neurobiol.* 2017; 133:447-478. **[Crossref]**
34. Hely MA, Morris JG, Reid WG, Trafficante R. Sydney Multicenter Study of Parkinson's disease: non-L-dopa-responsive problems dominate at 15 years. *Mov Disord.* 2005;20(2):190-9. **[Crossref]**
35. Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Nielsen H, Kragh-Sørensen P. Risk of dementia in Parkinson's disease: a community-based, prospective study. *Neurology.* 2001;56(6):730-736. **[Crossref]**
36. Marras C, Chaudhuri KR. Nonmotor features of Parkinson's disease subtypes. *Mov Disord.* 2016;31(8):1095-102. **[Crossref]**
37. Barone P, Antonini A, Colosimo C, Marconi R, Morgante L, Avarello TP et al. The PRIAMO study: A multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2009;24(11):1641-1649. **[Crossref]**
38. Thenganatt MA, Jankovic J. Parkinson disease subtypes. *JAMA Neurol.* 2014;71(4):499-504. **[Crossref]**
39. Alves G, Larsen JP, Emre M, Wentzel-Larsen T, Aarsland D. Changes in motor subtype and risk for incident dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2006;21(8):1123-30. **[Crossref]**
40. Iijima M, Kobayakawa T, Saito S, Osawa M, Tsutsumi Y, Hashimoto S, et al. Differences in odor identification among clinical subtypes of Parkinson's disease. *Eur J Neurol.* 2011;18(3):425-9. **[Crossref]**
41. de la Fuente-Fernández R, Schulzer M, Kuramoto L, Cragg J, Ramachandiran N, Au WL, et al. Age-specific progression of nigrostriatal dysfunction in Parkinson's disease. *Ann Neurol.* 2011; 69(5):803-10. **[Crossref]**
42. Eggers C, Kahraman D, Fink GR, Schmidt M, Timmermann L. Akinetic-rigid and tremor-dominant Parkinson's disease patients show different patterns of FP-CIT single photon emission computed tomography. *Mov Disord.* 2011;26(3):416-23. **[Crossref]**
43. Rossi C, Frosini D, Volterrani D, De Feo P, Unti E, Nicoletti V, et al. Differences in nigro-striatal impairment in clinical variants of early Parkinson's disease: evidence from a FP-CIT SPECT study. *Eur J Neurol.* 2010;17(4):626-30. **[Crossref]**
44. Bohnen NI, Frey KA, Studenski S, Kotagal V, Koeppe RA, Scott PJ, et al. Gait speed in Parkinson disease correlates with cholinergic degeneration. *Neurology.* 2013;81(18):1611-6. **[Crossref]**
45. Braune S. The role of cardiac metaiodobenzylguanidine uptake in

the differential diagnosis of parkinsonian syndromes. *Clin Auton Res.* 2001;11(6):351-5. **[Crossref]**
46. McFarland NR. Diagnostic Approach to Atypical Parkinsonian Syndromes. *Continuum (Minneap Minn).* 2016;22(4 Movement Disorders):1117-1142. **[Crossref]**
47. Kawashima M, Miyake M, Kusumi M, Adachi Y, Nakashima K. Prevalence of progressive supranuclear palsy in Yonago, Japan. *Mov Disord.* 2004;19(10):1239-40. **[Crossref]**
48. Schrag A, Ben-Shlomo Y, Quinn NP. Prevalence of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy: a cross-sectional study. *Lancet.* 1999;354(9192):1771-5. **[Crossref]**
49. Golbe LI, Davis PH, Schoenberg BS, Duvoisin RC. Prevalence and natural history of progressive supranuclear palsy. *Neurology.* 1988;38(7):1031-4. **[Crossref]**
50. Helen L., Morris H. Progressive Supranuclear Palsy In:Jankovic J, Eduardo T, eds. *Parkinson's Disease & Movement Disorders* 6th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2015 p.396-423.
51. Litvan I, Agid Y, Calne D, Campbell G, Dubois B, Duvoisin RC, et al. Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome): report of the NINDS-SPSP international workshop. *Neurology.* 1996;47(1):1-9. **[Crossref]**
52. Höglinger GU, Respondek G, Stamelou M, Kurz C, Josephs KA, Lang AE, et al. Clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy: The movement disorder society criteria. *Mov Disord.* 2017;32(6):853-864. **[Crossref]**
53. Wadia PM, Lang AE. The many faces of corticobasal degeneration. *Parkinsonism Relat Disord.* 2007;13 Suppl 3:S336-40. **[Crossref]**
54. Massey LA, Jäger HR, Paviour DC, O'Sullivan SS, Ling H, Williams DR, et al. The midbrain to pons ratio: a simple and specific MRI sign of progressive supranuclear palsy. *Neurology.* 2013. ;80(20):1856-61. **[Crossref]**
55. Massey LA, Micallef C, Paviour DC, O'Sullivan SS, Ling H, Williams DR, et al. Conventional magnetic resonance imaging in confirmed progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy. *Mov Disord.* 2012;27(14):1754-62. **[Crossref]**
56. Ling H, Lees AJ. How can neuroimaging help in the diagnosis of movement disorders? *Neuroimaging* Clin N Am. 2010;20(1):111-23. **[Crossref]**
57. Kepe V, Bordelon Y, Boxer A, Huang SC, Liu J, Thiede FC et al. PET imaging of neuropathology in tauopathies: progressive supranuclear palsy. *J Alzheimers Dis.* 2013;36(1):145-53. **[Crossref]**
58. Tian HJ, Zhang JT, Lang SY, Wang XQ. MRI sequence findings in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *J Clin Neurosci.* 2010;17(11):1378-80. **[Crossref]**
59. Stover NP, Walker HC, Watts RL. Corticobasal degeneration. *Handb Clin Neurol.* 2007;84:351-72. **[Crossref]**
60. Armstrong MJ, Litvan I, Lang AE, Bak TH, Bhatia KP, Borroni B et al. Criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration. *Neurology.* 2013;80(5):496-503. **[Crossref]**
61. Whitwell JL, Jack CR Jr, Boeve BF, Parisi JE, Ahlskog JE, Drubach DA et al. Imaging correlates of pathology in corticobasal syndrome. *Neurology.* 2010;75(21):1879-87. **[Crossref]**
62. Lee SE, Rabinovici GD, Mayo MC, Wilson SM, Seeley WW, DeArmond SJ et al. Clinicopathological correlations in corticobasal degeneration. *Ann Neurol.* 2011;70(2):327-40. **[Crossref]**
63. Gilman S, Wenning GK, Low PA, Brooks DJ, Mathias CJ, Trojanowski JQ et al. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology.* 2008;71(9):670-6. **[Crossref]**
64. Fanciulli A, Wenning GK. Multiple-system atrophy. *N Engl J Med.* 2015;372(3):249-63. **[Crossref]**
65. Palma JA, Kaufmann H. Management of Orthostatic Hypotension. *Continuum (Minneap Minn).* 2020;26(1):154-177. **[Crossref]**
66. Wenning GK, Geser F, Poewe W. Therapeutic strategies in multiple system atrophy. *Mov Disord.* 2005;20 Suppl 12:S67-76. **[Crossref]**
67. McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, Emre M, O'Brien JT, Feldman H et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology.* 2005;65(12):1863-72. **[Crossref]**
68. Patterson L, Firbank MJ, Colloby SJ, Attems J, Thomas AJ, Morris CM. Neuropathological Changes in Dementia With Lewy Bodies and the Cingulate Island Sign. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2019;78(8):717-24. **[Crossref]**
69. Emre M, Tsolaki M, Bonuccelli U, Destée A, Tolosa E, Kutzelnigg A et al. Memantine for patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2010;9(10):969-77. **[Crossref]**
70. Rolinski M, Fox C, Maidment I, McShane R. Cholinesterase inhibitors for dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease dementia and cognitive impairment in Parkinson's disease. Cochrane Database *Syst Rev.* 2012;2012(3):CD006504. **[Crossref]**
71. Moretti DV. Available and future treatments for atypical parkinsonism. A systematic review. *CNS Neurosci Ther.* 2019;25(2):159-174. **[Crossref]**
72. Savitt D, Jankovic J. Tardive syndromes. *J Neurol Sci.* 2018;389:35-42. **[Crossref]**
73. Glass PG, Lees AJ, Bacellar A, Zijlmans J, Katzenschlager R, Silveira-Moriyama L. The clinical features of pathologically confirmed vascular parkinsonism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2012;83(10):1027-9. **[Crossref]**
74. Demirkiran M, Bozdemir H, Sarica Y. Vascular parkinsonism: a distinct, heterogeneous clinical entity. *Acta Neurol Scand.* 2001;104(2):63-7. **[Crossref]**
75. Gerschlager W, Bencsits G, Pirker W, Bloem BR, Asenbaum S, Prayer D et al. [123I]beta-CIT SPECT distinguishes vascular parkinsonism from Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2002;17(3):518-23. **[Crossref]**
76. Selikhova M, Fedoryshyn L, Matviyenko Y, Komnatska I, Kyrylchuk M, Krolicki L et al. Parkinsonism and dystonia caused by the illicit use of ephedrone--a longitudinal study. *Mov Disord.* 2008;23(15):2224-31. **[Crossref]**
77. Ling H., Lees J.A. Secondary Parkinsonism In:Jankovic J, Eduardo T, eds. Parkinson's Disease & Movement Disorders 6th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2015 p.483-551.
78. Dale RC, Church AJ, Surtees RA, Lees AJ, Adcock JE, Harding B et al. Encephalitis lethargica syndrome: 20 new cases and evidence of basal ganglia autoimmunity. *Brain.* 2004;127(Pt 1):21-33. **[Crossref]**

IUC UNIVERSITY PRESS

BÖLÜM 5.4
ATAKSİLER

Ayşegül GÜNDÜZ

DOI: 10.5152/5854

Ataksiler

Ataxia

BÖLÜM HAKKINDA

Ataksi, koordinasyonun bozulması nedeniyle yürüme, uzuv hareketleri veya konuşma yeteneğinin kaybı anlamına gelir. Etiyolojik faktörlerin çok sayıda olması ve heterojen klinik görünüm nedeniyle tek özellik temel alınarak sınıflama mümkün gözükmemektedir. Günümüzde ataksiler, etiyolojik köken (herediter, herediter olmayan dejeneratif, edinsel ve fonksiyonel), başlangıç yaşı (infantil, çocukluk, genç erişkin ve erişkin), topografik dağılım (jeneralize ve fokal), temporal profil (akut, subakut, kronik, intermitan) ve anatomik lokalizasyon (merkezi ve periferik ya da afferent) temelinde sınıflanmaktadır.

Bu bölümde, atakside görülen semptom ve bulgular ile başlıca ataksi nedenleri ve ayırıcı tanıda dikkate alınması gereken önemli bulgulardan söz edilecektir.

Anahtar kelimeler: Ataksi, bulgu, etiyoloji, sınıflama

ABOUT the CHAPTER

Ataxia refers to the loss of the ability to walk, limb movements, or speech due to impaired coordination. Due to the large number of etiological factors and heterogeneous clinical appearance, classification based on a single feature is impossible. Today, ataxia is classified according to etiological origin (hereditary, non-hereditary degenerative, acquired, and functional), age of onset (infantile, childhood, young adult and adult), topographic distribution (generalized and focal), temporal profile (acute, subacute, chronic, intermittent). It is classified based on anatomical localization (central and peripheral or afferent).

In this section, the symptoms and signs seen in ataxia, the main causes of ataxia, and the important findings that should be taken into account in the differential diagnosis will be discussed.

Keywords: Ataxia, finding, etiology, classification

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ T.C. CERRAHPAŞA 1453

Ataksi, kelime olarak düzensizlik anlamına gelen, koordinasyon bozulması nedeniyle yürüme, uzuv hareketleri veya konuşma yeteneğinin kaybıdır. Ataksi, serebellum ve bağlantılarındaki (spinoserebellar ya da pontoserebellar) ya da proprioseptif girdilerdeki (duyusal nöronlar ya da arka kordon) patolojilerden kaynaklanabilir. Serebellar ve periferik kökenli ataksilerde klinik bulgular farklılıklar göstermektedir. Bu nedenle, ataksi, ekstremite ve yürüme koordinasyonu, denge ve konuşmayı etkileyen heterojen bir grup bozukluk için kullanılır.[1]

Serebellar kökenli ataksilerde, yürüyüş, postür ve ekstremite koordinasyonu etkilenir. Göz hareketleri bozulmamakla birlikte osilasyonlara bağlı görsel bulgular ve kognitif etkilenme gelişebilir.[2,3] İnsanlarda serebellum, beyindeki tüm nöronların yaklaşık %60'ını içerir. Serebellum, memelilerde en iyi korunmuş beyin bölgelerindendir. Anatomik olarak ön lob, arka lob ve flokkulonodular lobdan oluşur. Primer fissür, ön lob ve arka lobu; posterolateral fissür ise arka lob ve flokkülonodüler lob ayırır. Bağlantısallığa baktığımızda ise üç ana bölgeden bahsedilebilir:

i. Vestibuloserebellum: Vestibüler çekirdekten bağlantıları alan flokkülonodüler lob
ii. Paleocerebellum: Medulla spinalisten bağlantıları alan orta hatta yer alan vermal ön ve arka loblar
iii. Neocerebellum: Ponto-serebellar bağlantıların hedefi olan lateral kısım

Yapısal olarak serebellum, serebellar korteks ile çevrelenen beyaz maddeye gömülü dört çift çekirdekten oluşur. Serebellar korteks üç katman halinde düzenlenmiştir: moleküler

Ayşegül Gündüz

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
E-posta: draysegulgunduz@yahoo.com

Bu bölümü alıntıla / Cite this chapter as:
Gündüz A. Ataksiler. Siva A, Kızıltan M, Yeni SN, Karaali Savrun F, ed. *Nöroloji Ders Kitabı II: Sinir Sistemi Hastalıkları ve Tedavi* içinde. İstanbul: İÜC Üniversite Yayınevi; 2024: 266-282. . Cilt II.

CC BY 4.0: Telif hakkı yazarlardadır. Bu kitabın içeriği Creative Commons Atıf 4.0 Uluslararası lisans altında lisanslanmıştır.

katman, Purkinje hücre katmanı ve granüler katman.[4] Beyaz maddede dört çift serebellar çekirdek gömülüdür: medialden laterale fastigial, globosus, emboliform ve dentat çekirdeklerdir.

Hastalar şikâyet olarak yürüme güçlüğü, yürürken ya da otururken dengesizlik, yutma güçlüğü, patlayıcı şekilde konuşma bozukluğu, ellerini kullanma güçlüğü, yazma gibi ince motor işlevlerde bozulma gibi şikayetler ile başvurabilir.[1] Serebellar yürüyüş bozukluğunda, hastalar yürürken güvensiz hissederler, sersemlik hissi tanımlanır, yürürken destek alanı genişletilir. Hafif olduğunda sadece dönüşlerde ya da dar çıkıntılardan geçerken olabilir. Görsel ipuçları kaldırıldığında ortaya çıkan ataksi, periferik tipi düşündürür. Uzuv ataksisi, yazı yazma gibi ince işlevlerde, düğme ilikleme esnasında ya da küçük objeleri tutarken beceriksizliğe neden olur. Uzuv hareketleri sıçrayıcı olur.

Muayenede, uzuv veya gövde ataksisi (trunkal ataksi), yürüyüş ataksisi, dizartri, dismetri, disdiadokokinezi, intansiyonel tremoru hipotoni, fiksasyon anormallikleri ve nistagmus saptanır. Hipotoni nedeniyle otururken gövdeye destek gerekebilir. Baş ve gövdede otururken ve ayakta dururken ortaya çıkan osilatuvar hareketlere titubasyon, yutma bozukluğuna disfaji ismi verilir. Çeşitli nedenlere bağlı olabilen disfaji serebellar hastalıklarda yutma kaslarının uyumsuzluğundan (diskoordinasyonundan) kaynaklanır. Motor yolların bozukluğuna bağlı oluşan konuşma bozukluklarına ise dizartri ismi verilir. Serebellar hastalıklarda, ses hacmi ve ses perdesinin veya dil hareketlerinin kontrol edilememesi nedeniyle ortaya çıkar. Uzuv ataksisi, serebellumdaki lezyon ile aynı tarafta görülür. Oküler osilasyonlar nedeniyle görme bulanıklığı olabilir. Serebellar kognitif etkilenmede yürütücü işlevlerde bozulma, davranış değişiklikleri ve görsel-uzamsal bozukluklar görülebilir.

Vestibuloserebellum etkilenmesi, göz hareketleri ve ayakta durma ve yürüyüş esnasında dengesizlik; vermis etkilenmesi gövde ve yürüşte ataksiye neden olurken hemisferik etkilenmeler uzuv ataksisine neden olur.[2,3] Vestibuloserebellum bozukluklarında, baş dönmesi ve dengesizlik; paleocerebellum bozukluklarında özellikle aksiyal ataksi bulguları (disfaji, dizartri ve trunkal ataksi); neocerebellum bozukluklarında ise uzuv ataksisi ortaya çıkar. Trunkal ataksi için yürüyüş değerlendirilir, uzuv ataksi için metrik testler (dismetri), diadokokinezi testi (disdiadokokinezi), 'rebound' fenomeni, tonus (hipotoni) muayene edilir.

Periferik kökenli ataksilerde ise görsel girdilere bağlı olarak yürüyüş, postür ve ekstremite koordinasyon bozukluğu ortaya çıkar. Görsel osilasyonlar veya dizartri gözlenmez. Nörolojik muayenede propriosepsiyon kaybı görülür.

Bazı durumlarda, her iki ataksi tipi birlikte gözlenir. Serebral hemisferlerdeki lezyonlar, bağlantıları nedeniyle nadiren ataksi sebebi olabilir.

Ataksi ile başvuran hastada, basamaklı değerlendirme gerekir. Etiyoloji oldukça heterojen olduğu için basamaklı değerlendirme yapılması tanıyı kolaylaştıracaktır. Birinci basamak öykü alınırken başlangıç yaşı, hastalığın seyri ve aile öyküsünün belirlenmesidir.[1,5,6] Daha sonra öykü ve muayenede ataksi tipi (serebellar ya da duyusal) ile nörolojik ve sistemik muayenede eşlik edebilecek diğer bulguların belirlenmesi önemlidir. Ataksi, serebellum bağlantılarından kaynaklandığında etkilenme beyinsapında ise bu bulgulara kraniyal sinir bozuklukları ve uzun traktus bulguları eşlik edebilir. Serebellum dışı diğer nörolojik muayene bulguları içinde kognitif yıkım, görme kaybı, nöbet, piramidal bulgular, bradikinezi, rijidite, otonom bulgular gibi bulgular özel olarak irdelenmelidir. Belli başlı diğer nörolojik bulgular, Tablo 1'de sunulmaktadır.

Tablo 1. Çeşitli etiyolojilere bağlı ataksilerde diğer nörolojik bulgular

Diğer nörolojik bulgular	Hastalık
Göz	Posteriyor fossa tümörleri
Papilödem	FRDA, AVED, Mitokondriyal, SCA 7
Optik atrofi, retinopati	
INO	MS, SCA 1, SCA 2, SCA3 SCA7
Bakış parezisi, yavaş sakkadlar	SCA 2, SCA 3 SCA7
Okulomotor apraksi	AT, AOA 1 ve 2
Pitoz, oftalmopleji	İnme, MS, Mitokondriyal
Dil atrofisi, yüzde fasikülasyonlar	SCA 1, SCA 2, SCA 3
Spastisite, ÜMN bulguları	MS, inme, yapısal lezyon, 1, SCA 3, SCA 7
Hareket bozuklukları	SCA 2, SCA3, MSA, Wilson, Fahr
Parkinsonizm	AT, SCA 1, SCA 2, SCA3
Kore, atetoz	Lafora hastalığı, ULH, DRPLA,
Miyoklonus	SCA 16, Mitokondriyal
Otonom yetmezlik	MSA
Epilepsi	SCA 10, SCA 7, DRPLA, Serebrotendinöz ksantomatozis
Propriseptif kayıp	FRDA, B12 eksikliği
Kognitif kayıp	Alkol, B12 eksikliği, HIV, CJH, DRPLA
Mental retardasyon	Serebrotendinöz ksantomatozis

AOA, ataksi okulomotor apraksi; AT, ataksi telenjiektazi; AVED, edinsel vitamin E eksikliği; CJH, Creuztfeld Jakob hastalığı; DRPLA, dentatorubropallidoluysian atrofi; FRDA, Friedreich ataksisi; HIV, insan immun yetmezlik virüsü; MS, multipl skleroz; MSA, multisistem atrofi; SCA, spinoserebellar ataksi; ULH, Unverricht Lundborg hastalığı

Retinopati, hepatomegali, splenomegali, kardiyak aritmi veya kardiyomiyopati varlığı ayırıcı tanıda yol gösterici olabileceğinden özel olarak araştırılmalıdır Tablo 2'de sistemik bulguların ayrıntılı bir dökümü sunulmuştur.

Ataksisi olan hastanın değerlendirilmesi:

i. Başlangıç yaşı:

Ataksiler başlangıç yaşlarına göre, dört grupta toplanır:

a. Infantil,
b. Çocukluk çağı,
c. Genç erişkin çağ,
d. Erişkin çağ

Başlangıç yaşı etiyolojik nedenin farklı olmasını belirler. Örneğin, infantil çağda başlayan ataksi, perinatal problem yaşayan bebeklerde ya da herediter konjenital hastalıkların olduğu çocuklarda gürlebilirken çocukluk çağında başlayan ataksilerde daha çok enfeksiyöz, immun ya da herediter etiyolojiler erişkin çağda ise daha çok edinsel etiyolojiler ön plana çıkar.

ii. Temporal profil

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

daha kısa süre içerisinde gelişen semptomatolojik süreci kapsar.[7] ***Akut serebellar atakside***, yapısal semptomlar, ateş, meningeal irritasyon bulguları, nöbetler, mental durumda değişiklik veya ensefalopati bulguları olmaz. İzole serebellar semptomlar akut şekilde ortaya çıkar.[7] Akut serebellar ataksilerin önemli nedenleri, enfeksiyöz, paraenfeksiyöz ve postenfeksiyöz hastalıklardır. Erişkin çağda ortaya çıkan akut başlangıçlı sporadik serebellar ataksilerin en sık nedeni, ileri yaşlarda vasküler lezyonlar ve erişkin dönemde ise demiyelinizan hastalıklardır. Diğer sık görülen etiyolojik faktörler, vestibüler hastalıklar, bazı immun hastalıklar, kafa travması, enfeksiyonlar, entoksikasyonlar, ve fonksiyonel ataksiler şeklinde sıralanabilir.

Tablo 2. Çeşitli etiyolojilere bağlı ataksilerde sistemik bulgular

Sistemik bulgu	Hastalık
Kısa boy, işitme kaybı, servikal lipom	Mitokondriyal hastalıklar
İşitme kaybı	Superfisyel siderozis
Okulokutanöz telenjiektazi	Ataksi telanjiektazi
Konjenital katarakt	Marinesco-Sjögren sendromu
Jüvenil Karakt, tendon ksantomları	Serebrotendinöz ksantomatozis
Kayser-Fleischer halkası	Wilson hastalığı
Kardiyomiyopati, iskelet deformiteleri, kifoskolyoz	FRDA, AVED
Diabet	FRDA, anti-GAD antikor ilişkili ataksi
Organomegali	NP-C, Gaucher hastalığı
Öksürük	CANVAS

AVED, edinsel vitamin E eksikliği; CANVAS, Cerebellar ataxia, neuropathy, vestibular areflexia syndrome; FRDA, Friedreich ataksisi; NP-C, Niemann Pick tip C

Akut ataksi genellikle daha önceden hastalığı olmayan bireylerde gelişir. Bazı hastalarda öncesinde sistemik bulgular veya epilepsi nöbetleri gibi kronik tıbbi bir problem ortaya çıkabilir. Ataksi, diğer nörolojik hastalıklara benzer şekilde, başlangıç ve yerleşimi haftalar-aylar içinde olduğunda subakut, yıllar içinde olduğunda kronik ataksi olarak sınıflandırılır.

Özellikle çocukluk çağı söz konusu olduğunda ama erişkinlikte de akut, subakut ve kronik alt başlıklarına intermitan alt başlığını da eklemek gerekir.

Erişkin çağda, akut veya subakut ortaya çıkan tablolar söz konusu olduğunda edinsel etiyolojiler akla gelir. İnme akut; demiyelinizan ya da immün hastalıklar (multipl skleroz ya da diğerleri), primer veya metastatik tümörler subakut ataksi ile ilişkili olabilir. Demyelinizan hastalıklar ya da inme, sekel ataksik bulgular ile geç dönemde poliklinik başvurularına neden olduğunda kronik ama statik bir seyir ile ilişkili olabilir. Ancak bu durumda bile başlangıcın yine her zaman akut ya da subakut olacağı akılda tutulmalıdır. Herediter ataksilerden bazıları, örneğin epizodik ataksiler ya da bazı metabolik ataksiler nadiren akut olarak ortaya çıkabilir. Epizodik ataksilerin en ayırt ettirici özellikleri intermitan oluşlarıdır, epizorların süresi alt tiplere bağlı olarak dakikalar ile günler-haftalar arasında değişebilir. Fonksiyonel ataksiler de akut başlayabilir. Kronik, progresif gelişen tablolarda ise genetik veya dejeneratif hastalıklarda ataksileri düşünmek gerekir. Kronik yerleşen ataksi nedenleri, herediter olmayan dejeneratif, herediter ve bazen fonksiyonel etiyolojilerdir.

Akut serebellar ataksiler, çocukluk çağında ortaya çıktığında immün kökenli ataksiler (akut postenfeksiyöz serebellar ataksi/ serebellit, akut dissemine ensefalomiyelit, opsoklonus-miyoklonus sendromu) ve enfeksiyöz hastalıklar ön plandadır. Akla gelebilecek diğer nedenler multipl skleroz, Miller-Fisher sendromu, entoksikasyonlar, yer kaplayıcı lezyonlar (beyin tümörü, serebellar abse) ve travma olmalıdır.[8] Ancak herediter metabolik etiyolojilerin de akut olarak ortaya çıkabileceği unutulmamalıdır. Bu hastalıklar, akçaağaç şurubu hastalığı, piruvat dehidrogenaz eksikliği, üre siklus bozuklukları, glukoz transporter Tip 1 eksikliği ya da epizodik ataksiler şeklinde sıralanabilir.

iii. Aile öyküsü

Ataksi kalıtsal olduğunda, otozomal resesif, otozomal dominan, mitokondriyal ya da X'e bağlı kalıtılabilir. Burada şu prensipler dikkate alınmalıdır:

i. Her nesilde hastalık olması: otozomal dominan kalıtım

Bazı otozomal dominan hastalıkların sporadik olarak ortaya çıkabilir.

ii. Üst neslin hasta olmaması, kardeşlerin ya da kuzenlerin hasta olması: otozomal resesif kalıtım Otozomal resesif hastalıklarda bazen ailede tek bir hasta olabilmektedir.

iii. Ailenin sadece kadınların hasta olması: mitokondriyal kalıtımı

Ama bazı mitokondriyal hastalıklar, nükleer DNA'da kodlanmaktadır.

iv. Kadınlar taşıyıcı ya da erkeklere göre daha az etkilenmiş: X'e bağlı resesif kalıtım

Ailede sadece tek bir hasta olması durumunu sporadik ortaya çıkış paterni denir. Herediter olmasına rağmen ailede tek bir hastanın olmasının nedenleri şöyle sıralanabilir:

- Otozomal dominan ataksilerde: düşük penetrans, ebeveynin erken kaybı, antisipasyon, gerçek ebeveyn olmaması, De Novo mutasyon
- Otozomal resesif ataksilerde: az kardeş sayısı.
- Mitokondriyal ataksiler de sporadik ortaya çıkabilir.
- İpuçları:
- Genel olarak, 50 yaşın altında ve özellikle kronik seyir gösteren ataksilerin altında, genetik neden olabileceği akla gelir.
- Erken başlangıçlı, kronik ve progresif ataksi
- kalıtsal nedenlere bağlı olabilir.[9,10]
- Sporadik geç başlangıçlı serebellar ataksinin en yaygın nedeninin daha önce multisistem atrofi (MSA) olduğu bildirilmiştir.[11]

Etiyolojilerine Göre Ataksiler

Etiyolojiler, edinsel, herediter olmayan dejeneratif, herediter ve fonksiyonel şeklinde başlıca dört gruba ayrılabilir.[9]

Edinsel ataksi nedenleri:

1. Vasküler
2. Enfeksiyöz
3. Toksik
4. Travma
5. Metabolik
6. Nutrisyonel
7. İmmun
8. Neoplastik hastalıklar
9. Konjenital

Edinsel Ataksiler

Vasküler olaylara bağlı ataksiler. Özellikle posterior sirkülasyon bölgesi ile ilişkilidir ve şu bölgeleri içerir: Medulla oblongata, pons, mezensefalon talamus ve serebellum.

Posteriyor sirkülasyonu oluşturan vasküler yapılar:

i. intrakraniyal vertebral arterler
ii. baziler arter
iii. posteriyor inferiyor serebellar arter ('posterior inferior cerebellar artery', PICA)
iv. superiyor serebellar arter (superior cerebellar artery, SCA)
v. anteriyor inferiyor serebellar arter (anterior inferior cerebellar artery, AICA)
vi. posterior serebral arter ('posterior cerebral artery', PCA) ve penetran arter dalları

Lateral medüller enfarktlarda, vestibuloserebelluma ait belirti ve bulgular olur. Vestibuloserebellum, göz hareketleri ve ayakta durma ve hareket esnasında denge ile ilgilidir.[12] Hastalar 'dizziness' hisseder ve gövde döndüğü esnada vertigodan bahsederler.[13] En belirgin bulgu gövde ataksisidir ve 3-6 ayda normale döner. İnferiyor serebellar pedünkül etkilenirse uzuv ataksisi ve hipotoni belirgindir.[14] Bazı hastalarda osilopsi görülebilir, bazen göz hareket bozuklukları eşlik edebilir (oküler torsiyon, oküler tilt reaksiyonu ya da oküler lateropulsiyon). Ayrıca aynı taraf yüzde ve kontralateral vücutta duyu kaybı, ipsilateral Horner sendromu, disfaji eşlik edebilir. Serebellar dizartri olmaz. Bu bölgeyi PICA beslediği için daha çok PICA lezyonları ile ilişkilidir. PICA, ayrıca nodulus, uvula, piramis, tuber, semilunar lobül, grasil lobülü ve tonsil dahil vermisin alt kısmını besler.[13,14] PICA enfarktlarında serebellum etkilenmesine bağlı, bulantı, kusma, vertigo ve lateropulsiyon görülür. Vermis etkilendiği için optokinetik nistagmus kaybolur.

Medial medüller enfarktlarda, serebellar ataksi olmaz.

Pons tabanındaki küçük enfarktlar, kortikospinal lifleri etkileyip hemiparezi ve ayrıca ataksi yapabilir. İpsilateral, kontralateral ya da bilateral (özellikle alt ekstremitede) ataksi; dizartri olabilir. Altıncı sinir felci, ipsilateral konjuge lateral bakış felci, internükleer oftalmopleji veya bir buçuk sendromu gibi çeşitli göz bulguları eşlik edebilir.

AICA etkilenmesinde vertigo, kusma, baş ağrısı, yürümede dengesizlik ve dizartri görülür.[15,16] Eğer pons da etkilenirse, periferik tipte fasyal parezi, çift görme (6. sinir parezisi), yüzde duyusal bulgular veya ağrı ve sıcaklık kaybı, nistagmus, ipsilateral ekstremite dismetrisi ve işitme kaybı olabilir.

Mezensefalonda üst serebellar pedünkülün etkilenmesine bağlı gövde ataksisi ya da kontralateral ataksi olabilir. Bu bulguya, okulomotor bulgular, Holmes tremoru ya da kontralateral hemiparezi eşlik edebilir.

Lateral talamik enfarkt veya hemorajilerde de ataksi olabilir. Genellikle ventrolateral nukleus etkilenmesi ile işkilidir. Ventrolateral çekirdek, serebellar, spinotalamik ve vestibüler afferentleri alır ve somatotopik olarak presantral girustaki dördüncü alana uzanır.13 Kontralateral duyu kaybı ve hafif güçsüzlük eşlik edebilir.

Enfeksiyöz ve para-enfeksiyöz nedenler: Genellikle akut olarak ortaya çıkar. Olguların %70'inde öncesinde hastalık öyküsü vardır, ancak %19'unda kesin bir prodrom yoktur ve %3'ünde aşı sonrası gelişir.[17] Ataksi, bir hastalığın akut döneminde ortaya çıkarsa, sendrom genellikle enfeksiyöz olarak adlandırılır. Enfeksiyöz semptomların başlangıcından ataksinin ortaya çıkmasına kadar haftalar süren gecikme varsa, para-enfeksiyöz veya post-enfeksiyöz terimi uygulanır. Ataksi, aşılamadan sonra günler içinde ortaya çıktığında, etiyoloji aşı sonrası olarak tanımlanır.8 genellikle viral ya da ateşli hastalıktan 2 hafta kadar sonra ortaya çıkar. Özellikle suçiçeği, kabakulak, Coxsackie B ve Epstein-Barr virus enfeksiyonlarından sonra gelişir. Daha nadiren HIV enfeksiyonu ile ilişkili olabilir. Ama HIV enfeksiyonu seyrinde olduğunda genellikle fırsatçı enfeksiyon ile ilişkili bulunur. Whipple hastalığının %5'inde de ataksi görüldüğü bildirilmiştir.

Akut serebellar ataksi, genellikle yürüyüş bozukluğu ile ortaya çıkar, bazen hızlı bir şekilde hasta yürüyemez hale gelir. Başka nörolojik bulgu ve nörogörüntülemede patolojik bulgu olmaması tipiktir. Ataksi ve ateşli hastalığın eş zamanlı olması ise akut serebellit tanısını akla getirir.

HIV ve sifiliz enfeksiyonları ayrıca duyusal kök ganglionunu etkileyerek periferik ataksi nedeni olabilir.

Genellikle sporadik olarak ortaya çıkabilen, bazen de herediter görülen nadir bir ataksi nedeni, prion hastalığıdır.18 Klinik olarak hızlı veya yavaş progresyonun olduğu ataksi, demans, görme problemleri ve miyoklonus varlığı tipiktir.

İmmun Aracılı Ataksiler

Subakut ataksi nedenleri arasında olan immun aracılı ataksiler arasında geleneksel olarak multipl skleroz ve akut dissemine ensefalomiyelitin yanı sıra glutamik asit dekarboksilaz (GAD) antikorlarıyla ilişkili ataksi, glüten ile ilişkili ataksi, enfeksiyon sonrası serebellit, Miller Fisher sendromu, paraneoplastik serebellar dejenerasyon, opsoklonus-myoklonus-ataksi sendromu, Haşimoto ensefalopatisi ile ilişkili ataksi, Sjögren sendromu ve sistemik lupus eritematozus ilişkili ataksi sayılabilir. Haşimoto ensefalopatisi sırasında ataksi nadir olarak ortaya çıkar. Ancak otoimmün serebellar ataksi, serebellar hastalığın belirti ve semptomlarıyla başvuran hastalarda önemli bir ayırıcı tanıdır ve bugüne kadar ACA hastalarında beyin antijenlerini hedef alan 30'dan fazla farklı otoantikor bildirilmiştir ve bunların bir kısmı paraneoplastik kökenlidir (Tablo 3).

İmmün aracılı patolojilerde, Purkinje hücreleri kilit rol oynar. Purkinje hücreleri serebellumun en önemli efferent elementidir, her biri yaklaşık 160 000'e kadar sinaps yapar.[19] Purkinje hücrelerindeki antijenlerine karşı gelişen antikorlar, Purkinje hücrelerinin kaybı ve ilerleyici ataksi gelişimi ile sonuçlanır.[20] Bu nedenle, immün aracılı patolojilerde sıklıkla serebellum etkilenir ve dismetri

ile birlikte motor ve bilişsel alanlarda etkilenmeye yol açar.[21]

Hadjivassiliou ve ark. (2017)22, Birleşik Krallık'ta ilerleyici ataksisi olan 1500 hastayı içeren bir çalışmada hastaların %30'unda ailesel/genetik ataksi, %9'unda multipl sistemik atrofinin serebellar varyantının (MSA-C), hastaların %25'inde kesin immun aracılı ataksi bulunduğunu tespit ettiler. İmmun aracılı ataksi olgularının %20'sinde gluten ilişkili ataksi, %2'sinde paraneoplastik serebellar dejenerasyon, %2'sinde anti-GAD ilişkili ataksi, %1'inde PIC postenfeksiyöz serebellit ve %1'inden azında opsoklonus myoklonus sendromu vardı. Hastaların %19'u idiyopatik sporadik ataksi olarak sınıflandırılmıştı. Ancak idiopatik sporadik ataksi ya da erişkin başlangıçlı sporadik ataksi şeklinde sınıflanan kategorideki hastaların önemli bir kısmının immun aracılı ataksi olduğu düşünülmektedir.[21]

Serebellar ataksiler, farklı mekanizmalar ile gelişebilir:

i. İyon kanallarına ve ilgili proteinlere karşı antikorlar gelişmesi ile ilişkili (Tablo 3),

ii. Glial hücreleri hedefleyen otoimmunite (örn. otoimmün GFAP astrositopati) ve beyinsapında perivasküler T hücresi inflamasyonunu (örneğin, CLIPPERS),

3. Primer otoimmün serebellar ataksi: otoimmün olduğundan şüphelenilen ancak iyi karakterize edilmiş spesifik patojenik antikor belirteçleri olmayan olguları tarif eder.

Tablo 3. İyon kanallarına ve ilgili proteinlere karşı gelişen antikorlar ve ilişkili klinik tablolar[a]

Antikor	Klinik bulgular	Etiyoloji
Anti-Caspr2	Kognitif bozukluk (%79) ve epilepsi (%53), CA (%35), uykusuzluk (%68), nöropatik ağrı (%61), periferik sinir aşırı uyarılabilirliği (%54), otonomik disfonksiyon (%44) ve kilo kaybı (%58)*	Non-Paraneoplastik Hastaların %19'unda timoma
Anti-DPPX	Subakut (%25) veya sinsi (%75) Serebellar ataksi (%35) Amnezi (%80), beyin sapı bozukluğu (%75), uyku bozuklukları (%45), deliryum (%40), disfaji (%30), psikoz (%20), depresyona kadar değişmektedir. (%20), nöbetler (%10), dizartri (%20) ve solunum yetmezliği, myoklonus (%40), artmış irkilme (%30), yaygın sertlik (%30) ve hiperrefleksi (%30)	Non-Paraneoplastik Hastaların %10'unda (çoğunlukla lenfoma) paraneoplastik
Anti-LGI1	Ataksi nadir Limbik ensefalit: Amnezi, konfüzyon/ dezoryantasyon, nöbetler	Genellikle Non-Paraneoplastik
Anti-Ig-LON5	Ataksi bazı hastalarda Uyku bozuklukları (%36), Bulber Sendrom (%27), ilerleyici supranükleer felce benzer (%23) ve bilişsel gerileme (%14)	Genellikle Non-Paraneoplastik Taupati
Anti-GluR delta	Ataksi	
Anti-NMDA R	Ataksi nadir Psikoz, bellek sorunları, nöbet Baş ağrısı, ateş veya mide bulantısı gibi prodromal semptomlar gelişir ve psikoz, hafıza bozuklukları, nöbetler, otonomik bozukluklar, katatoni	Yaşa bağlı paraneoplastik %10-45
Anti-AMPA R	Ataksi (%15) Belirgin limbik ensefalit (kısa süreli hafıza kaybı, konfüzyon, anormal davranış ve nöbetler), limbik fonksiyon bozukluğu ve multifokal ensefalopati (nöbetler, psikiyatrik belirtiler, anormal hareketler), motor defisitlerin ardından gelen limbik ensefalopati ve psikoz	Paraneoplastik (%70, akciğer, meme, timoma)
Anti-mGluR1	Serebellar ataksi %85 Sinirlilik, ilgisizlik, ruh hali, kişilik değişikliği, psikoz, halüsinasyonlar ve katatonik	Non-Paraneoplastik
Anti-mGluR2	Serebellar ataksi	Paraneoplastik

VGCC, voltage-gated calcium channel (voltaj bağımlı kalsiyum kanalı); Caspr2, Contactin-associated protein-like 2; DPPX: Dipeptidyl-peptidase-like protein-6; GluR delta: glutamate receptor delta; R, reseptör; mGluR: metabotropik glutamat reseptör
avan Sonderen A, Ariño H, Petit-Pedrol M, Leypoldt F, Körtvélyessy P, Wandinger KP, Lancaster E, Wirtz PW, Schreurs MW, Sillevis Smitt PA, Graus F, Dalmau J, Titulaer MJ. The clinical spectrum of Caspr2 antibody-associated disease. Neurology. 2016;87(5):521-8 kaynağından uyarlanmıştır.23

Glutamik asit dekarboksilaz (GAD), inhibitör nörotransmitter gama-aminobütirik asidin (GABA) sentezinde hız sınırlayıcı enzimdir. GAD, hem merkezi hem de periferik sinir sisteminde (enterik sinir sistemi dahil) ve ayrıca pankreas beta hücrelerinde bulunur.[24] Anti-GAD antikorları, ataksinin yanı sıra genellikle 'stiff-person sendromu' ve diabetes mellitus ile ilişkilidir.

Gluten duyarlılığı olan kişilerde, enteropati olmadan ataksi ortaya çıkabilir. Daha çok yürüyüş ataksisi şeklindedir. Göz bulguları, alt ekstremitelerde ataksi ve periferik duyusal-motor polinöropati eşlik edebilir. Kraniyal manyetik rezonans görüntülemede, olguların %60'ında serebellar atrofi görülür.[25] Ataksi olgularının %10'undan azında enteropati bulguları görülür. Ancak üçte birinde barsak biyopsisinde enteropati bulguları saptanır. Antigliadin antikorlar, endomisyal antikorlar ve doku transglutaminazına karşı antikorlar (özellikle immunglobülin A tipinde) tanısal değer taşır. Tanıyı güçleştiren gluten duyarlılığının toplumda yaygın olması, yaklaşık toplumun %10'unda görülmesidir. Ayrıca anti-GAD antikorları olguların yarısında görülür. Her iki hastalık da immün aracılı olup diğer otoimmün hastalıklarla ilişkilidir, her ikisi de sinsi başlangıçlı ilerleyici yürüyüş ataksisi ile karakterizedir ve her ikisinin de başlangıç yaşı benzerdir. Dolayısıyla bir görüşe göre gluten ataksisi ve anti-GAD ile ilişkili ataksinin aynı hastalık olması çok muhtemeldir.[25] Bir yıl glutensiz diyet tedavisine rağmen düzelme olmayan olgularda ya da ataksinin hızlı progresyon gösterdiği olgularda immunsupresan veya intravenöz immunoglobulinlerin tedaviye eklenmesi düşünülebilir.[25]

Haşimoto ensefalopatisinin genellikle nöbet ve ensefalopati ile

ortaya çıkar, ataksik varyantında ise tipik formundan farklı olarak seyir, spinoserebellar dejenerasyonu taklit edecek derecede progresif ve sinsi olabilir. Olguların yarısında diğer nörolojik bulgular eşlik edebilir.

Opsoklonus-miyoklonus sendromu bebeklik ya da çocukluk çağında ortaya çıkan ve immun aracılı ataksi sendromudur. Çok daha nadir olarak erişkin dönemde de görülür. Kaotik istemsiz göz hareketleri, opsoklonus, tipik bulgusudur. İdiyopatik immun/enflamatuvar ya da paraneoplastik olarak ortaya çıkabilir. Paraneoplastik olduğunda çocukluk çağında en sık neden nöroblastom, erişkinde ise akciğer karsinomudur.

İmmun kökenli serebellar ataksi nedenlerinden multipl sklerozda akut ataklar esnasında, tekrarlayan epizotlarda ya da primer veya sekonder progresif multipl skleroz alt tiplerinde ortaya çıkabilir. Serebellar etkilenim multipl skleroz seyrinin daha kötü olacağını telkin etmektedir.

İyon kanalı proteinlerine karşı oluşan antikorlar:

Anti-VGCC ilişkili Ataksi: P/Q tipi voltaj kapılı Ca2+ kanalı (VGCC), serebellar nöronlarda ve motor sinir terminallerinde nörotransmitterlerin salınmasında rol oynar. Paraneoplastik klinik tablolar ile ilişkilidir ve hastaların bir kısmında Lambert-Eaton miyastenik sendromu geliştiği bildirilmiştir.[26] En sık görülen kanser, küçük hücreli akciğer kanseridir.

Anti-Caspr2 ilişkili Ataksi: Kontaktinle ilişkili protein benzeri 2 (Caspr2), voltaj kapılı K+ kanalının (VGKC) Kv1'in ilişkili bir proteinidir. Caspr2, nöronal aktivite için kritik bölmelerde geçici aksonal glikoprotein-1 (TAG-1)/kontaktin-2 ve VGKC Kv1 ile moleküler bir kompleks oluşturur ve Kv.1'in uygun şekilde konumlandırılması için gereklidir. Serebellar ataksi, bazen diğer nörolojik bulgularla birlikte veya tek başına da bulunur. Diğer nörolojik bulgular, Tablo 3'te gösterilmiştir. Hastaların %19'unda neoplastik lezyonlar tespit edilmiştir (çoğunlukla timoma).[27] Hastaların yaklaşık %50'si, IVIg, kortikosteroidler ve plazma değişimini içeren immünoterapiden sonra tek başına veya kombinasyon halinde yarar görür.

Anti-DPPX ataksi: VGKC Kv4.2'nin düzenleyici bir alt birimi olan dipeptidil-peptidaz benzeri protein-6 (DPPX, DPP6), otoimmün limbik ensefalitte bir hedef antijendir. Serebellar ataksi tek klinik bulgudur ya da diğer nörolojik semptomlarla birlikte ortaya çıkar. Bu durumun çok belirgin ve karakteristik bir özelliği, nörolojik belirtilerden önce ortaya çıkabilen dramatik kilo kaybıdır (Tablo 3).

Sinaptik Adezyon/Düzenleyici Proteinlere Karşı Otoantikorlar

Anti-LGI1 Ataksi: Lösin açısından zengin glioma ile inaktive edilmiş [1] (LGI1), VGKC Kv1 ve postsinaptik ADAM22 ile etkileşime giren presinaptik disintegrin ve metaloproteinaz alanı içeren protein 23'ü (ADAM23) içeren bir trans-sinaptik kompleks oluşturan nöronal proteindir. AMPA reseptörleri ile etkileşime girer. Hipokampusta çok miktarda olmasına karşın, serebellumda orta düzeydedir.[28] Bu nedenle, LGI1, otoimmün limbik ensefalitte önemli bir antijendir, ancak nadiren immun aracılı ataksiye neden olur.

Bu grupta yer alan diğer ataksiler, esas olarak Purkinje hücrelerinde bulunan postsinaptik transmembran proteini olan glutamat reseptör delta (sinaptik adezyon molekülü) ve merkezi sinir sisteminde yaygın olarak dağılan bir yapışma molekülü olan IgLON5'e karşı oluşan antikor ilişkili serebellar ataksidir.

Nörotransmitter Reseptörlerine Karşı Antikorlar

Anti-NMDA reseptör ve Anti-AMPA reseptör Ataksileri: Anti-NMDA reseptör ensefaliti genellikle genç yetişkinleri ve çocukları, özellikle de kadınları etkiler. Bulgular, Tablo 3'te özetlenmiştir.

Bu gruptaki diğer ataksiler, anti-GluR1, anti-GluR2, antiGluR5, Anti-GABAA reseptör ve anti-GABAB reseptöre ataksileri ile antiglisin reseptör ataksileridir. Bu grupta nadiren izole ataksi olur ve çoğunlukla farklı nörolojik bulgular da eşlik eder.

Anti-MAG Ataksi: Miyelin ile ilişkili glikoprotein (MAG), hem Schwann hücrelerinin hem de merkezi sinir sisteminin yenilenmesini engellemenin yanı sıra büyümeyi teşvik ettiği bilinen iki işlevli bir moleküldür. Anti-MAG antikorunun distal demiyelinizan nöropati ile ilişkisi, önemi bilinmeyen monoklonal gamopatili hastalarda iyi bilinmektedir. Anti-MAG antikoru ile ilişkili serebellar ataksi çok az hastada tanımlanmıştır: IgM gamopatisi ve klinik olarak belirgin nöropati eşlik eder.[29]

Paraneoplastik ataksiler: Paraneoplastik serebellar dejenerasyon, kanserin uzak bir nörolojik komplikasyonu olup neoplazmın, metastazlarının veya tedavisinin doğrudan etkilerine bağlanamaz. Paraneoplastik serebellar ataksiler genellikle subakut seyirli olmakla birlikte bazen subakut-kronik olarak da gözlenebilir. Genellikle küçük hücreli akciğer kanseri, meme kanseri, over kanseri ve lenfoma ile ilişkilidir. Serebellar Purkinje hücrelerine bağlanan serum antikorlarının varlığı, önce Hodgkin hastalığı olan iki hastada ve daha sonra paraneoplastik serebellar dejenerasyon ve over karsinomu olan hastalarda gösterilmiştir.

Serebellar ataksi genellikle haftalar veya aylar içinde progresif seyir gösterir. Genellikle yürürken dengesizlik ile başlar, nadiren vertigo gibi başlayabilir. Tüm kanser hastalarının %0,2'sinde görülür, ancak 50 yaş üstündeki ataksilerin %50'sini oluşturur. Kilo kaybı varlığı şüpheleri artırmalıdır. Kadınlarda jinekolojik maliniteler ve meme kanseri ile yakın ilişkilidir ve bu nedenle kadınlarda daha sık görülür.

Paraneoplastik serebellar dejenerasyon tanısı genellikle klinik şüphe ile konur; kanser teşhisinden önce olabilir ve ilk rutin laboratuvar ve görüntüleme testleri genellikle normal çıkar. Bazı durumlarda eritrosit sedimantasyon hızında hafif yükselme, C-reaktif protein veya antinükleer antikorlar kanserle ilişkili inflamasyon ve otoimmünite belirteçleri olabilir. Beyin omurilik sıvısının analizi genellikle normal olabilir. Vakaların %75'inde hafif lenfositik pleositoz (genellikle 20 hücre/mldden az, bazen 100 hücre/mldden fazla) görülür.[32,33] Toplam beyin omurilik sıvısında (BOS) proteini genellikle yüksek olabilir, ancak genellikle 100 mg/dldden azdır. Bazı durumlarda artmış BOS IgG indeksi ve sentez hızı, intratekal antikor üretimini düşündürebilir. Birçok durumda (özellikle küçük hücreli akciğer karsinomunda) BOS'da oligoklonal bantlar görülebilir.34 Genel olarak, BOS bulguları hastalığın inflamatuvar/otoimmün yapısını doğrular ve dejeneratif serebellar bozukluklardan ayırmaya yardımcı olur.

Hastalığın başlangıcında görüntüleme bulguları genellikle normaldir. Semptomların gelişiminden aylar sonra, kraniyal manyetik rezonans görüntülemede yaygın serebellar atrofi saptanabilir. Hızlı progresyon nedeniyle kraniyal manyetik rezonans görüntülemede

hızla ilerleyen serebellar atrofi sıklıkla görülür.

Paraneoplastik ataksiye neden olabilecek maliniteler ve ilişkili antikorlar Tablo 4'te sunulmuştur.

Tablo 4. Primer serebellar dejenerasyona yol açan kanserler ve yol açtıkları sendromlar ve ilişkili antikorlar

Antikor	Baskın Olan Sendrom	Eşlik Eden Kanser
PSD ile baskın olarak ilişkili antikorlar		
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	Lambert-Eaton sendromu, PSD	Küçük hücreli akciğer, lenfoma
Anti-Hu (ANNA-1)	Ensefalomiyelitis, PSD, duysal nöronopati	Küçük hücreli akciğer ve diğer kanserler
Anti-Ri (ANNA-2)	PSD, beyinsapı ensefaliti, paraneoplastik opsoklonus-miyoklonus	Meme, over, rahim, küçük hücreli akciğer
Anti-CV2/ CRMP5	Ensefalomiyelit, PSD, kore, nöropati, uveitis	Küçük hücreli akciğer, uterin sarkom, malin periferik timoma
Anti-Ma protein	Limbik, hipotalamik, beyinsapı ensefaliti, (nadiren PSD)	Testis, akciğer, parotis, meme, kolon ve diğer
Anti-amfifizin	'stiffperson' sendromu, ensefalomiyelit, PSD	Meme ve küçük hücreli akciğer

PSD, Primer serebellar dejenerasyona

Paraneoplastik afferent ataksiler, genellikle subakut-kronik seyirlidir. Altta yatan neoplastik süreçler arasında bronkojenik karsinom, küçük hücreli akciğer kanseri, meme kanseri, over kanseri, sarkomlar ve Hodgkin lenfoma bulunur. Bu tür ataksiler sıklıkla anti-Hu onkonöral antikorlar ile ilişkilidir ve arka kök ganglionunun etkilenmesine bağlı olarak ortaya çıkar. Benzer etkilenmeye yol açan diğer hastalıklar arasında Sjögren sendromu, kronik otoimmün hepatit ve nedeni bilinmeyen monoklonal gamopati tabloları bulunmaktadır.

Tedavi, öncelikle altta yatan tümörün tedavisini içerir. Onkolojik tedavi sonrasında semptomlar devam ederse, immunomodulatuvar veya immünsupresif tedaviler düşünülebilir. Anti-Tr veya ANNA-2 antikorları ile ilişkili periferik sinir sistemi hastalıklarından paraneoplastik serebellar dejenerasyon dışında, prognoz genellikle iyi değildir.

Nutrisyonel ataksiler genellikle subakut-kronik seyirlidir. Ataksi genellikle ilk belirti olabilir ve serebellar dejenerasyon, miyelopati veya nöropatiye ikincil olarak gelişebilir. Bu tür ataksilere neden olan faktörler arasında alkol kullanımı, vitamin B12, bakır, riboflavin, nikotinik asit veya vitamin E eksikliği, piridoksin entoksikasyonu ve nitröz oksit entoksikasyonu bulunur.

Alkolik serebellar dejenerasyonda veya beslenme bozukluklarında ataksi genellikle hastalığın ilk belirtisidir. Temel olarak yürüme ataksisi belirgindir. Hasta dik durduğunda ayakları geniş aralıklı ve bacakları sert bir şekilde tutar. Yavaş yürür. Klinik bulgular ağırlaştıkça alt ekstremitelerde koordinasyon bozukluğu gelişebilir. Hafif bir dizartri olabilir ancak hipotoni, kinetik tremor veya oküler dismetri nadirdir.[36] Akut-subakut kötüleşme durumunda tedavi gerekebilir ve bu durumda Wernicke ensefalopatisi ortaya çıkabilir. Wernicke ensefalopatisi, serebellar veya beyin sapını etkileyerek ataksiye yol açan vitamin tiamin eksikliği nedeniyle oluşur. Klasik triadı, trunkal ataksi, okulomotor bozukluklar ve konfüzyondan oluşur. Beslenme bozuklukları nedeniyle bu belirtiler alkolik olmayanlarda da görülebilir. Wernicke hastalığının akut döneminde, T2 ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleme kesitlerinde periakuaduktal bölge ve medial talamusta tipik simetrik sinyal artışı gözlenebilir, ancak serebellar patolojik bulgu sıklıkla yoktur. Kronik dönemde ise vermiste atrofi gelişebilir.[37] Kronik dönemde serebellumda orta hat yapısal değişiklikler, Wernicke hastalığının sekelleri arasında yer alabilir. Bu bulgular varsa, üç gün boyunca günde 100 mg tiamin uygulaması standart bir tedavidir ve bu dozun güvenli ve etkili olduğu kanıtlanmıştır.[36] Bazen süre uzatılabilir.

Bakır eksikliği ve B12 eksikliği, arka kordon etkilenimi ve kalın lifleri etkileyen polinöropatiye neden olarak afferent ataksilere yol açabilir.

Metabolik ataksiler: Doğumsal metabolizma bozuklukları arasında üre siklus bozuklukları, aminoasidopatiler, organik asidopatiler ve piruvat dehidrogenaz eksikliği akut ataksiye neden olabilir. Bir istisna olarak, nörolojik bozuklukların eşlik edebileceği epizodik ataksiler de bulunmaktadır.

Erişkinlerde görülen sıklık nedeniyle en yaygın etiyolojik faktör diabetes mellitustur. Genellikle nöropatiye bağlı duyusal ataksiye, daha dolaylı olarak da serebellar vasküler lezyonlara bağlı serebellar ataksiye yol açabilir.

Hipotiroidiye bağlı serebellar bozukluk da gelişebilir. Bu durumda genellikle vermis ve serebellar hemisferlerde etkilenme görülür. Gövde ataksisi belirgin bir bulgu olabilir. Hipotiroidili hastaların üçte birinde anti-tiroid antikorları saptanabilir ve tiroid replasman tedavisi ataksinin tam veya kısmi remisyonunu sağlayabilir.[38]

Toksik ataksiler: Serebellar Purkinje hücreleri toksinlere oldukça duyarlıdır. Çocukluk çağında, akut ataksi sebeplerinin %30'unu entoksikasyonlar oluşturur. Küçük çocuklarda yanlışlıkla alınan maddeler, ergenlikte intihar girişimleri veya parasuisidal davranışlar ve madde bağımlılığı bu yüksek oranın başlıca nedenleridir. Benzodiazepinler sıkça kullanılan maddeler olduğundan kan ve idrar analizleri ile elektroensefalografide hızlı aktivite görülmesi yardımcı olabilir.

Erişkinlerde ve özellikle Batı toplumlarında toksik maruziyetin en sık nedeni alkoldür. Vermis daha fazla etkilendiği için gövde ataksisi daha belirgin olabilir. Tıbbi amaçlı kullanılan ilaçlar, illegal yollarla kullanılan maddeler ve çevresel toksinler de serebellar ataksiye neden olabilir. Afferent ataksiye yol açan toksik maddeler arasında polinöropatiye sebep olan kemoterapi ilaçları da bulunmaktadır (sisplatin, karboplatin, oksaliplatin, doksorubisin). Tüm etkenler Tablo 5'te sunulmuştur.

Diğer edinsel nedenler: Subakut başlangıçlı edinsel ataksi nedenleri arasında arka çukur tümörleri (primer), hidrosefali, vasküler

malformasyonlar, subakut sklerozan panensefalit ve serebellar abse bulunabilir. Travma sonrası serebellar kontüzyon, serebellar hematom, subaraknoid kanama, yaygın aksonal hasar ve subdural/epidural hematom da sıkça görülebilir.

Tablo 5. Serebellar ya da duyusal ataksi nedeni olan toksik ajanlar.

	Serebellar ataksi	Duyusal ataksi
Tıbbi kullanımdaki ilaçlar		
Antikonvülzanlar	Fenitoin, karbamazepin, fenobarbital, vigabatrin, gabapentin, lamotrijin	-
Antineoplastik	5-fluorourasil, sitozin arabinozid, metotreksat, sisplatin, oksaliplatin, paklitaksel, kapesitabin	Sisplatin, karboplatin, oksaliplatin, doksorubisin
Diğer	Lityum, amiodaron, siklosporin, izoniazid	Siklosporin
İllegal maddeler	Kokain, eroin, metadon	-
Çevresel toksinler	Civa, kurşun, mangan, alüminyum, talyum, toluen	Toluen

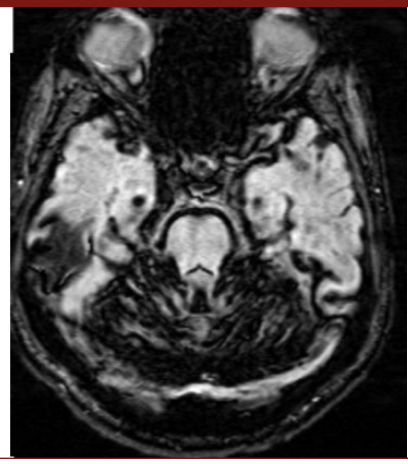
Travmalarla ilişkili olabilen ancak kronik olarak ortaya çıkan nadir ataksi nedenlerinden biri de süperfisyel siderozistir (Şekil 1). Bu durum, subaraknoid alana tekrarlayan, kronik ve yavaş kanama sonucu subpial bölgede hemosiderin birikimi ile karakterizedir. Klinik olarak klasik triadı serebellar ataksi, sensorinöral işitme kaybı ve miyelopatiyi içerir.[39] Bazı vakalarda demans, diğer kraniyal sinir tutulumları ve beyin sapı bulguları da görülebilir. Manyetik rezonans görüntülemede hemosiderin biriktiği bölgeler T2 ağırlıklı kesitlerde hipointens olarak, SWI gibi demir duyarlı görüntüleme teknikleri ise bu birikimi özellikle iyi gösterir (Şekil 1). En sık dural hastalıklar arasında yer alan dural yırtıklar, genellikle disk hastalığı ve travmalara bağlı olarak ortaya çıkar. Dura yırtıklarının etrafındaki kırılgan kan damarlarından kaynaklanan kronik kanama olası altta yatan mekanizmalardan biridir. Kanama kaynağının cerrahi olarak düzeltilmesi terapötik bir strateji olarak düşünülebilir. Ancak, başarılı dural yırtık onarımından sonra bile klinik sonuçlar değişkenlik gösterebilir. Deferipronun (demir bağlayıcı ilaç) kullanımıyla ilgili mevcut veriler yetersiz olduğundan, hastalarda rutin kullanımını önermek için daha fazla çalışma gereklidir.[39]

İpuçları:

- Enfeksiyon (döküntü, ateş, aşı, hasta aile bireyi) varlığı
- postenfeksiyöz ataksi ya da akut serebellit
- İlaç, alkol ya da pestisid kullanımı
- toksik serebellar ataksi

Herediter olmayan dejeneratif nedenler: Bu grupta en önde gelen neden multisistem atrofi (MSA)'dır. Sadece multisistem atrofi değil Lewy cisimcikli demans ve kortikobazal dejenerasyon gibi diğer Parkinson artı sendromlarda da ataksi görülebilir. İdiopatik Parkinson hastalığında ise yürüme bozukluğu olmakla birlikte bunun nedeni ataksi değildir. Ancak sadece MSA'da ana tanı kriterleri içinde serebellar ataksi yer alır. Duyusal ataksi ise MSA'da beklenen bir bulgu değildir.

Şekil 1. Süperfisyel siderozis olgusunda serebellumda demir birikimini gösteren SWI manyetik rezonans görüntüleme kesitleri.



Multisistem atrofi: Klinik olarak çeşitli kombinasyonlarda otonom yetmezlik, parkinsonizm ve serebellar sendrom ve patolojik olarak striatonigral ve olivopontoserebellar sistemlerde glial sitoplazmik inklüzyonlar ve nöron kaybı ile seyreden ilerleyici bir nörorodejeneratif hastalıktır.[40] Bu hastalığın, kesin tanısı patolojik bulgulara dayanır, alfa-sinüklein immün reaksiyon veren gliyal sitoplazmik inklüzyonların görülmesiyle konur. Klinik olarak ancak mümkün ya da muhtemel MSA tanısı konabilir. Bu nedenle, tanı kriterleri geliştirilmiştir. Geçmişte klinik ve araştırma amaçları için üç anı tanı kriter seti geliştirilmiştir. Bu kriterler, otonom işlev bozukluğu, parkinsonizm, ataksi ve kortikospinal yolağa ait bulguları içerir. MSA tanı kriterleri 2022 yılında güncellenmiştir ve Tablo 5 ve 6'da sunulmaktadır:[41]

Klinik bulgular doğrultusunda tanı koymanın mümkün olduğu bu dejeneratif hastalık tanısından önce klinik, laboratuvar ve görüntüleme bulgularında özellikle tedavi edilebilir bir başka hastalığa ait ipuçları olup olmadığı araştırılmalıdır. CANVAS ve SPG7 mutasyonu olan olgularda da MSA-C'ye benzer bulguları gözlenebileceği akılda tutulmalıdır.

Herediter ataksiler: Herediter ataksiler, kalsik olarak kalıtım paternlerine göre sınıflanmaktadır: otozomal resesif, otozomal dominan, mitokondriyal, X'e bağlı. Otozomal dominan ataksilerin en önemlilerinden spinoserebellar ataksilerin (SCA'ların) ilk sınıflandırmasını, Anita Harding, 1982'de önermiştir:[42]

1. Serebellar ve ekstra serebellar belirtilerin varlığı ile karakterize otozomal dominant serebellar ataksi (ODSA) tip 1;

2. Pigmenter retina dejenerasyonunun varlığı ile karakterize edilen ODSA tip 2; ve

3. Saf serebellar ataksi ile karakterize ODSA tip 3.

Bu sınıflandırmanın yerini artık her ataksi alt tipinin genetik nedeni üzerine yapılan yeni bir sınıflandırma aldı. Bu yeni sınıflandırma ancak son yıllarda genetik dizilemede meydana gelen gelişmelerden sonra mümkün oldu.[43]

Herediter ataksiler, otozomal resesif, otozomal dominant, mitokondriyal ve X'e bağlı olmak üzere dört ana başlık altında incelenir. Aile öyküsü olması genetik kökeni destekler, ancak bu zorunlu

Tablo 6. Multisistem atrofi 2022 tanı kriterleri

Gerekli özellikler	>30 yaş, sporadik, progresif hastalık başlangıcı	
	Klinik kesin	Klinik olası
Temel klinik özellikler	1. Otonom disfonksiyon (en az biri gereklidir) Başka nedenle açıklanamayan işeme güçlüğü ve işeme sonrası rezidüel idrar hacmi ≥100 mL Açıklanamayan idrar 'urge' inkontinans Ayakta veya head-up tilt testinden sonraki 3 dakika içinde nörojenik OH (≥20/10 mmHg kan basıncı düşüşü) ve en az biri 1. L-dopa-yanıtı zayıf parkinsonizm 2. Serebellar sendrom (yürüme ataksisi, ekstremite ataksisi, serebellar dizartri veya okülomotor özelliklerden en az ikisi)	En az ikisi: 1. Otonom disfonksiyon (en az biri gereklidir): Başka nedenle açıklanamayan işeme güçlüğü ve işeme sonrası üriner rezidüel hacim Açıklanamayan idrar 'urge' inkontinans Ayakta veya head-up tilt testinden sonraki 3 dakika içinde nörojenik OH (≥20/10 mmHg kan basıncı düşüşü) 2. Parkinsonizm 3. Serebellar sendrom (yürüme ataksisi, ekstremite ataksisi, serebellar dizartri veya okülomotor özelliklerden en az biri)
Destekleyici klinik (motor veya non-motor) özellikler	En az ikisi	En az biri
MRG belirteci	En az biri	Gerekli değil
Dışlama kriteri	Yok	Yok

OH, ortostatik hipotansiyon; MRG, manyetik rezonans görüntüleme

değildir. Kronik ve genellikle progresif seyirleri vardır, ancak bazı istisnalar bulunmaktadır.

Friedreich ataksisi ve spinoserebellar ataksi (SCA) alt tipleri, sporadik erişkin çağda ortaya çıkan ataksilerin %15'inden azını oluşturmaktadır. Türkiye'deki en büyük kayıtlara göre, Friedreich ataksisi ülkemizde en sık görülen resesif ataksidir ve onu Charlevoix-Saguenay'ın otozomal resesif spastik ataksisi izlemektedir.[44] Otozomal dominant serebellar ataksilerin prevalansının yaklaşık 1-5:100.000 olduğu tahmin edilmektedir.[45,46] Bölgesel farklılıklar göz önüne alındığında, SCA3 dünya çapında en yaygın olanıdır, bunu SCA1, 2, 6 ve 7 izler.47 Ülkemizde yapılan geniş çaplı bir çalışmada Spinoserebellar ataksi tip 2 ve SCA 1'in en yaygın otozomal ataksiler olduğu tespit edilmiştir.[44]

Otozomal resesif ataksiler: Friedreich ataksisi, ülkemizde en sık görülen otozomal resesif ataksi tipidir. Tipik başlangıç adolesan dönemindedir (5-25 yaş arası). Derin tendon reflekslerinde kayıp, serebellar tipte dizartri, serebellar ve duyusal tipte ataksi, okülomotor bulgular, piramidal bulgular, alt ekstremitelerde belirgin duyusal aksonal nöropati, diabetes mellitus, kardiyomiyopati ve iskelet deformiteleri tipik bulgulardır. En sık ve tipik radyolojik bulgu servikal medulla spinalis atrofisidir. Nadiren sporadik olarak da ortaya çıkabilir; bu durumlarda serebellar atrofi olmadan serebellar ve duyusal tipte ataksi ile serebellar dizartri gözlenebilir, bu hastalar genetik incelemeye yönlendirilmelidir. Erken başlangıçlı vakalarda yıllar içinde klinik bulgularda kötüleşme ve günlük işlevlerde bağımlı hale gelme tipiktir. Erişkin başlangıçlı Friedreich ataksisi ise daha yavaş progresif seyreder ve iskelet sistemi deformiteleri veya kardiyak tutulum daha hafif olabilir. Hem duyusal hem serebellar ataksi, piramidal bulgular, serebellar dizartri ve servikal spinal atrofi, Friedreich ataksisi için tipik bulgulardır.[47]

Otozomal resesif olarak kalıtılan bir diğer ataksi tipi olan **Charlevoix-Saguenay'in spastik ataksisi (spastic ataxia of Charlevoix-Saguenay, ARSACS)** ilk kez Quebec'teki Charlevoix-Saguenay-Lac-Saint-Jean bölgesinde yürütülen çalışmalar sırasında bir popülasyonda saptanmıştır. Erken başlangıçlı serebellar ataksi ile ilişkilidir; dizartri, nistagmus, spastisite, distal kas kaybı ve parmaklarda veya ayaklarda deformiteler ve amyotrofi ile ilişkilidir.[48,49] Spastik ataksinin yavaş ilerler ve bu durum dört ekstremiteyi de etkileyebilir. Oküler hareketler de bozulabilir.[48] Hastalık çocukluk döneminde ortaya çıkabilir (alt ekstremite ataksisi), ancak zekâ düzeyi bozulmayabilir. Hastalar 20'li yaşlara gelene kadar serebellar bulgular ve pes kavus ortaya çıkar.

Tablo 7. Multisistem atrofi 2022 tanı kriterlerinde destekleyici ve dışlama kriterleri

Destekleyici klinik özellikler	
Destekleyici motor özellikler	*Destekleyici non-motor özellikler*
Motor başlangıcından itibaren 3 yıl içinde hızlı ilerleme Motor başlangıcından itibaren 3 yıl içinde orta ila şiddetli postural instabilite Ekstremite diskinezisi yokluğunda levodopa tarafından indüklenen veya alevlenen kranioservikal distoni Motor bulguların başlangıcından itibaren 3 yıl içinde ciddi konuşma bozukluğu Motor bulguların başlangıcından sonraki 3 yıl içinde şiddetli disfaji Patolojik gülme veya ağlama Açıklanamayan Babinski işareti Sıçrayıcı miyoklonik postural veya kinetik tremor Duruş bozuklukları	Stridor İnspiratuvar iç çekişler Soğuk renksiz eller ve ayaklar Erektil disfonksiyon (klinik olarak olası MSA için 60 yaşın altında)
Klinik olarak kesin MSA'nın MRG belirteçleri	

Tablo 7. Multisistem atrofi 2022 tanı kriterlerinde destekleyici ve dışlama kriterleri (devamı)

MSA-P için • Atrofi: Putamen (ve demire duyarlı kesitlerde sinyal azalması) Orta serebellar pedinkül pons beyincik • "haç" işareti • difüzyon artışı: putamen Orta serebellar pedinkül	MSA-C için • Atrofi: Putamen (ve demire duyarlı kesitlerde sinyal azalması) İnfratentoryal yapılar (pons ve orta serebellar pedinkül) • "haç" işareti • difüzyon artışı: putamen
Dışlama kriterleri	
Dopaminerjik ilaçlardan önemli ve kalıcı yarar Koku alma testinde açıklanamayan anosmi Dikkat ve uyanıklıkta belirgin varyasyon ve görsel-işitsel yeteneklerde erken düşüş ile birlikte değişken bilişsel durum Hastalığın başlangıcından sonraki 3 yıl içinde ilaçların neden olmadığı tekrarlayan görsel halüsinasyonlar Hastalığın başlangıcından itibaren 3 yıl içinde DSM-V'ye göre demans Supranükleer felç veya vertikal sakkadların yavaşlaması Alternatif bir tanıyı düşündüren beyin MRG bulguları (örneğin, PSP, multipl skleroz, vasküler parkinsonizm, semptomatik serebellar hastalık vb.) Otonom yetmezlik, ataksi veya parkinsonizm nedeni olabilecek ve hastanın semptomlarıyla makul bir şekilde bağlantılı bilinen alternatif bir durumun (genetik veya semptomatik ataksi ve parkinsonizm dahil MSA benzeri) belgelenmesi	

MRG, manyetik rezonans görüntüleme; PSP, progresif supranükleer felç

Otozomal resesif hastalıklar arasında genetik kökenli metabolik hastalıklar da önemli bir yer tutar. Genellikle çocukluk çağında başlamakla birlikte bazıları erken erişkin dönemde ortaya çıkabilir. Özellikle tedavi edilebilme potansiyeli nedeniyle Niemann-Pick tip C ve serebrotendinöz ksantomatoz gibi hastalıklar akılda tutulmalıdır.

Niemann-Pick tip C: Hastalar genellikle psikiyatrik semptomlar (%38), kognitif bozukluklar (%23) ve ataksi (%20) ile hekime başvururlar. Ataksi genellikle serebellar tiptedir ve distoni, parkinsonizm, kore veya miyoklonus gibi hareket bozuklukları da izole veya kombinasyonlar halinde görülebilir. Birden fazla hareket bozukluğu, vertikal supranükleer bakış parezisi, psikiyatrik belirtiler ve hepatosplenomegali varlığı Niemann-Pick tip C hastalığı için klinik şüpheyi arttırır.[50]

Serebrotendinöz ksantomatoz: Bu hastalık genellikle ergenlik döneminde başlar ve kronik seyirli ataksi ile karakterizedir. Klinik belirtiler arasında dentat nukleus etkilenmesine bağlı serebellar ataksi ve nadiren arka kordon etkilenmesine bağlı duyusal ataksi bulunur. Jüvenil katarakt, ksantomlar (özellikle patella ve aşil tendonları çevresinde), kronik diyare ve erken gelişen osteoporoz gibi ek bulgular da hastalığı düşündürmelidir.[51,52] Plazma kolestanol düzeyi yüksek, kenodeoksikolik asit düzeyi düşüktür. Genetik incelemeler ile kesin tanı konabilir ve her iki hastalık için de spesifik tedaviler bulunmaktadır.

CANVAS (Cerebellar ataxia, neuropathy and vestibular areflexia syndrome): Orta yaşlarda başlayan bu sendrom, nöropati, ataksi ve vestibüler bulgular ile ortaya çıkar. Hastalarda ilerleyici dengesizlik, osilopsi (görme bozukluğu), duyusal bulgular ve kuru öksürük sıkça bildirilir. Muayenede iki taraflı bozulmuş vestibülo-oküler refleksler ve duyusal nöropati veya nöronopati saptanabilir.[53]

RFC1 hastalığı (Biallelic AAGGG genişlemelerine bağlı): Muhtemelen resesif ataksilerin en yaygın nedenidir. SPG7 geni (Spastik parapleji 7 geni), 16. kromozomun uzun kolunda bulunur. SPG7 geninin protein ürünü Paraplegin, mitokondriyal fonksiyonun korunmasında rol oynar. Otozomal resesif kalıtsal spastik parapareziye neden olabilir ve tanı konmamış ataksilerin %18,6'sını oluşturabilir. Spastisite ve serebellar ataksi birlikte ise genellikle otozomal resesif kalıtım söz konusudur, bu durumda en sık SPG7 mutasyonu görülür. Bu hastalık, vestibüler yetmezliği ve bazen multisistem atrofiyi (MSA) taklit edebilir. Avrupa'da sık bildirilmesine karşın54 ülkemizde daha az bildirilmiştir.[44]

Çocukluk çağında ortaya çıkan otozomal resesif ataksiler, izole vitamin E eksikliğine bağlı ataksi (AVED), abetalipoproteinemi, okülomotor apraksi ile birlikte olan ataksiler (Tip 1, 2, 3), mitokondriyal hastalıklar, Refsum hastalığı ve nöronal seroid lipofussinoz ile ilişkili olabilir.

Vitamin E eksikliğine bağlı ataksinin fenotipi, iskelet deformiteleri ve okülomotor bulguların olmaması ve bazı olgularda retinitis pigmentosa görülmesi dışında Friedreich ataksisine benzerdir. Vitamin E seviyesinin çok düşük olması (<2,5µg/ml) tanı koydurucudur. Tedavi edilmeyen E vitamini eksikliği (ataxia with vitamin E deficiency, AVED) genellikle beş ila 15 yaş arasında ortaya çıkar. İlk belirtiler arasında ilerleyici ataksi, ellerde beceriksizlik, propriyosepsiyon kaybı ve arefleksi yer alır. Sıklıkla gözlenen diğer özellikler disdiadokokinezi, dizartri, pozitif Romberg belirtisi, kafa titremesi, görme keskinliğinde azalma ve pozitif Babinski işaretidir. Her ne kadar başlangıç yaşı ve hastalığın seyri belirli bir ailede benzer olsa da hastalığın belirtileri ve şiddeti kardeşler arasında bile farklılık gösterebilir. AVED tanısı, moleküler genetik testle tanımlanan TTPA'da düşündürücü bulgular ve bialelik patojenik varyantlar bulunan bir probandda konur. Presemptomatik bireylerde (örn. indeks vakanın küçük kardeşleri), yüksek dozda oral E vitamini takviyesi (plazma E vitamini konsantrasyonlarını yüksek normal aralığa getiren) nörolojik belirtileri önler. Semptomatik bir bireyin hastalık seyrinde erken dönemde E Vitamini takviyesi, ataksiyi ve zihinsel bozulmayı bir dereceye kadar tersine çevirebilir.[55] Abetalipoproteinemide ise ek olarak betaliproteinler düşüktür ve akantosit görülür. Retinal etkilenme, görme kaybı, kas güçsüzlüğü, miyopati düşündüren kreatin kinaz yüksekliği

ve elektromyografi bulguları, laktat/piruvat oranlarındaki değişim mitokondriyal hastalıkları akla getirir.

Peroksizomal hastalık olan **Refsum hastalığında** ataksi, nöropati, retinitis pigmentoza ve ihtiyozis gibi cilt belirtileri görülebilir. Serum fitanik asit seviyelerinin artış gösterdiği bu hastalıkta diyette fitanik asit kısıtlaması atakside düzelme sağlayabilir. **Okülomotor apraksi** olan ataksi tiplerinde, okülomotor bulgular ve ataksiye nöropati ve distoni eşlik eder. Hipoalbuminemi, alfa-fetoprotein ya da kreatin kinaz yüksekliği saptanır. Erken çocukluk döneminde başlayan ataksi ve okulomotor apraksinin olduğu hastalıklar, okülomotor apraksi olan ataksi, ataksi telenjiektazi ve ataksi telenjiektazi benzeri hastalıktır.

Bebeklik döneminde ortaya çıkan ataksi tipleri, i***nfantil başlangıçlı spinoserebellar ataksi (IOSCA), Marinesco-Sjögren sendromu ve ataksi-telanjiektazidir.*** Ataksi-telanjiektazi, 1-2 yaş civarında başlar. Serebellar tipte yürüyüş ve ekstremite ataksisi ve dizartri tipiktir. Nörolojik muayenede, okülomotor apraksi, hipoaktif derin tendon refleksleri, atrofi, hipotoni, periferik nöropati, distoni, koreatetoz görülebilir. Oküler bölge ve ciltteki telanjiektaziler tanı koydurucudur. Malinitelere yatkınlık olduğu için radyasyon içeren görüntüleme modalitelerinden kaçınılmalıdır. Serum alfa-fetoprotein düzeyleri yüksek olur, immunoglobülin düzeyleri de düşük olduğu için enfeksiyonlar kolay gelişir.[56] ***Marinesco-Sjögren sendromunda*** ataksi ve konjenital katarakt izlenebilir.

Koenzim Q10 eksikliği: Yenidoğan döneminde ortaya çıktığında ensefalopati ve hipotoni ile karakterize olur, geç dönemde serebellar ataksi, parkinsonizm, otonom yetmezlik, distoni, nöbetler ve entellektüel yetmezlik nedeni olabilir ve hatta multisistem atrofiyi taklit edebilir. Ek olarak retinopati, işitme kaybı, kardiyomiyopati olabilir. Otozomal resesif olarak kalıtılır.

Konjenital ataksiler başlığı altında bazı serebellar hipoplazi ile seyreden otozomal resesif hastalıklar ve metabolik hastalıklar yer alır. Merkezi sinir sistemi veya diğer organları etkileyen başka malformasyonlar tabloya eşlik edebilir. Zor doğum öyküsü olduğunda olgular tipik olarak ataksik serebral palsi şeklinde sınıflanmakta ve bu nedenle bu grup konjenital ataksiler arasında en sık nedeni oluşturmaktadır. Ancak bu isimlendirme esnasında dikkatli olmak ve olası diğer genetik ve metabolik nedenleri akla getirmek gerekmektedir. Yapısal bozukluklara bağlı ortaya çıkan konjenital ataksiler için en tipik örnek ***Joubert sendromu***dur. Bu sendromda, hipotoni, mental retardasyon, okülomotor apraksi ve sistemik bulgular vardır. Kraniyal görüntülemede, vermis ve serebellar pedünküllerin hipoplazisi nedeniyle tipik 'molar diş görünümü' saptanır. Metabolik kökenli **konjenital ataksiler başlığı altında konjenital glikolizasyon bozuklukları, glukoz transporter 1 eksikliği, peroksizomal bozukluklar ve hidroksiglutarik asidüri** yer alır.

Spastik ataksiler, biri hariç otozomal resesif olarak kalıtılır.[47]

Genetik danışmanlık: Otozomal resesif hastalıklar için her iki ebeveynin de patojenik varyant için heterozigot olduğu biliniyorsa, etkilenen bireyin her bir kardeşinin gebelik sırasında %25 etkilenme olasılığı ve %50 oranında asemptomatik taşıyıcı olma olasılığı vardır. Etkilenen bir aile üyesinde patojenik varyantları tanımlandıktan sonra, risk altındaki aile üyeleri için taşıyıcıların tespiti, yüksek risk altındaki bir hamilelik için doğum öncesi testler ve implantasyon öncesi genetik testler mümkündür.

İpuçları:

- Konjenital ataksi, hipotoni, okülomotor apraksi, mental retardasyon, kraniyal MRG'de "Molar Diş Görünümü"
- **Joubert sendromu**
- İnfantil-çocukluk çağı başlangıçlı ataksi, nöbetler, mental-motor retardasyon, distoni-atetoz ve intermitan seyir,
- **glukoz taşıyıcı 1 (GLUT 1) eksikliği**
- çok erken başlangıçlı ataksi, konjenital katarakt, mental retardasyon, mikrosefali, nöbet, iskelet deformiteleri, nöropati, sağırlık, optik atrofi
- **Marinesco-Sjögren sendromu**
- Erken çocukluk döneminde başlayan ataksi ve dizartri, diabet, polinöropati, 10 yıl içinde tekerlekli sandalyeye bağımlılık, okülokütenöz telanjiektaziler malinite riski, immun yetmezlik, alfa-feto protein yüksekliği
- **Ataksi-telanjiektazi sendromu**
- Ergenlik çağında başlayan ataksi, Juvenil katarakt, tendonlarda ksantom varlığı, engellenemeyen kronik diyare, serebellar ve duyusal ataksi, kraniyal MRG'de dentat nukleus ve spinal MRG'de arka kordonda T2-FLAIR hiperintensite,
- **serebrotendinöz ksantomatozis**
- Ergenlikte başlayan ataksi, derin tendon refleks kaybı, piramidal bulgular, alt ekstremitelerde belirgin duyusal aksonal nöropati, kardiyomiyopati, iskelet deformiteleri, diabetes mellitus, servikal omurilikte atrofi, duyusal ağırlıklı polinöropati,
- **Friedreich ataksisi**
- 10 yaş altı başlangıç, Friedreich ataksisi benzeri klinik
- **vitamin E eksikliği-Ataksi sendromu**
- Ataksi, işitme kaybı ve miyelopati birlikteliği, travma öyküsü ve Kraniyal MRG'de hemosiderin birikimi,
- **süperfisyel siderozis**
- Palatal miyoklonus
- **Alexander hastalığı, SCA 20**
- Ataksi, kısa boy, boyun bölgesinde lipomlar, EKG bulguları, miyopati, kreatin kinaz yüksekliği, işitme ve görme kaybı,
- ***mitokondriyal hastalıklar***
- Genç erişkinlikte başlayan ataksi, ataksiye eşlik veya öncelik eden psikiyatrik bulgular, supranükleer bakış parezisi, kataplexi, diğer hareket bozuklukları ve hepato-splenomegali,
- ***Niemann Pick tip C***
- Kuru öksürük ve vestibulopati,
- ***CANVAS***
- Okulomotor apraksi, düşük albümin, yüksek kolesterol veya alfa-fetoprotein
- **ataksi telenjiektazi, ataksi telenjiektazi benzeri sendrom ya da okulomotor apraksi-ataksi sendromları**
- Spastisite,
- **SPG7**

Otozomal dominan ataksiler: Bu grubun önemli bir kısmını spinoserebellar ataksiler (SCA) ve epizodik ataksiler oluşturur.[47] Spastik ataksilerden ise sadece bir tanesi otozomal dominan olarak kalıtılır. Daha önce de bahsedildiği gibi SCA olgularının dağılımı coğrafi özelliklere göre değişim göstermektedir.

Şimdiye kadar, 40'tan fazla genetik olarak farklı SCA alt tipi tanımlanmıştır. SCA'lar, hastalığın tanımlandığı kronolojik sıra belirten bir sayı ile isimlendirilir. Kitabın yazımı aşamasında, açıklanan son alt tip SCA 48'dir.[47] Bununla birlikte, SCA9 herhangi bir klinik tablo

ile ilişkili değildir veya SCA19 ve SCA22 ya da SC15 ve SCA16 aynı geni paylaşmaktadır.[57] SCA'lar başlıca iki temel genetik nedene bağlı olarak ortaya çıkar: i. dinamik tekrar genişleme mutasyonu ve ii. standart nokta mutasyonları. Tanımlanan 48 SCA alt tipinden yedisine, kodlanmış proteinlerde anormal derecede uzun glutamin kalıntıları zincirleri ile sonuçlanan anormal CAG tekrarları neden olur. Bunlara poliglutamin SCA'lar denir ve dünya çapında en sık görülenlerdir.[57] Poliglutamin SCA'larında başlangıç yaşı, diğer tekrar hastalıklarında olduğu gibi CAG tekrar uzunluğu ile ters orantılıdır.

Erişkin çağda başlayan, sporadik, serebellar tipte ataksi olgularında akla gelmelidir. Dentatorubropallidoluysian atrofi, SCA'lara benzer şekilde otozomal dominan kalıtım paternine sahip üçlü baz (CAG) tekrar hastalığıdır. Ergenlik döneminden başlayarak 6. dekata kadar her dönemde başlayabilir. Serebellar ataksinin yanısıra, demans, kortikal miyoklonus, nöbetler ve koreatetoz eşlik edebilecek diğer bulgulardır. Kraniyal görüntülemede, serebellar ve beyinsapı atrofisi ve bazal ganglionlarda değişiklikler izlenebilir. Bazı önemli alt tipler ve klinik bulguları Tablo 7'de verilmiştir. SCA'lar trinükleotid (CAG) tekrar hastalığıdır. Nükleotid-tekrar bozuklukları. CAG trinükleotid tekrarlarının meydana geldiği otozomal dominant ataksilerde antisipasyon, ailenin sonraki nesillerinde hastalığın daha erken başlaması ve şiddetinin artması, gözlemlenebilir. ATN1 (DRPLA) ve ATXN7 (SCA7)'deki CAG tekrarları özellikle kararsızdır.[58]

Tablo 7. Bazı önemli spinoserebellar ataksi (SCA) ve dentatorubropallidoluysian atrofide alttipleri ve klinik bulguları

Hastalık	Gen	Diğer klinik bulgular
SCA 1	ATXN1	Piramidal bulgular Periferik nöropati
SCA 2	ATXN2	Yavaş sakkadik göz hareketleri Periferik nöropati Hipoaktif DTR'ler Demans
SCA 3	ATXN3	Piramidal ve ekstrapiramidal bulgular Kapak retraksiyonu, nistagmus ve sakkad hızı azalma Amyotrofi, fasikülasyonlar, duyu kaybı
SCA 6	CAC-NA1A	Bazen epizodik ataksi Çok yavaş ilerleme
SCA 7	ATXN7	Görme kaybı ve retinopati
SCA 10	ATXN10	Nadir nöbetler
SCA 17	TBP	Mental kötüleşme Ara sıra kore, distoni, miyoklonus, epilepsi
DRPLA	ATN1	Kore, nöbetler, demans, miyoklonus

DTR, derin tendon refleksleri

Epizodik ataksilerin karakteristik bulgusu, genellikle dakikalar ile saatler arasında süren nistagmus veya dizartri ile dengesizlik dönemleridir.[59] Bazı alt tiplerde miyokimi, vertigo veya işitme kaybı meydana gelebilir. Hastalık ilerledikçe ataksi kalıcı hale gelebilir ve hatta serebellar atrofi ile sonuçlanabilir. Epizodik ataksi tipleri ve klinik bulguları Tablo 8'de verilmiştir.

- ***Mitokondriyal:*** Progresif ataksi bazen MERRF, NARP (nöropati, ataksi ve retinitis pigmentosa) ve Kearns- Sayre sendromu gibi mitokondriyal DNA (mtDNA) mutasyonu ile ilişkilidir.[47] mtDNA bozuklukları söz konusu olduğunda genellikle nöbetler, sağırlık, diyabetes mellitus, kardiyomiyopati, retinopati ve kısa boy gibi ek klinik belirtilerle bulunabilir. POLG mutasyonu gibi bazı mitokondriyal hastalıklar da palatal miyoklonus-ataksi nedeni olabilir.

Tablo 8. Epizodik ataksilerin alttipleri ve klinik bulguları

Hastalık	**Gen**	**Klinik bulgular**
EA1	KCNA1	Yürüyüş ataksisi, miyokimi Saniyeler ile dakikalar süren ataklar; irkilme veya egzersiz ile ilişkili Vertigo yok
EA2	CAC-NA1A	Yürüyüş ataksisi, nistagmus Dakikalar veya saatler süren ataklar; duruş değişikliği ile ilişkili Başdönmesi Daha sonra kalıcı ataksi
EA3	1q42	Erişkin başlangıçlı Baş dönmesi Kulak çınlaması
EA4	-	Erişkin başlangıçlı
EA5	CACNB4	Çocukluk- ergenlik başlangıçlı
EA6	SLC1A3	Nöbetler Migren Çocukluk başlangıcı
EA7	19q13	Başdönmesi Güçsüzlük ? nöbetler Çocukluk- ergenlik başlangıçlı
EA ve yenidoğanda epilepsi	SCN2A	Yenidoğan epilepsisi Daha sonra başlayan epizodik ataksi Otizm, hipotoni, distoni
CAPOS sendromu	ATP1A3	Serebellar (Cerebellar) ataksi Arefleksi Pes kavus Optik atrofi Sensorinöral işitme kaybı Ayrıca alternan hemipleji

DTR, derin tendon refleksleri

- ***X'e bağlı herediter hastalıklar:*** Frajil X sendromu (FXS) ve Frajil X ile ilişkili ataksi/tremor sendromu (FXTAS) sıklıkla birbiri ile karıştırılan, ancak moleküler etiyolojileri farklı ve birbirinden farklı hasta popülasyonlarını etkileyen ilişkili iki hastalık grubudur.[60] FXTAS ise kognitif etkilenmeye ek olarak intansiyonel tremor ve serebellar ataksinin olduğu nörodejeneratif bir hastalıktır.[61,62] Spinoserebellar ataksi panelinin negatif olduğu geç başlangıçlı ataksi vakalarında, X-bağlı geçiş düşünüldüğünde rutin premutasyon taraması düşünülmelidir. Premutasyon taraması, FXTAS'ı düşündüren ek özellikleri olan tüm ataksi ve Parkinson hastalığı vakalarında önerilmektedir. FMR1 geni Xq27.3 bölgesinde yer almaktadır.[63] Sağlıklı insanlarda bu gende CGG tekrar sayısı 6-44 arasındadır. Bu bölgedeki CGG tekrar sayısı, 45-54 arasında olduğunda intermediate veya gri zon; 55-200 arasında olduğunda premutasyon allleli adı verilir. FXS'de CGG tekrarlarının 200'ün üstüne çıktığı saptanır ve bu durumda metilasyon nedeniyle gen sessizleşir (epigenetik sessizleşme) ve frajil X mental retardasyon proteini (FMRP) azalır veya kaybolur.[64,65] FXTAS premutasyon allellerinin varlığında ortaya çıkar. Bu

durumda, fonksiyon kazanımı toksisitesi ile mRNA sentezi yaklaşık sekiz kat artar. Başlıca klinik bulgular, intansiyonel tremor ve serebellar ataksidir. Bu bulguların yanısıra hipertansiyon, hipotansiyon, kardiyak aritmiler, erektil disfonksiyon ve inkontinans gibi otonom nöropati bulguları, yürütücü fonksiyon bozukluğu ve kısa süreli hafıza bozukluğu görülür. Göz hareket bozuklukları bakış ile uyarılan nistagmus neden olur.[66] İleri evrelerde; FXTAS'lı erkeklerin yaklaşık %50'sinde bunama gelişir. FXTAS'lı birçok kişide, istirahat tremoru, maske yüz, hareketi başlatmada zorluk ve yürüyüş bozukluğu gibi Parkinson semptomları gelişebilir. Bu olguların bir kısmında bulguların Parkinson hastalığı, bir kısmında atipik parkinsonizm sendromları ile uyumlu olduğu ve Parkinson semptomları olanlarda substantia nigrada dopaminin tükendiğini ve postmortem analiz edilen FXTAS'lı beyinlerin %10'unda Lewy cisimciklerinin varlığını göstermiştir.[67] CGG tekrar uzunluğu, tremor, ataksi ve parkinsonizm gibi motor puanlar ile ilişkilidir. Kadın taşıyıcılar, erkek taşıyıcılarla karşılaştırıldığında nispeten daha az motor (tremor, ataksi, parkinsonizm) belirtiye sahiptir.68 FXTAS'lılarda depresyon, anksiyete, apati veya ajitasyon gibi psikiyatrik problemler yaygındır.[69] Bununla birlikte, psikiyatrik problemler, premutasyon taşıyıcılarının yaşamlarında daha erken dönemlerde görülür ve kaygı genellikle çocuklukta ortaya çıkar.[70] Taşıyıcıların yaklaşık %50'sinde, yetişkinlik döneminde anksiyete, depresyon, panik atak veya obsesif-kompulsif davranışlar[71] olabilir. FXTAS'da sistemik bulgular da ortaya çıkar. Bunlar, yutma sorunları, kadınlarda overyen yetmezlik, erkeklerde düşük testosteron seviyesi ve hipotiroidizmdir.[62] Beyin manyetik rezonans görüntülemede (MRG) T2 FLAIR kesitlerde beyaz cevherde hiperintensiteler görülür. Önemli tanı kriterlerinden biri olan orta serebellar pedinkül hiperintensitesi, erkeklerin yaklaşık %60'ında60 ve kadınların %10'unda71 ortaya çıkabilir. Diğer MRG bulguları, korpus kallozumun spleniumunda ve kadınlarda periventriküler alanlarda beyaz cevherde hiperintensiteleri şeklindedir.60 Son araştırmalar, FXTAS'ın geç evrelerinde korpus kallozumun incelebileceğini, lateral ventriküllerin önemli ölçüde genişleyebileceğini ve bunun da distorsiyona neden olabileceğini göstermiştir.

Diğer herediter hastalıklar:

- Lökodistrofiler: Lökodistrofilerde çocukluk ya da ergenlik döneminde ataksi ile birlikte kognitif etkilenim, alt ekstremite spastisitesi, yutma güçlüğü, hareket bozuklukları, optik atrofi, nöbetler ortaya çıkabilir. Manyetik rezonans görüntülemede simetrik, birleşme meyli gösteren T2 hiperintens lezyonlar gösterildiğinde lökoensefalopati şüphesi ortaya çıkar. Metakromatik lökodistrofide demiyelinizan tipte polinöropati, adrenolökodistrofide X'e bağlı kalıtsal geçiş ve özellikle daha ileri yaşlarda ortaya çıktığında medulla spinalis ya da periferik sinir tutulumu, Alexander hastalığında baş çevresinde büyüme ve otozomal dominan kalıtım karakteristiktir, ancak olguların çoğu yeni mutasyon ile ortaya çıkar. Erişkin başlangıçlı serebellar ataksi varlığında, otozomal dominan tipte aile öyküsü ve palatal miyoklonus veya spastisite eşlik etmesi Alexander hastalığını akla getirebilir.

Fonksiyonel ataksi: Denge ve yürüme bozukluklarına eşlik eden başka hareket bozuklukları ya da nörolojik bulgular, gövde (titübasyon), baş, uzuvlarda tremor, genellikle yaralanmaksızın olan düşmeler, değişken ve hastanın dikkati başka yöne çekilirse kaybolan semptomlar varlığında fonksiyonel (psikojen) ataksi (yürüyüş bozukluğu) akla gelmelidir. Yürüme bozukluğu tek başına ortaya çıkabilir, ancak daha sık olarak diğer psikojenik hareketlerle birlikte görülür. Hastalar, ayakta durmak için maksimum yardıma ihtiyaç duyar. Hastalar genellikle yürürken, organik yürüme bozukluklarında görülenden daha fazla efor sarf etmek zorunda kalırlar. Hırıltı, nefes tutma, inleme ve yüz ekşitme ile karakterize edilen "hırıltı ve şişkinlik işareti" ("huffing and puffing sign") olabilir.[72] Bu yürüyüşün belirtileri aşırı yavaşlık, dizlerde aralıklı bükülme, düşmeden sallanma ve duvarlara mıknatıs gibi çekimdir. Hastalar, "ipte yürüme" olarak adlandırılan, kollarını uzatarak yürümek gibi dramatik telafi edici önlemler alabilirler.[73]

Genellikle dışlama tanısı olmaması gerektiği vurgulanmaktadır. Serebellar atakside görülebilen nistagmus, dizartri gibi diğer bulguları yoktur. Genel nörolojik muayenede spastisite veya nöropati belirtileri görülmez. Bir yakının kaybı ya da çok stresli bir olayla ilişkili olarak ortaya çıkabilir.

Özellikle yaşlı kadınlarda tipik olarak düşmelerden sonra görülen "düşme korkusu" ve buna bağlı tedirgin yürüyüş, fonksiyonel yürüyüş bozukluğu olarak kabul edilmez.

Fonksiyonel yürüyüş bozukluğunu, karmaşık yürüyüş paterni olan organik hastalıklardan ayırt etmek önemlidir. Örneğin, distonik yürüyüş, işleve özel olabilir; sadece ileri, geri veya koşma gibi belirli durumlarda ortaya çıkabilir. Huntington hastalığı ve spinoserebellar ataksi gibi organik hastalıkları olan hastalar ve levodopa ile indüklenen veya paroksismal diskinezisi olan hastalar, koreik, distonik ve ataksik özelliklerin bir arada olduğu karmaşık, tuhaf (bizar) bir yürüme bozukluğuna sahip olabilir ve bu bozukluklar fonksiyonel olarak yanlış teşhis edilebilir.[73]

Tablo 9 ve 10'da tüm etiyolojiler başlangıç yaşlarına göre kısaca özetlenmiştir.

Tablo 9. Erişkin çağda ataksi nedenleri

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

Tablo 10. Çocukluk çağında akut/subakut ve kronik yerleşimli ataksi nedenleri

	Akut/ subakut ataksiler	Kronik ataksiler
Herediter	• Epizodik ataksiler (intermitan) • Bazı metabolik hastalıklar	OR Dejeneratif • Friedreich (FRDA) OR Metabolik • Serebrotendinöz ksantomatöz OD Spinoserebellar ataksiler X'e Bağlı Geçiş Gösteren Ataksiler Mitokondriyal hastalıklara bağlı ataksiler
Edinsel	• Enfeksiyöz • Entoksikasyonlar • Yer kaplayan lezyonlar • Travma • Edinsel/metabolik vitamin eksikliği •Metabolik hastalıklar	• Yer kaplayan lezyonlar • Hidrosefali • Vitamin eksiklikleri • Primer veya metastatik tümörler • Metabolik hastalıklar • Konjenital anomaliler

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 incelenebilir. Erişkinde akut/subakut başlangıç ve hızlı seyir olduğunda neoplastik nedenler mutlaka taranmalıdır. Paraneoplastik antikor paneli olguların yarısında negatif olabildiğinden sadece antikor paneliyle yetinilmemelidir.

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 I123-MIBG-SPECT kullanılabilir.

Günlük kullanımda yapılabilecek genetik analizler aşağıda sıralanmıştır:

Kronik klinik seyir ile gelen hastalarda, klinik muayene ile ipucu yakalandığında tek bir genin dizilenmesini talep edilebilir. Gende spesifik bir endikasyon veya patojenik varyant yoksa hastaya ataksi paneli için yönlendirilir. Negatif sonuç alınan ancak genetik bir nedenden şüphelenilen vakalarda tam ekzom dizilemesi yapılabilir. Ancak tekrar hastalıkları tam ekzom dizilemesi ile kaçırılabileceğinden panel içinde incelenmeleri daha sağlıklı olacaktır.

Ayırıcı tanıda yardımcı olabilecek görüntüleme bulguları

- ***Serebellum veya arka fossada lezyon***
  - Kitle lezyonu: tümör, abse
  - Demiyelinizan lezyon: multipl skleroz, akut dissemine ensefalomiyelit
  - Vasküler lezyon: iskemi, hemoraji, vasküler malformasyon
  - Yaygın ödem: akut serebellit
- ***Orta serebellar pedünkülde sinyal değişikliği:*** Frajil X sendromu, multisistem atrofi
- ***Saf serebellar atrofi:*** SCA5, SCA6, toksik (etanol, difenilhidantoin), otoimmun
- ***Pontoserebellar atrofi:*** SCA 1, SCA2, SCA3, MSA
- ***Servikal spinal kord atrofisi:*** Friedreich ataksisi, E vitamini eksikliğine bağlı ataksi
- ***Dentat nukleus ve/veya arka kordonda intensite değişikliği:*** Serebrotendinöz ksantomatöz
- ***Serebral/serebellar beyaz cevher değişiklikleri:*** Lökodistrofiler, multipl skleroz
- **Hemosiderin birikimi:** Süperfisyel siderozis
- **'Molar diş' görünümü:** Joubert sendromu

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 sendromu, abetalipoproteinemi (Bassen-Kornzweig hastalığı), Glukoz transporter tip 1 eksikliği, Nieman Pick tip C, otozomal resesif koenzim Q10 eksikliği, Refsum hastalığı ve serebrotendinöz ksantomatozis tedavi edilebilir olmaları nedeniyle özel öneme sahiptir. Mitokondriyal proteinin etkilendiği Friedreich ataksisinde çeşitli antioksidanlar (koenzim Q, selenyum, vitamin E) kullanılmış, idebenonun kardiyomiyopati üzerine etkili olabileceği ama ataksiye yararı olmadığı gösterilmiştir. E vitamini eksikliği-Ataksi sendromu ve abetalipoproteinemide vitamin E verilmesi, otozomal resesif koenzim Q10 eksikliğinde koenzim Q10 verilmesi, Refsum hastalığında fitanik asit kısıtlaması, serebrotendinöz ksantomatoziste kenodeoksikolik asit kullanılması ile ataksinin kötüleşmesi ya da erken dönemde verilirse gelişmesi engellenebilir. İzole vitamin E eksikliğinde emilme sorunu olmadığı için tedavide oral 600-2400 mg/gün E vitamini progresyonu yavaşlatıp serebellar bulguları azaltabilir. Glukoz taşıyıcı tip 1 eksikliğinde ketojenik diyet ataksiyi, Nieman Pick tip C'de, miglustat hastalık progresyonunu engellemektedir.

Omaveloksolon, Friedreich ataksisi için Şubat 2023'te ABD'de onaylanmış ilk tedavidir. Friedreich ataksisinde, elektron taşıma zincirinde bozukluk, oksidatif stres ve aşırı demir yükünün olası rolü dikkate alındığında, ilk denemeler, idebenon ve CoQ 10 gibi elektron taşıma zincirinin potansiyel bileşenlerini içeriyordu.74 Omaveloksolon, Friedreich ataksisinin tedavisi için geliştirilmekte olan, antioksidan aktiviteyi artıran, ağız yoluyla kullanılan, küçük moleküllü, yarı sentetik bir ilaçtır. Friedreich ataksisi olan hastalarda, oksidatif stres, mitokondriyal fonksiyon bozukluğu ve mer-

kezi ve periferik nöronlar da dahil olmak üzere hücrelerde hasar ile ilişkili olan nükleer faktör benzeri 2 (Nrf2) yolunu baskılanır. Nrf2 yolu, omaveloksolon tarafından aktive edilebilir.[75]

Epizodik ataksiler tip 1, 2 ve 4 için asetazolamid, antikonvülzanlar; tip 2 için 4-aminopiridin denenmektedir.

Sekonder nedenler söz konusu olduğunda altta yatan hastalığı tedavisi gereklidir. Bununla birlikte çocukluk çağında 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. 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 sereballar etkileniminde yüksek doz metilprednizolon ve takiben oral steroid kullanılmasının en yaygın kullanılan tedavi yöntemi olduğu bilinmektedir. Akut dissemine ensefalomiyelit tedavisinde de steroid kullanılabilir. Prognozun genellikle iyi ve hastalığın monofazik olmasına karşın olguların bir kısmında ataklar tekrar edebilir. Süperfisyel sideroziste hemorajinin kaynağı belirlenebilirse (olguların yaklaşık yarısında) progresyon engellenebilir, deferipronun (30 mg/kg/gün) etkisi, henüz incelenme aşamasındadır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazar çıkar çatışması bildirmemiştir.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Declaration of Interests: The author declares that there are no competing interests.

Kaynaklar

1. Ashizawa T, Xia G. Ataxia. *Continuum (Minneap Minn).* 2016;22(4):1208-26. **[Crossref]**
2. Subramony SH. Approach to ataxic diseases. *Handb Clin Neurol.* 2012;103:127-34. **[Crossref]**
3. Subramony SH. Ataxic disorders. Chapter 23. In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J, eds. Neurology in clinical practice. *Principles of Diagnosis and Management.* Philadelphia: Butterworth Heinemann; 2004. P. 287-92.
4. Ashida R, Cerminara NL, Brooks J, Apps R. Principles of organization of the human cerebellum: macro- and microanatomy. *Handb Clin Neurol.* 2018;154:45-58. **[Crossref]**
5. Klockgether T. Sporadic ataxia with adult onset: classification and diagnostic criteria. *Lancet Neurol.* 2010;9(1):94-104. **[Crossref]**
6. Mariotti C, Fancellu R, Di Donato S. An overview of the patient with ataxia. *J Neurol* 2005;252(5):511-8. **[Crossref]**
7. Ryan MM, Engle EC. Acute ataxia in childhood. *J Child Neurol.* 2003;18(5):309-16. **[Crossref]**
8. Blumkin L, Pranzatelli MR. Acquired ataxias, infectious and para-infectious. *Handb Clin Neurol.* 2012;103:137-46. **[Crossref]**
9. Parodi L, Coarelli G, Stevanin G, Brice A, Durr A. Hereditary ataxias and paraparesias: clinical and genetic update. *Curr Opin Neurol.* 2018;31(4):462-71. **[Crossref]**
10. Gunduz A, Aktan Süzgün M, Tütüncü M, Apaydın H, Kızıltan G. Ataxia in a Movement Disorders Outpatient Clinic: a Single-Center Experience in Turkey. *Cerebellum.* 2023;22(2):183-91. **[Crossref]**
11. Gebus O, Montaut S, Monga B, Wirth T, Cheraud C, Alves Do Rego C, et al. Deciphering the causes of sporadic late-onset cerebellar ataxias: a prospective study with implications for diagnostic work. *J Neurol.* 2017;264(6):1118-26. **[Crossref]**
12. Lieto M, Roca A, Santorelli FM, Fico T, De Michele G, Bellofatto M, et al. Degenerative and acquired sporadic adult onset ataxia. *Neurol Sci* 2019;40(7):1335-42. **[Crossref]**
13. Caplan LR. Ataxia in patients with brain infarcts and hemorrhages. *Handb Clin Neurol.* 2012;103:147-60. **[Crossref]**
14. Gilman S, Bloedel J, Lechtenberg R. *Disorders of the Cerebellum.* Philadelphia; Davis: 1981.
15. Amarenco P, Hauw JJ. Cerebellar infarction in the territory of the anterior and inferior cerebellar artery. A clinicopathological study of 20 cases. *Brain.* 1990;113(Pt 1):139-55. **[Crossref]**
16. Amarenco P, Rosengart A, DeWitt LD, Pessin MS, Caplan LR. Anterior inferior cerebellar artery territory infarcts. Mechanisms and clinical features. *Arch Neurol.* 1993;50(2):154-61. **[Crossref]**
17. Connolly AM, Dodson WE, Prensky AL, Rust RS. Course and outcome of acute cerebellar ataxia. *Ann Neurol.* 1994;35(6):673-9. **[Crossref]**
18. Takada LT, Kim MO, Metcalf S, Gala II, Geschwind MD. Prion disease. *Handb Clin Neurol.* 2018;148:441-64. **[Crossref]**
19. Deluca C, Tinazzi M, Bovi P, Rizzuto N, Moretto G. Limb ataxia and proximal intracranial territory brain infarcts: clinical and topographical correlations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007;78(8):832-5. **[Crossref]**
20. Sultan F, Mock M, Their P. Functional architecture of the cerebellar system. In: T Klockgether, ed. *Handbook of Ataxia Disorders.* Marcel Dekker: New York; 2000. pp. 1-52.
21. Hadjivassiliou M, Manto M, Mitoma H. Rare Etiologies in Immune-Mediated Cerebellar Ataxias: Diagnostic Challenges. *Brain Sci.* 2022;12(9):1165. **[Crossref]**
22. Hadjivassiliou M, Martindale J, Shanmugarajah P, Grünewald RA, Sarrigiannis PG, Beauchamp N, Garrard K, Warburton R, Sanders DS, Friend D, Duty S, Taylor J, Hoggard N. Causes of progressive cerebellar ataxia: prospective evaluation of 1500 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2017;88(4):301-309. **[Crossref]**
23. van Sonderen A, Ariño H, Petit-Pedrol M, Leypoldt F, Körtvélyessy P, Wandinger KP, Lancaster E, Wirtz PW, Schreurs MW, Sillevis Smitt PA, Graus F, Dalmau J, Titulaer MJ. The clinical spectrum of Caspr2 antibody-associated disease. *Neurology.* 2016;87(5):521-8. **[Crossref]**
24. Kerr DI, Ong J. GABAB receptors. *Pharmacol Ther.* 1995;67(2):187-246. **[Crossref]**
25. Hadjivassiliou M. Immune-mediated acquired ataxias. *Handb Clin Neurol.* 2012;103:189-99. **[Crossref]**
26. Jarius S, Wildemann B. 'Medusa head ataxia': the expanding spectrum of Purkinje cell antibodies in autoimmune cerebellar ataxia. Part 2: Anti-PKC-gamma, anti-GluR-delta2, anti-Ca/ARHGAP26 and anti-VGCC. *J Neuroinflammation.* 2015;12:167. **[Crossref]**
27. van Sonderen A, Ariño H, Petit-Pedrol M, Leypoldt F, Körtvélyessy P, Wandinger KP, Lancaster E, Wirtz PW, Schreurs MW, Sillevis Smitt PA, Graus F, Dalmau J, Titulaer MJ. The clinical spectrum of Caspr2 antibody-associated disease. *Neurology.* 2016;87(5):521-8. **[Crossref]**
28. Herranz-Pérez V, Olucha-Bordonau FE, Morante-Redolat JM, Pérez-Tur J. Regional distribution of the leucine-rich glioma inactivated (LGI) gene family transcripts in the adult mouse brain. *Brain Res.* 2010;1307:177-94. **[Crossref]**
29. Zis P, Rao DG, Hoggard N, Sarrigiannis PG, Hadjivassiliou M. Anti-MAG

associated cerebellar ataxia and response to rituximab. *J Neurol.* 2018;265(1):115-118. **[Crossref]**
30. Trotter JL, Hendin BA, Osterland CK. Cerebellar degeneration with Hodgkin disease. An immunological study. *Arch Neurol.* 1976;33(9):660-1. **[Crossref]**
31. Greenlee JE, Brashear HR. Antibodies to cerebellar Purkinje cells in patients with paraneoplastic cerebellar degeneration and ovarian carcinoma. *Ann Neurol.* 1983;14(6):609-13. **[Crossref]**
32. Peterson K, Rosenblum MK, Kotanides H, Posner JB. Paraneoplastic cerebellar degeneration. I. A clinical analysis of 55 anti-Yo antibody-positive patients. *Neurology.* 1992;42(10):1931-7. **[Crossref]**
33. Vernino S, O'Neill BP, Marks RS, O'Fallon JR, Kimmel DW. Immunomodulatory treatment trial for paraneoplastic neurological disorders. *Neuro Oncol.* 2004;6(1):55-62 **[Crossref]**
34. Candler PM, Hart PE, Barnett M, Weil R, Rees JH. A follow up study of patients with paraneoplastic neurological disease in the United Kingdom. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004;75(10):1411-5. **[Crossref]**
35. Vernino S. Paraneoplastic cerebellar degeneration. *Handb Clin Neurol.* 2012;103:215-23. **[Crossref]**
36. Laureno R. Nutritional cerebellar degeneration, with comments on its relationship to Wernicke disease and alcoholism. *Handb Clin Neurol.* 2012;103:175-87. **[Crossref]**
37. Park SH, Kim M, Na DL, Jeon BS. Magnetic resonance reflects the pathological evolution of Wernicke encephalopathy. *J Neuroimaging* 2001;11(4):406-11. **[Crossref]**
38. Ercoli T, Defazio G, Muroni A. Cerebellar Syndrome Associated with Thyroid Disorders. *Cerebellum.* 2019;18(5):932-940. **[Crossref]**
39. Kumar N. Superficial Siderosis: A Clinical Review. *Ann Neurol* 2021;89(6):1068-79. **[Crossref]**
40. Fanciulli A, Wenning GK. Multiple-system atrophy. *N Engl J Med* 2015;372(3):249-63 **[Crossref]**
41. Wenning GK, Stankovic I, Vignatelli L, Fanciulli A, Calandra-Buonaura G, Seppi K, et al. The Movement Disorder Society Criteria for the Diagnosis of Multiple System Atrophy. Mov *Disord* 2022;37(6):1131-48. **[Crossref]**
42. 6. Harding AE. The clinical features and classification of the late onset autosomal dominant cerebellar ataxias. A study of 11 families, including descendants of the 'the Drew family of Walworth'. *Brain* 1982;105(Pt 1):1-28. **[Crossref]**
43. Scott SSO, Pedroso JL, Barsottini OGP, França-Junior MC, Braga-Neto P. Natural history and epidemiology of the spinocerebellar ataxias: Insights from the first description to nowadays. *J Neurol Sci.* 2020;417:117082. **[Crossref]**
44. Vural A, Şimşir G, Tekgül Ş, Koçoğlu C, Akçimen F, Kartal E, et al. The Complex Genetic Landscape of Hereditary Ataxias in Turkey and Implications in Clinical Practice. *Mov Disord* 2021;36(7):1676-88. **[Crossref]**
45. van de Warrenburg BP, Sinke RJ, Verschuuren-Bemelmans CC, Scheffer H, Brunt ER, Ippel PF, et al. Spinocerebellar ataxias in the Netherlands: prevalence and age at onset variance analysis. *Neurology* 2002;58(5):702-8. **[Crossref]**
46. Ruano L, Melo C, Silva MC, Coutinho P. The global epidemiology of hereditary ataxia and spastic paraplegia: a systematic review of prevalence studies. *Neuroepidemiology.* 2014;42(3):174-83. **[Crossref]**
47. Bird TD. *Hereditary Ataxia Overview.* In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al., eds. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 2019. p1993-2022.
48. De Braekeleer M, Giasson F, Mathieu J, Roy M, Bouchard JP, Morgan K. Genetic epidemiology of autosomal recessive spastic ataxia of Charlevoix-Saguenay in northeastern Quebec. *Genet Epidemiol* 1993;10(1):17-25. **[Crossref]**
49. Heyer E. Genetic consequences of differential demographic behaviour in the Saguenay region, Québec. *Am J Phys Anthropol* 1995;98(1):1-11. **[Crossref]**
50. Parihar J, Dash D, Aggarwal B, Kabra M, Rajan R, Vibha D, et al. Spectrum of Movement Disorders of Late-Onset Niemann-Pick Disease Type C. *Can J Neurol Sci* 2021;16:1-5.
51. Yunisova G, Tufekcioglu Z, Dogu O, Bilgic B, Kaleagasi H, Akca Kalem S, et al. Patients with Lately Diagnosed Cerebrotendinous Xanthomatosis. *Neurodegener Dis* 2019;19(5-6):218-24. **[Crossref]**
52. Lee CW, Lee JJ, Lee YF, Wang PW, Pan TL, Chang WN, Tsai MH. Clinical and molecular genetic features of cerebrotendinous xanthomatosis in Taiwan: Report of a novel CYP27A1 mutation and literature review. *J Clin Lipidol* 2019;13(6):954-9. **[Crossref]**
53. Cortese A, Curro' R, Vegezzi E, Yau WY, Houlden H, Reilly MM. Cerebellar ataxia, neuropathy and vestibular areflexia syndrome (CANVAS): genetic and clinical aspects. *Pract Neurol* 2022;22(1):14-8. **[Crossref]**
54. Mancini C, Giorgio E, Rubegni A, Pradotto L, Bagnoli S, Rubino E, et al. Prevalence and phenotype of the c.1529C→T SPG7 variant in adult-onset cerebellar ataxia in Italy. *Eur J Neurol.* 2019;26(1):80-6 **[Crossref]**
55. Schuelke M. *Ataxia with Vitamin E Deficiency.* 2005 May 20 [updated 2023 Mar 16]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2023
56. Tiet MY, Horvath R, Hensiek AE. Ataxia telangiectasia: what the neurologist needs to know. *Pract Neurol* 2020;20(5):404-14. **[Crossref]**
57. Scott SSO, Pedroso JL, Barsottini OGP, França-Junior MC, Braga-Neto P. Natural history and epidemiology of the spinocerebellar ataxias: Insights from the first description to nowadays. *J Neurol Sci* 2020;417:117082. **[Crossref]**
58. La Spada AR, Clark AW. Inherited neurodegenerative disorders caused by CAG/polyglutamine tract expansions: symposium introduction. *Brain Pathol.* 1997;7(3):877-80. **[Crossref]**
59. Jen JC, Graves TD, Hess EJ, Hanna MG, Griggs RC, Baloh RW; CINCH investigators. Primary episodic ataxias: diagnosis, pathogenesis and treatment. *Brain.* 2007;130(Pt 10):2484-93. **[Crossref]**
60. Hagerman RJ, Hagerman P. Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome - features, mechanisms and management. *Nat Rev Neurol* 2016;12:403-412. **[Crossref]**
61. Hagerman RJ, Leehey M, Heinrichs W, et al. Intention tremor, parkinsonism, and generalized brain atrophy in male carriers of fragile *X. Neurology* 2001;57(1):127-30. **[Crossref]**
62. Hagerman R, Hagerman P. Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome: pathophysiology and management. *Curr Opin Neurol* 2021;34:541-546. **[Crossref]**
63. Ciobanu CG, Nuc- I, Popescu R, et al. Narrative Review: Update on the Molecular Diagnosis of Fragile X Syndrome. *Int J Mol Sci* 2023;24:9206. **[Crossref]**
64. Kumari D, Usdin K. Molecular analysis of FMR1 alleles for fragile X syndrome diagnosis and patient stratification. *Expert Rev Mol Diagn* 2020;20:363-365. **[Crossref]**
65. Spector E, Behlmann A, Kronquist K, Rose NC, Lyon E, Reddi HV; ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Laboratory testing for fragile X, 2021 revision: a technical standard of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med* 2021;23:799-812. **[Crossref]**
66. Salcedo-Arellano MJ, Wolf-Ochoa MW, Hong T, et al. Parkinsonism Versus Concomitant Parkinson's Disease in Fragile X-Associated Tremor/Ataxia Syndrome. *Mov Disord Clin Pract* 2020;7:413-418. **[Crossref]**
67. Leehey MA, Berry-Kravis E, Goetz CG, et al. FMR1 CGG repeat length predicts motor dysfunction in premutation carriers. *Neurology* 2008;70:1397-1402. **[Crossref]**
68. Bacalman S, Farzin F, Bourgeois JA, et al. Psychiatric phenotype of the fragile X-associated tremor/ataxia syndrome (FXTAS) in males: newly described fronto-subcortical dementia. *J Clin Psychiatry* 2006;67:87-94. **[Crossref]**

69. Cordeiro L, Abucayan F, Hagerman R, Tassone F, Hessl D. Anxiety disorders in fragile X premutation carriers: Preliminary characterization of probands and non-probands. *Intractable Rare Dis Res* 2015;4:123-30. **[Crossref]**
70. Schneider A, Johnston C, Tassone F, et al. Broad autism spectrum and obsessive-compulsive symptoms in adults with the fragile X premutation. *Clin Neuropsychol* 2016;30:929-943. **[Crossref]**
71. Schneider A, Summers S, Tassone F, et al. Women with Fragile X-associated Tremor/Ataxia Syndrome. *Mov Disord Clin Pract.* 2020;7:910-919. **[Crossref]**
72. Laub HN, Dwivedi AK, Revilla FJ, Duker AP, Pecina-Jacob C, Espay AJ. Diagnostic performance of the "Huffing and Puffing" sign in psychogenic (functional) movement disorders. *Mov Disord Clin Pract.* 2015;2(1):29-32. **[Crossref]**
73. Thenganatt MA, Jankovic J. Psychogenic (Functional) Movement Disorders. Continuum (Minneap Minn) 201;25(4):1121-40. **[Crossref]**
74. Subramony SH, Lynch DL. A Milestone in the Treatment of Ataxias: Approval of Omaveloxolone for Friedreich Ataxia. *Cerebellum.* 2023 May 23. **[Crossref]**
75. Lee A. Omaveloxolone: *First Approval. Drugs* 2023;83(8):725-729. **[Crossref]**

IUC UNIVERSITY PRESS

BÖLÜM 5.5
PARKİNSON HASTALIĞININ TEDAVİSİ

Özgür ÖZTOP ÇAKMAK
Sibel ERTAN

DOI: 10.5152/5855

Parkinson Hastalığının Tedavisi

Treatment of Parkinson's Disease

BÖLÜM HAKKINDA

Dopaminin Parkinson hastalığı (PH) için semptomatik bir ilaç olarak kullanılmaya başlanması, James Parkinson'un 1817de hastalığı tanımlamasından yaklaşık 140 yıl sonra olmuştur. Hastalığın tedavisi antimuskarinik ilaçlar ve stereotaksik nörocerrahi ile başlamıştır. Arvid Carlsson'un 1957 ve 1958deki çalışması, dopamin eksikliğini PH ile ilişkilendirmiş ve yan etkilerine rağmen motor semptomların tedavisinde altın standart haline gelen L-dopa kullanımına yol açmıştır. Zamanla, motor olmayan semptomların sıklıkla motor semptomlardan önce ortaya çıktığı ve hastalık ilerledikçe şiddeti ve çeşitliliğinin arttığı anlaşılmıştır. Güncel tedaviler artık hem motor hem de non-motor semptomları ele almayı amaçlamaktadır.

Levodopa, dopamin agonistleri ve MAO-B inhibitörleri gibi mevcut dopaminerjik ilaçların nöroprotektif etkileri yoktur. Tedavinin temel amacı yaşam kalitesini korumaktır. Bu bölümde PH'nin motor ve motor olmayan semptomlarına yönelik tıbbi ve cihaz destekli tedaviler tartışılmaktadır.

Anahtar kelimeler: Parkinson hastalığı tedavisi, dopamine agonisti, levodopa, non-motor semptom tedavisi, motor semptom tedavisi

ABOUT the CHAPTER

The introduction of dopamine as a symptomatic drug for Parkinson's disease (PD) occurred approximately 140 years after James Parkinson described the disease in 1817. Early treatments included antimuscarinic drugs and stereotaxic neurosurgery. Arvid Carlsson's work in 1957 and 1958 linked dopamine deficiency to PD, leading to the use of L-dopa, which became the gold standard for treating motor symptoms despite its side effects. Over time, non-motor symptoms have been recognized, often appearing before motor symptoms and increasing in severity and variety as the disease progresses. Treatments now aim to address both motor and non-motor symptoms.

Current dopaminergic drugs, such as levodopa, dopamine agonists, and MAO-B inhibitors, lack neuroprotective effects. Treatment initiation should be considered to maintain the quality of life. This chapter discusses medical and device-assisted treatments for Parkinson's disease motor and non-motor symptoms.

Keywords: Parkinson's disease treatment, dopamine agonists, levodopa, treatments of non-motor symptoms, treatments of motor symptoms

Parkinson hastalığında ana semptomatik ilaç olan dopaminin tedavide kullanıma girişi, hastalığın James Parkinson tarafından 1817 yılında tanımlanmasından yaklaşık 140 yıl sonrasına denk düşmektedir 1. İlk 140 yıllık süreçte hastalığın tedavisinde antimuskarinik ilaçlar 2 ve 1950 ve 60'lı yıllarda Irving Cooper ile stereotaksik beyin cerrahisi yer almaktaydı.[3]

Arvid Carlsson 1957 yılında rezerpine bağli parkinsonizm geliştirilmiş tavşanlarda L-dopa ile semptomların düzelebildiğini göstermiş[4] ve 1958 yılında Parkinson Hastalığının (PH) beyindeki dopamin eksikliği ile ilişkili olduğunu öne sürmüştür [5]. Hornykiewicz 1960 yılında postmortem insan beyinlerinde dopamin ve norepinefrin seviyelerini ölçerek PH ve postensefalitik parkinsonizm vakalarında nigrostriatal dopamin eksikliğini göstermiştir.[6,7] Bu bulgu 1961 yılında PH hastalarına intravenöz dopamin uygulaması ile desteklenmiş, George Cotzias 1967 yılında PH hastalarına yüksek doz L-dopa tedavisi uygulamıştır [8]. Daha sonra L-dopa PH'nın motor belirtilerine yönelik tedavide altın standart ilaç konumunu almıştır. Gerek motor gerekse non-motor yan etkilerine rağmen halen

CC BY 4.0: Telif hakkı yazarlardadır. Bu kitabın içeriği Creative Commons Atıf 4.0 Uluslararası lisans altında lisanslanmıştır.

Özgür Öztop Çakmak
Sibel Ertan

Koç Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
E-posta: ooztop@ku.edu.tr
ozguroztop@yahoo.com
sertan@ku.edu.tr

Bu bölümü alıntıla / Cite this chapter as: Öztop Çakmak Ö, Ertan S. Parkinson Hastalığının Tedavisi. Siva A, Kızıltan M, Yeni SN, Karaali Savrun F, ed. *Nöroloji Ders Kitabı II: Sinir Sistemi Hastalıkları ve Tedavi* içinde. İstanbul: İÜC Üniversite Yayınevi; 2024: 284-295 . Cilt II.

en etkin ilaçtır ve etkin nöroprotektif tedaviler geliştirilene dek bu konumunu koruyacaktır.

Yıllar içerisinde hastalığın klasik motor semptomlarına ek olarak bir dizi non-motor semptomları tanımlanmıştır. Non-motor semptomlar hastalığın motor belirtilerinden yıllar öncesinde ortaya çıkabilmekte (prodromal dönem) ve gelişen hastalık süreci ile birlikte şiddet ve çeşitlilik açısından artış göstermektedir. Hastalığın tedavisi sadece motor değil, non-motor semptomların tedavisini de içerecek şekilde planlanmalıdır.

Parkinson Hastalığında dopaminerjik yolakların yanı sıra noradrenerjik, glutamaterjik, serotonerjik ve adenozin ilişkili yolakların da etkilenmesi oldukça zengin ve hastadan hastaya değişebilen kompleks motor ve non-motor klinik fenomenolojinin sebeplerine ışık tuttuğu gibi, dopamini replase eden klasik tedavilere alternatif tedavi yaklaşımlarının da gerekliliğini ortaya koymuştur.

Parkinson hastalığının çeşitli alt tiplerinin, patojenik gen ve mekanizmalarının ayrıca hastalığın ortaya çıkışında rol oynayan çevresel risk faktörlerinin belirlenmesi ile "idiopatik PH" tanımı artık tartışılır hale gelmiştir. Parkinson hastalığında rol oynayan ana patojenik mekanizmalar α-sinukleinin yanlış katlanması ve birikimi, mitokondriyal işlev bozuklukları, protein temizleme mekanizmalarında aksama (ubikuitin-proteazom ve otofaji-lizozom sistemleri), nöroenflamasyon ve oksidatif stres olarak özetlenebilir 9 ve söz konusu bu mekanizmalardan hangisinin veya hangilerinin hangi hastada geçerli olmasına bağlı olarak kişiye özgü geliştirilebilecek nöroprotektif tedaviler ve hastalığın prodrom dönemini hedef alabilecek tedaviler araştırma safhasında olup gelecekteki tedavi hedefimizi oluşturmaktadır.

Günümüzde semptomatik etkilerini bildiğimiz ana dopaminerjik ilaçların (Levodopa, dopamin agonistleri ve monoamin oksidaz inhibitörleri (MAO-B inhibitörleri)) nöroprotektif (altta yatan patogeneze yönelik direkt etki ile hücre ölümünü yavaşlatan veya durduran) etkileri olduğu gösterilememiştir. Bu nedenle PH tedavisine hastaların semptomatik açıdan ihtiyaç duydukları dönemde ve semptomatik rahatlamayı sağlayan dozlar ile başlamayı tercih ediyoruz. Bununla birlikte tedaviyi geciktirmek hastaların yaşam kalitesini oldukça olumsuz yönde etkileyebilmektedir ve prensibimiz motor semptomlara bağlı işlevsel kayıpları azaltmak ve yaşam kalitesini arttırmaya yönelik olmalıdır. Grosset ve arkadaşları tarafından yapılmış çok merkezli bir çalışmada bir buçuk yıllık takip süresince hiç ilaç başlanmamış hasta grubu bir buçuk yılın sonunda yaşam kalitesi açısından her bir alt açılımda anlamlı kötüleşme gösterirken, ilaç başlanmış olan hasta grubu dokuzuncu ay ve bir buçukuncu yılın sonunda tanı konduğu sıradaki yaşam kalitesi düzeylerini koruyabilmişlerdir [10]. Ayrıca tedaviye erken başlamanın iki yıllık bir takip süresi sonunda hastaların MDS – UPDRS skorları üzerine olumsuz bir etkisinin olmadığı da gösterilmiştir [11]. Parkinson hastalığında kullanılmakta olan medikal ve cerrahi tedavi seçenekleri tablo 1'de özetlenmiştir.

Bu bölümde Parkinson Hastalığının motor ve non-motor semptomlarının medikal ve cihaz destekli tedavisi ele alınacak, hastalığın ilk evresinden itibaren tedavide önemli rol oynayan fizyoterapi ve egzersiz başka bölümde gözden geçirilecektir.

A. Motor Semptomların Tedavisi

A1. Dopaminerjik tedaviler

Levodopa (L-dopa)

L- dopa tedavisi Parkinson hastalığının tüm evrelerinde mortalite riskini azaltmakta ve yaşam kalitesini anlamlı derecede yükseltmektedir. L-dopa tedavisi altında 15 yıl süre ile izlenen hastalarda sağ kalım 12 yıldan uzun bulunurken, L-dopa öncesi dönemde dopaminerjik tedavi almayan hastalara dayalı verilerde aynı izlem süresinde sağ kalım 9 yıl kadardır 12. L-dopa tedavisi altındaki hastaların sağ kalım sürelerindeki bu anlamlı uzama özellikle tedaviye başlandıktan sonraki ilk 4-6 yıllık dönemdeki belirgin klinik düzelme ile ilişkilendirilmiştir. Uzun dönemde MAO-B inhibitörleri ve dopamin agonistlerinin etkinliğini L-dopa ile kıyaslamayı hedefleyen açık etiketli PD MED çalışmasına göre, henüz yeni tanı almış ve başlangıç tedavi olarak L-dopa, MAO – B inhibitörü veya dopamin agonisti başlanmış toplam 1620 hastada ortalama 3 yıl süreli izlem sonunda, L-dopa alan hastaların PDQ-39 mobilite skorları daha iyi, genel ve hastalığa özgü yaşam kaliteleri daha olumlu yönde etkilenmiş bulunmuştur. Ayrıca ilaç yan etkilerine bağlı tedaviyi terk etme oranı %2 ile en düşük L-dopa kullanan hastalardadır (dopamin agonisti kullananlarda %28, MAO-B inhibitörü kullananlarda %23).[13]

L-dopa'nın etkinliğinin plaseboya ve diğer Parkinson ilaçlarına olan üstünlüğü kanıtlanmıştır. L-dopa birleştirilmiş Parkinson Hastalığı değerlendirme ölçek skorlarında (UPDRS) yaklaşık 8.8 puan (UPDRS'de minimum klinik anlamlı fark; ≥3.25) düzelme sağlayabilmektedir.[14–20]

Parkinson hastalarının büyük bir bölümü semptomları başladıktan sonraki 2 yıl içerisinde L-dopa tedavisine ihtiyaç duyarlar. PH'da en etkili semptomatik ilaç olan L-dopa, aromatik asit dekarboksilaz inhibitörleri karbidopa veya benserazid ile ve genellikle 1:4 oranlarında kombine edilerek kullanılır[21]. L-dopa'nın emilimi ve etkin konsantrasyona kısa sürede erişebilmesi açısından aç karnına alınması uygundur. Özellikle proteinli gıdalar L-dopa emilimini olumsuz yönde etkiler. Aç karnına alındığında bulantı tetikleniyor ise, tolerans gelişene dek domperidon ile birlikte verilebilir.

Sık görülen L-dopa yan etkileri bulantı, kusma, orthostatik hipotansiyon, sedasyon, konfüzyon, uyku bozuklukları, halüsinasyonlar ve diskinezilerdir. Muhtelif diskineziler tanımlanmış olmakla birlikte en sık görülenleri tepe doz diskinezileri (sıklıkla koreik) ve doz sonu distonileridir [22] . Ahlskog ve Muenter 1966-2000 yılları arasındaki İngilizce literatürü tarayarak elde ettikleri verilere dayalı 2478 hastaya ilişkin bir meta analiz çalışmasında, L- dopa tedavisi altındaki hastalarda motor dalgalanmalar ve diskinezilerin 4-6 yıllık hastalık süresi içinde yaklaşık %40 oranında ortaya çıktığını bildirmişlerdir.[23] Hastaların tanı aldıktan sonra başlangıç tedavi olarak ropinirol veya L-dopa tedavisine randomize edildikleri 10 yıllık bir takip çalışmasında, L-dopa tedavisi altındaki hastaların %90'nının 10. yılda diskinezi geliştirmiş olduğu ve her yıl L-dopa tedavisi altında kümülatif insidansın %10 artış gösterdiği bildirilmiştir.[24] Özellikle L- dopa tedavisinin 2000'li yıllardan öncesindeki kullanımına ait veriler diskinezi sıklığını yüksek bildirirken, CamPaIGN çalışmasının uzun dönem takip verilerine göre kümülatif diskinezi insidansı 5. yılda %14.5, 10. yılda %55.7'dir [25]. Bu çalışmadaki diskineziye ait düşük kümülatif insidans değerlerinin sebebi tam olarak bilinmemekle birlikte, son 20 yıl içerisinde Parkinson hastalığında oral medikal tedavi sürecinin daha iyi yö-

netilmesine bağlı olabilir. Cinsiyet, yaş ve hastalık süresi açısından İtalyan hastalar ile eşleştirilmiş, L-dopa tedavisinin geç başlandığı Gana'lı hastalarda motor dalgalanma ve diskineziler her iki popülasyonda da benzer hastalık süresinde ortaya çıkmıştır [26]. Gerek CamPaIGN çalışması, gerekse Cilia ve ark. yapmış oldukları bu çalışma motor komplikasyonların ortaya çıkışında, hastalığın erken döneminde L-dopa kullanımından çok, nigrostriatal patolojinin şiddetindeki artışın rol oynadığı hipotezini desteklemektedir. Motor fluktuasyon ve diskinezilerin ortaya çıkışında başka faktörler de rol oynamaktadır. L-dopa ile ilişkili motor dalgalanma ve diskineziler hastalık başlangıç yaşı genç olan hastalarda daha erken ortaya çıkmaktadır. Beş yıl içinde diskinezi geliştirme riski hastalık başlangıç yaşı 50'nin altında olanlarda %50, 60-69 yaş arası olanlarda %26, 70 yaş sonrası olanlarda ise %16'dır [27,28]. Diğer risk faktörleri arasında L-dopa dozunun >400mg/gün olması, kadın cinsiyet, düşük vücut ağırlığı ve belli genetik formlar yer almaktadır.[29]

Yıllar içerisinde artan dopaminerjik nöron kaybına bağlı beyinde dopamin depolama kapasitesinin azalması ile ortaya çıkan L-dopa etki süresindeki kısalmalarda, günlük toplam L-dopa dozu diskinezileri tetiklememek için sabit tutularak daha sık aralıklar ile verilir. Motor dalgalanmalarda, standart L-dopa tabletlerine ek olarak, uzun etkili L-dopa preparatları başta olmak üzere muhtelif L-dopa formulasyonlarının kullanımı mümkündür. L-dopa'nın yavaş salınımlı tabletleri, akut etkili inhalasyon formları ve intestinal infüzyon uygulamaları motor dalgalanmalarda etkilidir. L-dopa'nın etki süresi, metabolizmasını engelleyen MAO-B inhibitörleri (rasajilin, safinamid, selejilin, zonisamid) veya katekol-O-metiltransferaz (COMT) inhibitörleri (entakapon, opikapon) gibi ilaçların tedaviye eklenmesi ile uzatılabilir. Etki süresi daha uzun olan dopamin agonistleri de uygun hastalarda tedaviye eklenebilir (pramipeksol, ropinirol, rotigotin). Beklenmedik ani kötüleşmelerde cilt altı apomorfin enjeksiyonlarına başvurulabilir. Diskinezileri baskılamakta amantadine etkili olabilmektedir. Gerek diskinezilerin, gerekse motor dalgalanmaların şiddetli olduğu durumlarda subtalamik nukleus derin beyin stimulasyonu (STN-DBS), globus pallidus interna derin beyin stimulasyonu (GPi DBS), subkutan apomorfin infüzyonu ve L-dopanın jel formunda intestinal infüzyonu gibi invazif tedavi yöntemleri gündeme gelebilir.9,30 Cihaz destekli tedavilerin endikasyonları ve hasta seçim kriterleri A3'de ayrıntılı olarak ele alınmıştır.

L-dopa tedavisi altında karşılaşılabilecek bir diğer sorun da dopamin disregülasyon sendromudur.[31] Dopamin disregülasyon sendromu sadece L-dopa preparatları ile değil, L-dopa gibi güçlü ve kısa süreli etkisi olan apomorfin cilt altı enjeksiyonları ile de bildirilmiştir. Semptomatik etkisi güçlü, ancak yarılanma süreleri agonistlere göre kısa olan L-dopa preparatları ile sadece motor açıdan değil, aynı zamanda non-motor semptomlar açısından da iyilik hali sağlayan ve non-motor semptom yanıt eşiğinin düşük olduğu hastalar, tedavinin ilerleyen dönemlerinde sürekli L-dopa dozunu arttırma meyli içerisine girebilirler. Süreç içerisinde diskinezilerine rağmen sürekli ilaç alma ihtiyacı hissederler. Artan ilaç dozları ile birlikte dürtü kontrol bozukluğu ve halüsinasyonlar gibi bir dizi psikiyatrik semptom da geliştirebilirler. Bu durumda uzun etkili dopaminerjik ilaçlar ile dopamin kan konsantrasyonundaki dalgalanmalar kontrol altına alınmaya çalışılır ve DBS uygulamaları yardımcı olabilir.[32,33]

Dopamin Agonistleri

Dopamin agonistleri striatal dopamin reseptörlerini direkt uyarmak sureti ile etkilerini gösterirler ve etkilerinin ortaya çıkması için sağlam presinaptik nigral dopaminerjik nörona ihtiyaç göstermezler. İlk kez 1970'li yıllarda bir ergo preparatı olan bromokriptin 34 ile kullanımları gündeme gelmiş ve sonrasında pergolid ve kabergolin gibi diğer ergo grubu dopamin agonistleri de PH tedavisinde kullanılmıştır. Zaman içinde, ergo bileşenlerinin retroperiton, plevra ve kalp kapaklarında fibrozisi indüklediğine dair bildirimlerin artması ile ergo grubu agonistler yerlerini non-ergo grubu agonistlere bırakmıştır.[35,36]

Günümüzde sık kullanılan non-ergo dopamin agonistleri pramipeksol, piribedil, ropinirol, rotigotin ve apomorfindir (Tablo1).

Dopamin agonistlerinin motor semptomlar üzerine olan etkileri L-dopa ile kıyaslandığında daha zayıf olmakla birlikte, dopamin agonistleri motor komplikasyonların ortaya çıkışını öteleyebilirler. Hastalığın erken dönemlerinde monoterapötik ajan olarak 3-5 yıl süre ile semptom kontrolü sağlayabildikleri gibi, L-dopa ile semptom kontrolunun yeterince sağlanamadığı durumlarda veya motor dalgalanmalarda da L-dopa'ya ek olarak kullanılırlar [30,37] . Bazı agonistlerin uzun salınımlı formları mevcuttur ve günde tek doz kullanım kolaylığı sağlarlar. Dopamin agonistlerinin aç alınmaları gerekmez ve bir kısmının oral uygulama dışı formülasyonları mevcuttur (transdermal "patch", subkutan veya sublingual gibi..) (Tablo1). Suda çözünebilir ve lipofilik özellikte olan apomorfin intravenöz, subkutan, sublingual intranazal veya transdermal uygulamalar için uygundur [38]. Öngörülemeyen "on/off" epizodları (ilaç altında semptom kontrolünün sağlandığı iyilik hali/ ilaç altında semptom kontrolünün sağlanamadığı dönem) veya doz sonu kötüleşmelerine bağlı aşırı hareket kısıtlılığı durumlarında subkutan enjeksiyon şeklinde uygulanan apomorfin ile hastalar 15 dakika içerisinde düzelme gösterip, iyilik hallerini yaklaşık 1 saat kadar koruyabilirler. Sublingual apomorfin uygulaması ile de hastalar 30 dakika içinde anlamlı motor düzelme gösterebilmekte, ancak hastaların yaklaşık 1/3'ü orofarenjeal yan etkiler nedeniyle bu tedaviyi sürdürememektedirler[39]. Ayrıca sürekli cilt altı infüzyon şeklinde yapılan apomorfin uygulamaları ile gün içi şiddetli motor fluktuasyonlar yaşayan hastalarda yaklaşık 2.5 saat/gün "off" zamanında kısalma bildirilmiştir (plaseboda 0.6h/gün).[40]

Dopamin agonistlerinin başlıca yan etkileri ortostatik hipotansiyon, gün içi uyku hali, ani uyku atakları, bacak ödemi ve dürtü kontrol bozukluğudur.[41] Genellikle dopamin agonistlerinin kullanımı sırasında görülen dürtü kontrol bozuklukları yıllar içinde kümülatif artış gösteren bir sıklıkla ortaya çıkarlar ve patolojik kumar, kompulsif alış veriş, yemek yeme ve hiperseksüalite sık görülen davranışsal problemlerdir.[32] Dürtü kontrol bozukluğu semptomları gösteren hastalarda psikoz, obsessif kompulsif semptomlar veya depresyon gibi diğer psikiyatrik semptomlar da tabloya genellikle eşlik eder.[42] Dopamin agonistleri ile tedaviye başlamadan önce hasta ve hasta yakınları olası psikiyatrik yan etkiler açısından mutlak uyarılmalıdırlar. Dürtü kontrol bozukluğu ile karşılaşıldığında dopamin agonist tedaviyi kesmek denenmelidir ancak hastaların yaklaşık 1/5'inde agonist geri çekilme sendromu gelişebilir. Dopamin agonist geri çekilme sendromu geliştiren hastalarda tipik olarak L-dopa ile düzelmeyen ajitasyon, anksiyete, huzursuzluk ve ayrıca terleme, ortostaz gibi otonom semptomlar görülür.[43]

Tablo 1. Türkiyede mevcut Parkinson hastalığı motor semptomlarının tedavisinde kullanılan ilaçlar

Sınıf	İlaç	Günlük doz aralığı	Yan etkiler
Dopamin agonistleri	Pramipeksol Pramipeksol (uzatılmış salım;ER/XR)	0.125–4.5 mg 0.375–4.5 mg	Uyku hali, ani uyku atağı, bulantı, kusma, sersemlik, bacak ödemi
	Ropinirol Ropinirol (uzatılmış salım;XL)	0.25–12 mg 2–24 mg	Uykululuk, sersemlik, bulantı, kusma, abdominal huzursuzluk, bacak ödemi
	Apomorfin (muhtelif formlar)	10–30 mg (sublingual),3-6 mg (subkutan kurtarıcı), 3-8mg/saat,ortalama 12 saat (infüzyon)	Sersemlik, uykululuk, bulantı, terleme
Levodopa/Karbidopa	Standard levodopa formulasyonu	300–1000 mg	Diskinezi, bulantı, göğüs ağrısı, kardiyak düzensizlikler, kusma, kuru ağız
	Levodopa (ER)	855–2205 mg	Diskinezi, sersemlik, bulantı, kusma, uykusuzluk, baş ağrısı, terleme, salivasyon
	Levodopa jel intestinal infüzyon	600–1800 mg	Sersemlik, bulantı, kusma, uyku bozuklukları, baş ağrısı
COMT inhibitörleri	Entakapon	600–1600 mg	Diskinezi, sersemlik, bulantı ,kusma, diyare, halusinasyon, uykululuk, kuru ağız, karın ağrısı, idrarın turuncu renk alması
MAO-B inhibitörleri	Rasagilin	1 mg	Sersemlik, uykululuk, göğüs ağrısı, bulantı
Diğer	Amantadin	100–300 mg	Sersemlik, halusinasyon, bulantı, konfüzyon, miyoklonus, livedo retikülaris, bacak ödemi
	Triheksifenidil	2–8 mg	

Monoamin oksidaz B (MAO-B) inhibitörleri

Riederer ve Youdim'in orijinal hipotezleri ile 1970'li yıllarda başlamış klinik çalışmalar neticesinde, 1980'li yıllardan itibaren MAO-B inhibitörleri PH tedavisine girmiştir [44,45] . Geri dönüşümsüz MAO-B inhibitörleri selejilin ve rasajilin dopamin katabolizmasını engellemek suretiyle sinaptik seviyede dopamin düzeyini arttırırlar. Semptomatik etkileri zayıf olmakla birlikte PH'nın erken dönemlerinde yaklaşık bir yıl kadar monoterapide etkili olabilmektedirler. Hastalığın ileri evrelerinde, motor fluktuasyonların varlığında da L-dopa tedavisine ek olarak kullanılabilirler ve günlük "off" süresini yaklaşık 1-1.5 saat kadar kısaltabilirler.[9,30,46] Bir diğer MAO-B inhibitörü safinamid, diskinezilerde anlamlı artışa neden olmaksızın "on" dönemini arttıran bir ilaç olarak orta, ileri evre Parkinson hastalarında L-dopa'ya ek kullanım onayı ile 2015 yılından beri Avrupa ülkelerinde mevcuttur.[47–49] Safinamidin geri dönüşümlü MAO-B inhibitörü özelliğinin yanı sıra, nöronal dopamin geri alımını azaltan ve ayrıca voltaj bağımlı aktif sodyum kanallarını bloke etmek ve hücre içi kalsiyum girişini, dolayısıyla glutamat serbestleşmesini azaltmak gibi özellikleri de vardır.

MAO-B inhibitörlerinin titre edilmeleri gerekmez ve iyi tolere edilirler. Nadir yan etkileri arasında uykusuzluk (selejilin), bulantı ve ortostatik hipotansiyon yer alır. Bazı serotonin geri alım inhibitörleri ve meperidin ile kombine edildiklerinde nadir de olsa serotonin sendromuna neden olabilecekleri için MAO-B inhibitörlerinin kullanımlarında bu açıdan dikkatli olunmalıdır. MAO-B inhibitörleri başlanmadan en az iki hafta kadar öncesinde SSRI tedavisi kesilmeli, bu süre fluoksetin kullanımında beş haftaya dek uzatılmalıdır. Şiddetli, kontrol altına alınamayan hipertansiyon, kardiyak aritmi, şiddetli angina pektoris, eksojen psikoz, yaygın beyin hasarı ve ileri demans durumlarında MAO-B inhibitörleri kullanılmamalıdır.[45,46,50]

Katekol-O-metil transferaz (COMT) inhibitörleri

COMT inhibitörleri (entakapon, tolkapon ve opikapon) periferik L-dopa yıkımını engellemek sureti ile santral L-dopa ve dopamin seviyelerini arttırırlar. Tolkapon ayrıca merkezi L-dopa ve dopamin yıkımını da bloke eder ancak hepatotoksisite potansiyeli kullanımını kısıtlamıştır. L-dopa, karbidopa ve entakapon şeklindeki 3'lü kombinasyon preparatları kullanımdadır. Opikapon günde tek doz (50 mg) uygulama kolaylığına sahiptir [51,52]. COMT inhibitörleri L-dopa etki süresini arttırmak sureti ile L-dopa kullanımı ile ilişkili motor dalgalanmaları olan hastalarda etkilidirler. Günlük "off" süresini yaklaşık bir buçuk saat kadar azaltabilmektedir. Genellikle iyi tolere edilirler, ancak L-dopa ile ilişkili diskinezileri arttırabilirler. Ayrıca bulantı, postural hipotansiyon, diyare ve idrarın turuncu renge boyanması gibi yan etkileri de vardır. L-dopa ile ilişkili motor komplikasyonları engelledikleri veya geciktirdiklerine dair bir kanıt yoktur.[9,30,53]

A2. Non-dopaminerjik tedaviler

Antikolinerjikler

Striatal kolinerjik internöronlar dopaminerjik nöronların aktivitesini modüle ederek dinamik bir denge oluştururlar [54]. Triheksifenidil ve benztropin gibi antikolinerjikler striatal internöronların

postsinaptik muskarinik reseptörlerini bloke ederek, PH'ndaki dopaminerjik kayba bağlı bozulmuş dengeyi kısmen restore ederler. Özellikle tremoru azaltmak için kullanılırlar ve bradikinezi üzerine etkileri yoktur. Asetilkolinin antagonize edilmesi, beraberinde bir dizi potansiyel yan etkinin de ortaya çıkma riskini barındırır. Kognitif etkilenme, mental konfüzyon, halüsinasyonlar, görme bulanıklığı, ağız kuruluğu, konstipasyon ve idrar retansiyonu sık görülen yan etkilerdir. Bu yan etkiler, başta ileri yaş PH hastalarında olmak üzere, antikolinerjik ilaçların kronik kullanımını kısıtlayıcıdır.[9,30]

Antiglutamaterjikler

Eksitatör sinapsların büyük bir kısmının nörotransmisyonunu sağlayan glutamat beynin normal fizyolojik işlevi için hayatidir. Amantadin, orijinalinde bir anti-influenza ilacı olarak geliştirilmiş olup, günümüzde özellikle L-dopa ile ilişkili diskinezilerin tedavisinde ana ilaç olarak kullanılmaktadır. Antiglutamaterjik etkisinin (glutamat/NMDA reseptör antagonizması ile) yanı sıra, dopamin biyosentezini arttırıcı, endojen dopamin depolarından dopamin serbestleştirici, sinaptik aralıktan dopamin geri alımını bloke edici ve antikolinerjik etkileri de mevcuttur. Yatmadan önce alınan yavaş salınımlı formlarının (Amantadin ER) hem diskinezilere, hem de motor dalgalanmalara iyi geldiği bildirilmiştir [55]. Yüz yirmi altı hasta içeren, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada Amantadin ER'nin günlük "off" dönemini anlamlı düzeyde azalttığı ve "on" dönemini diskinezilere neden olmaksızın arttırdığı bildirilmiştir.[56]

Amantadin ER'nin yavaş salınımlı formları 68.5 ve 137 mg kapsüller şeklinde mevcuttur. Amantadinin Osmolex ER formu amantadini gün boyu serbestleştirir ve yarı ömrü 16 saat kadardır. Sabah alındığında maksimum plazma seviyesine gün içinde ulaşır ve gece seviyesi düşer [9] .

Sık bildirilen yan etkiler görsel halüsinasyonlar, periferik ödem, sersemlik hissi ve uykusuzluktur. Böbrek yetersizliği olan hastalarda amantadin kontrendikedir.[9,30]

Adenozin A2 reseptör antagonistleri

Dopaminerjik etkiyi antagonize eden adenozin reseptörlerinin A2 alt grubu özellikle bazal gangliyonlarda indirekt yolak üzerinde yoğun olarak bulunmaktadır. Adenozin A2 reseptör antagonistlerinden istradefilin hareketin serbestleşmesini sağlayarak Parkinson hastalığındaki motor belirtiler üzerine etkilidir [57]. Motor dalgalanmalar yaşayan hastalarda L-dopa tedavisine ek olarak kullanılmak üzere 2019 yılında FDA onayı almıştır [58]. Yan etkileri arasında diskinezilerde artış, sersemlik hissi, konstipasyon, bulantı, halüsinasyonlar ve uykusuzluk yer almaktadır.[9]

A3. Cihaz Destekli Tedaviler

İleri evre Parkinson hastalığı terimi genel olarak standart tedavilerle doz sonu kötüleşmesi, diskineziler gibi motor ya da non-motor komplikasyonları kontrol altına almanın zorlaştığı evre olarak tanımlanmaktadır. Bu evrede, ilaç tedavisine ek olarak cihaz destekli tedavilerin kullanımı da gündeme gelebilmektedir. Ancak ileri evre PH tanımı için kabul edilmiş net kriterler olmamakla birlikte 103 uzman ile yapılan bir araştırma sonucu tanımlanmış kriterler, günde beş ya da daha fazla oral levodopa dozu almak, optimum oral/transdermal L-dopa ya da dopamin agonistleri gibi diğer tedavilere rağmen günde bir-iki saat sıkıntı yaratacak ölçüde motor ve non-motor semptomlarda kötülük hali olarak ifade edilebilen "off" zamanı yaşamak şeklinde belirlenmiştir.[59]

Ardından Avrupa ülkelerinden 17 hareket bozuklukları uzmanı ile oluşturulmuş Delphi konsensusunda ileri evre Parkinson hastalığını klinik olarak belirleyecek önemli motor, non-motor semptomlar ve işlevsellik üzerine etkilerini ele alan klinik belirteçler hastalık özellikleri tanımlanmış [59–61].Söz konusu kriterler uygulanarak çeşitli çalışmalar yapılmıştır.[62]

Derin Beyin Stimulasyonu (DBS), beyine yerleştirilen elektrodlarla hareketin düzenlenmesinden sorumlu beyin devrelerinin geri dönüşümlü modülasyonudur. Burada sıklıkla hedeflenen çekirdekler subtalamik nukleus (STN) ve globus pallidus internadır (GPi).

Radyofrekans termoregulasyon, termokoagulasyon oluşturarak hedefte lezyon oluşturma yöntemidir. Buradaki hedefler talamusun ventral intermedial nukleusu (Vim), GPi ve STN çekirdekleridir.

Radyocerrahi, steriotaktik radyasyon oluşturarak burr-hole gibi girişim gerektirmeden kafatası üzerinden hedefte lezyon oluşturma yöntemidir.

MRgFUS da benzer şekilde intakt kafatası üzerinde odaklanmış yüksek enerjili ses dalgaları ile lezyon oluşturmaya dayanır. Bu yöntemde Vim ve STN çekirdekleri hedef olarak seçilmektedir.

Apomorfin pompa tedavisi apomorfinin subkutan olarak sürekli infüzyon uygulamasıdır.

Levopa/Karbidopa İntestinal Jel (LKİJ), duodemuna L-dopa infüzyonu için kalıcı perkutanöz jejonostomi gerektirir.

İnvaziv yöntemler genellikle oral medikal tedavilerle etkin yanıt alınamayan diskinezi ve dalgalanmaların ortaya çıktığı ileri evre Parkinson hastalarında gündeme gelmekle birlikte, erken motor komplikasyon gösteren hastalarda da bir tedavi seçeneği olabilmektedir.[63]

Derin Beyin Stimulasyonu

İleri evre Parkinson hastalarında yapılan DBS ve en iyi medikal tedavinin karşılaştırıldığı randomize kontrollü çalışmalarda STN-DBS'in hayat kalitesini arttırdığı, günlük yaşam aktivitelerinde iyileşme, istemsiz hareketlerde ve fluktuasyonlarda belirgin düzelme, motor hareketlerde iyilik hali olarak ifade edilebilen "on" süresinde artış, "off" sürelerinde azalma sağladığı gösterilmiştir. Hoehn and Yahr evrelemesinde hafif bir iyileşme gözlendiği rapor edilmiş, aynı çalışmalarda kognisyon ve depresyon açısından iyileşme veya kötüleşme yönünde bir değişiklik olmadığı bildirilmiştir. Bu çalışmalarda dikkat çekilen bir başka konu, ciddi yan etkilerin DBS grubunda daha sık olduğudur. Cerrahi ilişkili yan etkilerin reversible olduğu görülmüştür. Ek olarak DBS grubunda intihar düşüncesinin genel popülasyona göre daha yüksek görülse de en iyi medikal tedavi alan grup ile karşılaştırıldığında intihar oranları arasında fark olmadığından bu durum tedavi şekline bağlı bir yan etki olarak değerlendirilmemiştir.[64–68]

European Academy of Neurology Movement Disorders Society-European Section (Avrupa Nöroloji Akademisi Hareket Bozuk-

luğu Topluluğu-Avrupa Bölümü) tarafından oluşturulan Parkinson hastalığı tedavi klavuzunda bu tedavi için öncelikle hasta seçiminin en önemli kriter olduğu belirtilmiştir [69].

Postoperatif yanıtı ön görmede belirleyici olan, işlem öncesi L-dopa testinde alınan yanıtdır. Çalışmalarda genellikle en az %33 düzelme görülmesi dahil edilme kriterleri arasına alınmıştır.[70] Tedaviye dirençli tremor olguları bu kriterin dışında tutulmaktadır.

Postoperatif yanıtın belirleyicilerinden bir diğeri hastanın yaşı ve genel sağlık durumu olarak düşünülmektedir. Ancak yaş sınırı olarak 70 yaş belirlenmesi konusunda çelişkili durum mevcuttur.[71] Genel sağlık durumu ve biyolojik yaşın numerik yaştan daha önemli olduğu vurgusu yapılmaktadır.[69]

Parkinson hastalığının motor semptomları dışında non-motor semptomlarına DBS'in etkisini değerlendiren çalışmalarda duygu durum dalgalanmaları, halüsinasyon ve psikozda azalma, üriner inkontinans ve uykuda düzelme olduğunu gösterilmiştir.[72–75]

STN-DBS ve medikal tedavi alan hastaların karşılaştırıldığı 36 aylık takip çalışmasında non- motor semptom ölçeğinin özellikle uyku, yorgunluk ve üriner semptomlar ile ilişkili skorlarında belirgin fark olduğu gösterilmiştir.[74]

STN-DBS uzun dönem sonuçlarını karşılaştıran randomize kontrollü çalışmalar olmasa da ileri evre PD hastalarının uzun dönem sonuçlarını bildiren çalışmalarda 15 yıl sonra bile motor komplikasyonlarda belirgin iyilik halinin ve işlem öncesine göre azaltılmış dopaminerjik ilaç dozlarının halen korunduğu gösterilmiştir.[76]

Nörodejeneratif bir süreç olan Parkinson hastalığının doğal olarak ilerlemesine rağmen hayat kalitesindeki düzelmenin cerrahi sonrası ancak beş yıl korunabildiği bildirilmiştir.[76,77]

Güncel klavuzlarda STN-DBS'ın ilaç tedavisi ile kontrol altına alınamayan motor komplikasyonları gelişmiş ileri evre Parkinson hastaları ya da oral medikal tedaviye dirençli tremoru olan Parkinson hastalarında düşünülmesi önerilmektedir.[69]

Erken levodopa ilişkili dalgalanmalar gösteren erken evre Parkinson hastalarında, DBS ve en iyi medikal tedavi alan gruplar karşılaştırıldığında ileri evre Parkinson hastalarına benzer şekilde hayat kalitesinde ve günlük yaşam aktivitelerinde iyileşme, "on" süresinde artış, "off" süresinde azalma gözlenmiştir. Bu grupta uzun dönemde impulsif-kompulsif davranışlarda ve yürüyüşte iyileşme, günlük ilaç dozunda azalma olduğu bildirilmiştir. Ayrıca yapılan ikincil analizlerde preoperatif hayat kalitesi ölçeklerinde daha belirgin kötülük hali gösteren olguların postoperatif dönemde daha çok fayda gördüğü bildirilmiştir. İstenmeyen etki profili karşılaştırıldığında DBS grubunda medikal tedavi grubuna göre biraz daha artmış oranda yürüme bozukluğu olduğu gösterilmiştir [78,79]. Bu çalışmalara dahil edilen hastalar cerrahi sırasında 61 yaşından küçük olup preoperatif L-dopa testine yanıtları %50'nin üzerinde saptanmış, hiçbirinde kognitif bozukluk ya da kontrolsüz psikiyatrik herhangi bir hastalık tanımlanmamıştır.

Güncel klavuzlarda kriterlere uyan erken levodopa ilişkili dalgalanmalar gösteren erken evre Parkinson hastalarına STN-DBS düşünülebileceğini önerilmektedir [69].

Levopa/Karbidopa İntestinal Jel

Levodopa/karbidopa intestinal jel (LKİJ) uygulaması jejenuma levodopa/karbidopanın sürekli infüzyon ile verilmesidir. LKİJ tedavisi, levodopa kararlı plazma konsantrasyonunu sağlayarak motor dalgalanmaları azaltır.

Endoskopik işlemle perkutan yoldan jejenuma bağlantı kurularak infüzyon şeklinde verilen levodopa/karbidopa daha hızlı absorbe olur. Levodopa/karbidopanın gastrointestinal sistem kaynaklı emilim problemleri bu yolla aşılmış olur. PEG-J tüpü yerleştirilmesi, işlemin uygulandığı merkezin deneyimine bağlı olarak lokal anestezi ya da hafif sedasyon altında gastroenterolog, gastrointestinal cerrah ya da girişimsel radyolog tarafından yapılabilmektedir. İnfüzyon pompası içine yerleştirilmiş levodopa jel içeren kaset PEG -J tüpüne bağlanır. Bu pompa hastanın günlük yaşamında sürekli taşıyabileceği halde çanta içine yerleştirilir. İnfüzyon çoğu olguda 16 saat olarak planlansa da kimi olgularda 24 saat boyunca sürdürülebilir. İnfüzyon şeklinde verilen toplam doz hastanın işlem öncesi kullandığı günlük antiparkinson ilaç dozları göz önüne alınarak levodopa eşdeğer dozu olarak hesaplanarak belirlenir, sabah bolus dozu, idame doz ve gereğinde ekstra doz şeklinde verilir. Doz ayarlama işlemi hasta yatırılarak ya da ayaktan yapılabilir.

LKIJ tedavisi ile günlük "off" ve diskinezi periodlarında belirgin azalma ile birlikte UPDRS günlük yaşam aktiviteleri ve motor skorlarda anlamlı iyileşmenin olduğu gösterilmiştir.[80]

LKIJ tedavisinin motor semptomlar üzerine olduğu gibi non-motor semptomlar üzerine de olumlu etkisi gösterilmiştir. Uyku uyanıklık, dikkat, bellek, gastrointestinal sistem ve genitoüriner sistem değerlendirmelerinde olumlu etki görüldüğü bildirilmiştir. Erken dönemde gözlenen bu düzelme üriner semptomlar dışında tedavinin 60. haftasına dek uzayabilmektedir. Bilişsel işlevlerdeki iyilik hali hastaların dörtte birinden fazlasında yıllar içinde bozulmuş, bu durum hastalık progresyonu ile ilişkilendirilmiştir.[81]

LKIJ tedavisine uygun hasta seçiminde göz önünde bulundurulan kriterler, semptomların levodopaya yanıtlı olması ve optimum oral tedaviye rağmen hastanın yaşam kalitesini anlamlı derecede etkileyen iki saatin üzerinde günlük "off" süresi ve/veya bir saatin üzerinde diskinezi yaşıyor olmasıdır. Ayrıca hastanın uygun bakım veren desteğine sahip olması uygun hasta seçiminde önemli bir belirleyicidir.

LKIJ tedavisinin kontrendikasyonları şiddetli demans, aktif psikoz, levodopa/karbidopaya aşırı duyarlılık, dar açılı glokom, ileri derecede karaciğer ya da böbrek hastalığı, geçirilmiş gastrointestinal cerrahiye bağlı anatomik uygunsuzluk, ileri derecede kalp yetmezliği ve ritim bozukluğu olmasıdır.[82]

LKİJ uygulamasında işleme ya da cihaza bağlı PEG-J tüpünün tıkanması, dislokasyonu ya da katlanması, karın ağrısı, stoma enfeksiyonları ve nadir olarak peritonit, pnömoperitonit ve granuloma oluşumu gibi komplikasyonları görülebilir.[80]

Ayrıca ilaca bağlı olarak ortaya çıkabilecek yan etkiler halüsinasyon, konfüzyon, psikotik bozukluklar, uyku bozuklukları, diskinezi, kilo kaybı ve nadir olarak polinöropatidir. Polinöropati açısından işlem öncesi ve sonrasında yıllık EMG takibi önemlidir, gereğinde B12 vitamin desteği sağlanmalıdır. Komplikasyon yönetiminde multidisipliner yaklaşım önemlidir.

Subkutan Apomorfin İnfüzyonu

Apomorfin, nonergot D1 ve D2 dopamin reseptörlerininin nonselektif agonistidir. Parenteral uygulanabilmesi hızlı etki sağlanmasına imkan verir. İleri evre PH'da oral ilaçların kullanılamadığı ya da hızlı etki gerektiği durumlarda subkutan yoldan, intermittan enjeksiyon ya da devamlı infüzyon şeklinde uygulanabilir.[83]

Sürekli ve hızlı dopaminerjik stimulasyon ileri evre hastalarda oral tedavilere bağlı ortaya çıkan motor dalgalanmaların yönetiminde kullanılabilir. Bu uygulama ile motor "off" sürelerinde ve diskinezilerde azalmanın yanı sıra terleme, yorgunluk, uykusuzluk, huzursuzluk, üriner ve gastrointestinal disfonkisyonlar ve apati gibi non-motor semptomlarda da düzelme gösterilmiştir.[40,84,85]

Apomorfin, infüzyon pompası aracılığı ile karın ya da uyluk bölgesine subkutan yoldan uygulanmaktadır. Merkezlerin deneyimine göre tedavi başlangıcı, ilaç doz ayarlaması yatarak ya da ayaktan yapılabilmektedir. İnfüzyon tedavisine başlamadan önce 1-3 gün süre ile hastaya periferik D2 dopamin antagonisiti domperidon verilmek sureti ile bulantı, kusma, ortastatik hipotasiyon gibi olası yan etkilerin azaltılması hedeflenir. Tedaviye düşük doz ile (1mg/s) başlanır, hastanın tolere edebildiği ve herhangi bir yan etkinin görülmediği, motor dalgalanmaların ise en iyi şekilde kontrol altına alındığı doza dek yavaşça arttırılarak sürdürülür (0,5-1mg/s/gün). Günlük 14-16 saat sürecek idame doz, olası kurtarma dozu ve sabah başlangıç dozu olmak üzere toplam günlük ilaç dozu hesaplanarak tedavi planı yapılır.

En sık rastlanılan yan etki enjeksiyon yerinde oluşan subkutan nodüller olup tedavi kesilmesini gerektirmemektedir. Yine uygulama yerinde kaşıntı, ağrı, döküntü, enfeksiyon gibi cilt reaksiyonları görülebilmektedir. Bazı olgularda cilt reaksiyonları apse, nekrotik ülserler, pannikülit gibi daha ciddi boyutlarda olabilmektedir.[86,87]

İlaca bağlı ortaya çıkabilecek bulantı, kusma gibi yan etkiler periferik dopamin antagonisti kullanımıyla, ortostatik hipotansiyon ise sıvı alımının arttırılması, yatak başının yüksekte tutulması gibi önerilerin hastaya anlatılması ve seçilmiş olgularda midodrine ve mineralokortikoid gibi ajanların tedaviye eklenmesi ile kontrol altına alınabilir.[86,88]

Ayrıca görsel halüsinasyonlar, psikotik tablolar, dürtü kontrol bozuklukları gibi nöropsikiyatrik yan etkiler de görülebilir. Dikkat edilmesi gereken özellikli yan etkiler ise hemolitik anemi ve QT uzaması gibi aritmilerdir. Tedavi öncesi hemolitik anemi gelişme riski açısından hematoloji ile görüşülmeli tedavi sırasında da hastalar bu açıdan aralıklı olarak izlenmelidir. Benzer şekilde ritim bozuklukları riski için kardiyoloji bölümünden destek alınması uygun olur.

B. Non-motor Semptomların Tedavisi

Non-motor semptomlar motor semptomlar kadar, hatta bazı durumlarda motor semptomlardan da fazla olmak üzere hastaların yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyebilirler. Hastalık ilerledikçe semptom çeşitliliği ve şiddeti artar. Başlıca non-motor semptomlar uyku bozuklukları, depresyon, kognitif etkilenme, psikoz, apati, otonom fonksiyon bozuklukları (hipersalivasyon, konstipasyon, idrar inkontinası, ortostatik hipotansiyon, üriner retansiyon/inkontinans, terleme, erektil disfonksiyon, gastrointestinal fonksiyon bozukluğu), koku duyu kaybı, ağrı ve yorgunluk olarak sıralanabilir.[89]

REM uyku davranış bozukluğu, koku duyu kaybı, kabızlık, gibi bazı non-motor semptomlar hastalığın motor semptomlarına öncülük edebilir ve prodromal Parkinson hastalığı tanısı için değerlidirler [90]. Ayrıca hastalık erken dönemindeki bazı non-motor semptomların hastalık prognozunu belirlemede yol gösterici olabileceği de ileri sürülmektedir [91,92].

B1. Duygu Durum

Depresyon

Parkinson hastalığı başlangıcında en sık rastlanılan nöropsikiyatrik belirtiler depresyon ve anksiyetedir ve birliktelikleri sık görülür. Depresyon prevalansı hastalık süresi ve yaşla birlikte artmaktadır. Depresyon sıklığı %30-40 civarında bildirilmekle birlikte majör depresyon daha az sıklıkta görülmektedir. Ayrıca hastaların yaklaşık 1/3'ünde non-motor dalgalanmaların bir parçası olarak da rastlanmaktadır. Depresyon riskini arttıran özellikler hastalığın genç yaşta başlaması, semptomlarının şiddetli olması, kadın cinsiyet, kognitif etkilenme, uyku bozuklukları, motor komplikasyonlar ve PH ile ilişkili ağrı varlığı şeklinde sıralanabilir. Depresyon varlığı dopaminerjik tedaviler sırasında görülebilen dopamin disregülasyonu ve dürtü kontrol bozukluğu geliştirme riskini de arttırmaktadır.[93]

Dopamin agonistlerinden pramipeksolün Parkinson depresyonundaki etkinliği kanıtlanmıştır[89,94]. Parkinson depresyonunda nortiptilin ve desipramine ile yapılmış çalışmalar trisiklik antidepresanların (TCA) seçilmiş vakalarda yararlı olabileceğini göstermiştir.[95] TCA kullanımında ağız kuruluğu, konstipasyon, üriner retansiyon ve hiperhidroz gibi yan etkiler görülebilir. Glokom, kardiyovasküler hastalıklar ya da kognitif tutulumu olan hastalarda da kullanımları sakıncalıdır. Doz aşımında mortaliteye neden olabilecekleri dikkate alınmalıdır.

Parkinson depresyonu tedavisinde selektif serotonin geri alım inhibitörlerinin (SSRI) etkinliği genel olarak bilinmekle birlikte, kanıta dayalı etkinlik venlafaksin ile gösterilmiştir.[96]

MAO-B inhibitörleri ile kullanıldığında serotonin sendromuna yol açma riski taşıyabileceği akılda tutulmalıdır. Yine ileri yaşta SSRI kullanımı ilişkili hiponatremi gözden kaçırılmamalıdır. Tüm SSRI lar içinde sitolopram yüksek dozlarda kullanıldığında QT uzaması riskinin en fazla görüldüğü ajandır. Özellikle 60 yaş üzerindeki hastalarda ve 20 mg/günden daha yüksek kullanılması gereken durumlarda EKG monitorizasyonu yapılmalıdır.[89]

B2. Uyku

Hastaların tamamına yakınında hastalık süresince bir veya daha fazla uyku sorunu gözlenir. Uyku sorunları PH'nın motor ve non-motor semptomlarına bağlı uyku fragmantasyonu şeklinde olabileceği gibi beyin sapı ve diensefalik yapıların nörodejeneratif sürecine bağlı da ortaya çıkabilir. Ek olarak hastanın kulladığı ilaçlar ya da komorbiditeleri de uyku sorunlarına yol açabilir.

PH'da sıklıkla rastlanılan uyku sorunları REM uyku davranış bozuklukları (RBD), artmış gün içi uyku hali, ani uyku atakları, uykusuzluk, sirkadiyen ritim bozukluğu, obstruktif uyku apne sendromu ve huzursuz bacaklar sendromu şeklinde sıralanabilir.[97]

REM uyku davranış bozukluğu, uykunun REM döneminde tüm kaslarda atoni olması gerekirken tonusun korunmasına bağlı ortaya çıkan, konuşma, gülme, haykırma, yakalama, boşluğa yumruk atma, tekmeleme, ayağa kalkma veya yataktan sıçrama gibi hareketlerle rüyanın yaşanması ile karakterize uyku bozukluğudur. RBD prevelansı yaklaşık % 40lar civarında olup hastalık süresi, erkek cinsiyet, ileri yaş sıklık riskini artırmaktadır[97–99]. RBD tanısı almış hastaların % 90'ından fazlasının yaklaşık 14 yıl içinde Lewy cisimcikli demans ve PH olmak üzere nörodejeneratif hastalık tanısı aldığı gösterilmiştir.100 Prodromal PH'nın en güçlü prediktif değere sahip klinik belirteci RBD'dir.[101–103]

Tedavide öncelikle uyku ortamı güvenli hale getirilmelidir. Farmakolojik ajanlar arasında başta melatonin (3-12 mg/gün), klonazepam (0.5 – 2 mg/gün) yer almaktadır ve gerekli durumlarda kombine olarak kullanılmaktadırlar. Klonazepam kullanımında solunum depresyonu ve yaşlılarda düşme risk açısından dikkatli olunmalıdır. Diğer tedavi seçenekleri arasında zopiklon (3.75 – 7.5 mg/gün) ve ramelteon (8 mg/gün) yer almaktadır.[104,105]

PH'da gün içi artmış uykuluk hali yönetiminde dopaminerjik tedavinin düzenlenmesi ile birlikte uyku hijyeninin sağlanması, fizik egzersizlerin arttırılması, günde iki kez birer saatlik parlak ışık uygulaması, kafein kullanımı 2x200 mg/gün önerilebilir. Farmakolojik ajan olarak modafilin (100-400 mg/gün) kullanılmaktadır. Modafiline bağlı gelişebilecek irritabilite, hipertansiyon ve taşikardi riskine dikkat edilmelidir.

PH'da uykusuzluğa neden olabilecek hastalığın motor ve non-motor semptomları başta olmak üzere muhtelif etyolojilere yönelik spesifik düzenlemeler yapıldıktan sonra melatonin ya da hipnotik ajanlar kullanılabilir.[89,106]

B3. Dizotonomi

Parkinson hastalığında otonom sinir sisteminin tutulumu sıklıkla görülmektedir. Kan basıncı düzensizlikleri, gastrik motilite bozuklukları, aşırı terleme ve konstipasyon gibi semptom ve bulgular hastanın hayat kalitesini belirgin şekilde etkileyebilir. Tedavi seçenekleri semptomların kontrol altına alınmasına yöneliktir. Ortostatik hipotansiyonda fludrokortizon ve midodrine, cinsel işlev bozukluğunda sildenafil kullanılabilir. Sıklıkla karşılaşılan konstipasyona yönelik ise macrogol, lubiproston, probiyotikler ve prebiyotik lifler önerilmektedir. Artmış salya akışında glikopirolat ve botilunum toksin uygulaması kullanılmaktadır.[89]

B4. Psikotik semptomlar

PH'da minor psikoz %25- 40 oranında, vizüel halüsünasyonlar %15-30, işitsel, taktil ya da olfaktör gibi halüsinasyonlar %35, delüzyon ise % 4 oranında görülebilmektedir. Ayrıca non vizüel halüsinasyonlar da görülmektedir.107 Özellikle ileri evrede, yaşlı ve demansı olanlarda kümülatif prevelans % 60'a ulaşabilmektedir.[108]

PH'da psikoz, intrinsik ya da iyatrojenik olarak gelişebilir. Gelişiminde asıl 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 [109].

Hastaların çoğu, eğer PH belirtileri iyi bir şekilde kontrol altında ise, hafif diskinezileri ve halüsinasyonları tolere ederler. Pasaj halüsinasyonu olarak tanımlanan anlık geçici gölge ya da karartılar hafif olgularda sık bildirilir. Genellikle görsel halüsinasyonlar iyi huyludur ve insanlar, tüylü hayvanlar ve karmaşık sahnelerden oluşur. PH hastalarındaki delüzyonlar genellikle paranoid tarzdadır ve şizofrenide yaygın olan grandiyöz delüzyonlardan ziyade eş sadakatsizliği, terkedilme hissi gibi stereotipik temalardan oluşur.

İçgörü kaybı ile ortaya çıkan delüzyonlar ve halüsinasyonlar nadirdir ve demans şiddetinin artmasıyla birlikte ortaya çıkmaları daha muhtemeldir.[107]

Demansa benzer şekilde PH'daki psikotik belirtiler de, bakımveren yükünü ve hastanın bakımevine yatış sıklığını arttırır.[110]

PH psikozunun yönetimindeki ilk basamak, enfeksiyon, elektrolit dengesizliği ve yeni başlanan ilaçlar gibi mental durumda değişikliğe sebep olabilecek diğer sebepleri dışlamaktır. Anti-parkinson ilaçları tolere edilebilir, etkin doza ayarlamak, psikotik komplikasyonların insidansında ve şiddetinde azalma sağlayabilir. Gerekirse, seçici olarak anti-parkinson ilaçların aşağıda belirtilen sıra ile kesilmesi önerilir: antikolinerjikler, amantadin, MAO inhibitörleri, dopamin agonistleri, COMT inhibitörleri. Gerektiği durumlarda atipik antipsikotik bir ilaç tedaviye eklenir. 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 oynamaktadır. 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 [89,111]. 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.

Dopaminerjik ilacın indüklediği psikozu olan PH hastalarında klozapin altın standart atipik antipsikotiktir. 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.[89]

Psikozu ve eşlik eden depresyonu olan PH hastalarında antidepresan ilaçlar ve elektrokonvülzif terapi de etkili seçenekler olabilir. Pimavenserin selektif 5-HT2A ters agonistidir. Dopaminerjik, adrenerjik, histaminerjik ya da muskarinerjik afinitesi yoktur. Parkinson hastalığı demansında klinik olarak faydalı olduğu gösterilmiştir.[112,113] Genel olarak tüm atipik antipsikotik ajanlar psikotik özellik gösteren demans hastalarında düşmeler, kognitif kötüleşme, pnömoni, kardiyovasküler etkiler, stroke ve ölüm gibi riskler göz önünde bulundurularak yakın takip altında kullanılmalıdır.[114,115]

B5. Kognitif sorunlar

Demans, 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 [116]. 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 hızlandırmaktadır. 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 [116]. Parkinson hastalığı demansı tanısı koymada genel yaklaşım, herhangi bir hastada demans tanısı koymaktan farklı değildir. İlk olarak demansı taklit edebilen sistemik hastalıkların ve bazı ilaçların sebep olduğu akut-uzamış konfüzyon, depresyon, subdural hematom ve vitamin B12 eksikliği gibi diğer durumların dışlanması gerekir. Ayrıntılı anamnez ve mental muayene ile diğer hastalıkları dışlayan laboratuar incelemeleri tanıda yardımcı olur.[116] PH demansı 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, PH demansında tanımlanmış olan yaygın kolinerjik kayıp temel alınarak yapılmaktadır. EXPRESS çalışması rivastigmini PHD'de etkili bulmuş ve rivastigmin PHD'de ilk özgül tedavi olarak ruhsatlandırılmıştır.[117]

Diğer kolinesteraz inhibitörleri (donepezil, galantamin) de çoğunlukla küçük çaplı çalışmalarda denenmiş olup belirli ölçüde olumlu etkiler tanımlanmıştır.[89]

Memantin, LCD çalışmasında PHD grubunda plaseboya üstün bulunmuş olup kullanımı düşünülebilir.[118]

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.

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.[119]

Sonuç olarak günümüzde PH tedavisi büyük ölçüde motor ve nonmotor semptomların kontrolüne yöneliktir. Yakın gelecekte, hastalığı erken döneminden itibaren tanımamızı sağlayabilecek muhtelif biyobelirteçler ile hastalığın patogenezini, alltta yatan biyokimyasal mekanizmlarını hedef alan nöroprotektif ajanlar gündeme gelecektir. Bu gelişmeler sayede hastalık seyri çok daha etkin şekilde kontrol altına alınabilecektir.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemiştir.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Declaration of Interests: The authors declare that there are no competing interests.

Kaynaklar

1. Parkinson, J. An essay on the shaking palsy. 1817. J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci. 14, 223-236; discussion 222 (2002). **[Crossref]**
2. Fahn, S. The medical treatment of Parkinson disease from James Parkinson to George Cotzias. Mov. Disord. Off. *J. Mov. Disord.* Soc. 30, 4-18 (2015). **[Crossref]**
3. Cooper, I. S. Results of 1,000 consecutive basal ganglia operations for parkinsonism. *Ann. Intern. Med.* 52, 483-499 (1960). **[Crossref]**
4. Carlsson, A., Lindqvist, M. & Magnusson, T. 3,4-Dihydroxyphenylalanine and 5-hydroxytryptophan as reserpine antagonists. *Nature* 180, 1200 (1957). **[Crossref]**
5. Carlsson, A. The occurrence, distribution and physiological role of catecholamines in the nervous system. *Pharmacol. Rev.* 11, 490-493 (1959).
6. Ehringer, H. & Hornykiewicz, O. [Distribution of noradrenaline and dopamine (3-hydroxytyramine) in the human brain and their behavior in diseases of the extrapyramidal system]. *Klin. Wochenschr.* 38, 1236-1239 (1960). **[Crossref]**
7. Ehringer, H. & Hornykiewicz, O. Distribution of noradrenaline and dopamine (3-hydroxytyramine) in the human brain and their behavior in diseases of the extrapyramidal system. *Parkinsonism Relat. Disord.* 4, 53-57 (1998). **[Crossref]**
8. Cotzias, G. C., Papavasiliou, P. S. & Gellene, R. Modification of Parkinsonism--chronic treatment with L-dopa. *N. Engl. J. Med.* 280, 337-345 (1969). **[Crossref]**
9. Jankovic, J. & Tan, E. K. Parkinson's disease: etiopathogenesis and treatment. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 91, 795-808 (2020). **[Crossref]**
10. Grosset, D. et al. A multicentre longitudinal observational study of changes in self reported health status in people with Parkinson's disease left untreated at diagnosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 78, 465-469 (2007). **[Crossref]**
11. van den Heuvel, L. et al. Estimating the Effect of Early Treatment Initiation in Parkinson's Disease Using Observational Data. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 36, 407-414 (2021). **[Crossref]**
12. Hely, M. A., Morris, J. G. L., Reid, W. G. J. & Trafficante, R. Sydney Multicenter Study of Parkinson's disease: non-L-dopa-responsive problems dominate at 15 years. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 20, 190-199 (2005). **[Crossref]**
13. PD Med Collaborative Group et al. Long-term effectiveness of dopamine agonists and monoamine oxidase B inhibitors compared with levodopa as initial treatment for Parkinson's disease (PD MED): a large, open-label, pragmatic randomised trial. *Lancet Lond. Engl.* 384, 1196-1205 (2014). **[Crossref]**
14. Oertel, W. H. et al. Pergolide versus levodopa monotherapy in early Parkinson's disease patients: The PELMOPET study. *Mov. Disord. Off.*

J. Mov. Disord. Soc. 21, 343-353 (2006). **[Crossref]**
15. Adler, C. H. et al. Ropinirole for the treatment of early Parkinson's disease. The Ropinirole Study Group. *Neurology* 49, 393-399 (1997). **[Crossref]**
16. Sethi, K. D. et al. Ropinirole for the treatment of early Parkinson disease: a 12-month experience. Ropinirole Study Group. *Arch. Neurol.* 55, 1211-1216 (1998). **[Crossref]**
17. Parkinson Study Group CALM Cohort Investigators. Long-term effect of initiating pramipexole vs levodopa in early Parkinson disease. *Arch. Neurol.* 66, 563-570 (2009). **[Crossref]**
18. Horváth, K. et al. Minimal clinically important difference on the Motor Examination part of MDS-UPDRS. *Parkinsonism Relat. Disord.* 21, 1421-1426 (2015). **[Crossref]**
19. Fahn, S. & Parkinson Study Group. Does levodopa slow or hasten the rate of progression of Parkinson's disease? *J. Neurol.* 252 Suppl 4, IV37-IV42 (2005). **[Crossref]**
20. Holloway, R. G. et al. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: a 4-year randomized controlled trial. *Arch. Neurol.* 61, 1044-1053 (2004). **[Crossref]**
21. Trenkwalder, C., Kuoppamäki, M., Vahteristo, M., Müller, T. & Ellmén, J. Increased dose of carbidopa with levodopa and entacapone improves 'off' time in a randomized trial. *Neurology* 92, e1487-e1496 (2019). **[Crossref]**
22. Espay, A. J. et al. Levodopa-induced dyskinesia in Parkinson disease: Current and evolving concepts. *Ann. Neurol.* 84, 797-811 (2018). **[Crossref]**
23. Ahlskog, J. E. & Muenter, M. D. Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature. Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc. 16, 448-458 (2001). **[Crossref]**
24. Hauser, R. A. et al. Ten-year follow-up of Parkinson's disease patients randomized to initial therapy with ropinirole or levodopa. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 22, 2409-2417 (2007). **[Crossref]**
25. Kim, H.-J. et al. Motor complications in Parkinson's disease: 13-year follow-up of the CamPaIGN cohort. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 35, 185-190 (2020). **[Crossref]**
26. Cilia, R. et al. The modern pre-levodopa era of Parkinson's disease: insights into motor complications from sub-Saharan Africa. *Brain J. Neurol.* 137, 2731-2742 (2014). **[Crossref]**
27. Niemann, N. & Jankovic, J. Juvenile parkinsonism: Differential diagnosis, genetics, and treatment. Parkinsonism Relat. *Disord.* 67, 74-89 (2019). **[Crossref]**
28. Mehanna, R. & Jankovic, J. Young-onset Parkinson's disease: Its unique features and their impact on quality of life. *Parkinsonism Relat. Disord.* 65, 39-48 (2019). **[Crossref]**
29. Olanow, C. W. & Stocchi, F. Levodopa: A new look at an old friend. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 33, 859-866 (2018). **[Crossref]**
30. Fox, S. H. et al. International Parkinson and movement disorder society evidence-based medicine review: Update on treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord.* Soc. 33, 1248-1266 (2018). **[Crossref]**
31. O'Sullivan, S. S., Evans, A. H. & Lees, A. J. Dopamine dysregulation syndrome: an overview of its epidemiology, mechanisms and management. *CNS Drugs* 23, 157-170 (2009). **[Crossref]**
32. Faouzi, J., Corvol, J.-C. & Mariani, L.-L. Impulse control disorders and related behaviors in Parkinson's disease: risk factors, clinical and genetic aspects, and management. *Curr. Opin. Neurol.* 34, 547-555 (2021). **[Crossref]**
33. Katzenschlager, R. Dopaminergic dysregulation syndrome in Parkinson's disease. *J. Neurol. Sci.* 310, 271-275 (2011). **[Crossref]**
34. Calne, D. B., Teychenne, P. F., Leigh, P. N., Bamji, A. N. & Greenacre, J. K. Treatment of parkinsonism with bromocriptine. *Lancet Lond. Engl.* 2, 1355-1356 (1974). **[Crossref]**
35. Antonini, A. & Poewe, W. Fibrotic heart-valve reactions to dopamine-agonist treatment in Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 6, 826-829 (2007). **[Crossref]**
36. Steiger, M., Jost, W., Grandas, F. & Van Camp, G. Risk of valvular heart disease associated with the use of dopamine agonists in Parkinson's disease: a systematic review. *J. Neural Transm.* Vienna Austria 1996 116, 179-191 (2009). **[Crossref]**
37. Stowe, R. L. et al. Dopamine agonist therapy in early Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* **[Crossref]**
38. Pessoa, R. R., Moro, A., Munhoz, R. P., Teive, H. A. G. & Lees, A. J. Apomorphine in the treatment of Parkinson's disease: a review. *Arq. Neuropsiquiatr.* 76, 840-848 (2018). **[Crossref]**
39. Olanow, C. W. et al. Apomorphine sublingual film for off episodes in Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Neurol.* 19, 135-144 (2020). **[Crossref]**
40. Katzenschlager, R. et al. Apomorphine subcutaneous infusion in patients with Parkinson's disease with persistent motor fluctuations (TOLEDO): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 17, 749-759 (2018). **[Crossref]**
41. Voon, V. et al. Impulse control disorders and levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease: an update. *Lancet Neurol.* 16, 238-250 (2017). **[Crossref]**
42. Weintraub, D. & Claassen, D. O. Impulse Control and Related Disorders in Parkinson's *Disease. Int. Rev. Neurobiol.* 133, 679-717 (2017). **[Crossref]**
43. Yu, X. X. & Fernandez, H. H. Dopamine agonist withdrawal syndrome: A comprehensive review. *J. Neurol. Sci.* 374, 53-55 (2017). **[Crossref]**
44. ábi, T., Vécsei, L., Youdim, M. B., Riederer, P. & Szök-, É. Selegiline: a molecule with innovative potential. *J. Neural Transm.* Vienna Austria 1996 127, 831-842 (2020). **[Crossref]**
45. Jost, W. H. A critical appraisal of MAO-B inhibitors in the treatment of Parkinson's disease. *J. Neural Transm.* Vienna Austria 1996 129, 723-736 (2022). **[Crossref]**
46. Marsili, L., Marconi, R. & Colosimo, C. Treatment Strategies in Early Parkinson's Disease. *Int. Rev. Neurobiol.* 132, 345-360 (2017). **[Crossref]**
47. Borgohain, R. et al. Randomized trial of safinamide add-on to levodopa in Parkinson's disease with motor fluctuations. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 29, 229-237 (2014). **[Crossref]**
48. Schapira, A. H. V. et al. Assessment of Safety and Efficacy of Safinamide as a Levodopa Adjunct in Patients With Parkinson Disease and Motor Fluctuations: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 74, 216-224 (2017). **[Crossref]**
49. Borgohain, R. et al. Two-year, randomized, controlled study of safinamide as add-on to levodopa in mid to late Parkinson's disease. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 29, 1273-1280 (2014). **[Crossref]**
50. Aboukarr, A. & Giudice, M. Interaction between Monoamine Oxidase B Inhibitors and Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. *Can. J. Hosp. Pharm.* 71, 196-207 (2018). **[Crossref]**
51. Lees, A. J. et al. Opicapone as Adjunct to Levodopa Therapy in Patients With Parkinson Disease and Motor Fluctuations: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 74, 197-206 (2017). **[Crossref]**
52. Ferreira, J. J. et al. Effectiveness of opicapone and switching from entacapone in fluctuating Parkinson disease. *Neurology* 90, e1849-e1857 (2018). **[Crossref]**
53. Finberg, J. P. M. Inhibitors of MAO-B and COMT: their effects on brain dopamine levels and uses in Parkinson's disease. *J. Neural Transm.* Vienna Austria 1996 126, 433-448 (2019). **[Crossref]**
54. Ztaou, S. & Amalric, M. Contribution of cholinergic interneurons to striatal pathophysiology in Parkinson's disease. *Neurochem. Int.* 126, 1-10 (2019). **[Crossref]**
55. Rascol, O., Fabbri, M. & Poewe, W. Amantadine in the treatment of Parkinson's disease and other movement disorders. *Lancet Neurol.* 20, 1048-1056 (2021). **[Crossref]**
56. Pahwa, R. et al. ADS-5102 (Amantadine) Extended-Release Capsules for Levodopa-Induced Dyskinesia in Parkinson Disease (EASE LID Study): A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 74, 941-949 (2017).

[Crossref]
57. Mori, A. et al. The Pharmacological Potential of Adenosine A2A Receptor Antagonists for Treating Parkinson's Disease. *Mol. Basel Switz.* 27, 2366 (2022). [Crossref]
58. Torti, M., Vacca, L. & Stocchi, F. Istradefylline for the treatment of Parkinson's disease: is it a promising strategy? *Expert Opin. Pharmacother.* 19, 1821-1828 (2018). [Crossref]
59. P, O. 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.* 21, (2015). [Crossref]
60. Antonini, A. et al. Developing consensus among movement disorder specialists on clinical indicators for identification and management of advanced Parkinson's disease: a multi-country Delphi-panel approach. *Curr. Med. Res. Opin.* 34, 2063-2073 (2018). [Crossref]
61. Mr, L., J, K., P, M.-M., P, M. & Es, T. Consensus on the Definition of Advanced Parkinson's Disease: A Neurologists-Based Delphi Study (CEPA Study). *Park. Dis.* 2017, (2017). [Crossref]
62. Antonini, A. et al. Psychometric Properties of Clinical Indicators for Identification and Management of Advanced Parkinson's Disease: Real-World Evidence From G7 Countries. *Neurol. Ther.* 11, 303-318 (2022). [Crossref]
63. Limousin, P. et al. Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N. Engl. J. Med.* 339, 1105-1111 (1998). [Crossref]
64. Weaver, F. M. et al. Bilateral deep brain stimulation vs best medical therapy for patients with advanced Parkinson disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 301, 63-73 (2009). [Crossref]
65. Williams, A. et al. Deep brain stimulation plus best medical therapy versus best medical therapy alone for advanced Parkinson's disease (PD SURG trial): a randomised, open-label trial. *Lancet Neurol.* 9, 581-591 (2010). [Crossref]
66. Deuschl, G. et al. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N. Engl. J. Med.* 355, 896-908 (2006).
67. Okun, M. S. et al. Subthalamic deep brain stimulation with a constant-current device in Parkinson's disease: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 11, 140-149 (2012).
68. Vitek, J. L. et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation with a multiple independent constant current-controlled device in Parkinson's disease (INTREPID): a multicentre, double-blind, randomised, sham-controlled study. *Lancet Neurol.* 19, 491-501 (2020).
69. Deuschl, G. et al. European Academy of Neurology/Movement Disorder Society - European Section guideline on the treatment of Parkinson's disease: I. Invasive therapies. *Eur. J. Neurol.* 29, 2580-2595 (2022). [Crossref]
70. Deuschl, G. et al. Comparing two randomized deep brain stimulation trials for Parkinson's disease. *J. Neurosurg.* 132, 1376-1384 (2019). [Crossref]
71. Weaver, F. M. et al. Randomized trial of deep brain stimulation for Parkinson disease: thirty-six-month outcomes. *Neurology* 79, 55-65 (2012). [Crossref]
72. Limousin, P. & Foltynie, T. Long-term outcomes of deep brain stimulation in Parkinson disease. *Nat. Rev. Neurol.* 15, 234-242 (2019). [Crossref]
73. Dafsari, H. S. et al. Nonmotor symptoms evolution during 24 months of bilateral subthalamic stimulation in Parkinson's disease. Mov. Disord. Off. J. *Mov. Disord. Soc.* 33, 421-430 (2018).
74. Jost, S. T. et al. A prospective, controlled study of non-motor effects of subthalamic stimulation in Parkinson's disease: results at the 36-month follow-up. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 91, 687-694 (2020). [Crossref]
75. Kurtis, M. M., Rajah, T., Delgado, L. F. & Dafsari, H. S. The effect of deep brain stimulation on the non-motor symptoms of Parkinson's disease: a critical review of the current evidence. *NPJ Park. Dis.* 3, 16024 (2017). [Crossref]
76. Bove, F. et al. Long-term Outcomes (15 Years) After Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation in Patients With Parkinson Disease. *Neurology* (2021) [Crossref]
77. Lachenmayer, M. L. et al. Subthalamic and pallidal deep brain stimulation for Parkinson's disease-meta-analysis of outcomes. *NPJ Park. Dis.* 7, 77 (2021). [Crossref]
78. Schuepbach, W. M. M. et al. Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. *N. Engl. J. Med.* 368, 610-622 (2013).
79. Barbe, M. T. et al. Deep Brain Stimulation for Freezing of Gait in Parkinson's Disease With Early Motor Complications. Mov. Disord. Off. *J. Mov. Disord. Soc.* 35, 82-90 (2020).
80. Antonini, A. et al. Levodopa-carbidopa intestinal gel in advanced Parkinson's: Final results of the GLORIA registry. *Parkinsonism Relat. Disord.* 45, 13-20 (2017).
81. Kamel, W. A. & Al-Hashel, J. Y. LCIG in treatment of non-motor symptoms in advanced Parkinson's disease: Review of literature. *Brain Behav.* 10, e01757 (2020). [Crossref]
82. Catalán, M. J. et al. Can suitable candidates for levodopa/carbidopa intestinal gel therapy be identified using current evidence? *eNeurologicalSci* 8, 44-53 (2017). [Crossref]
83. Wenzel, K., Homann, C. N., Fabbrini, G. & Colosimo, C. The role of subcutaneous infusion of apomorphine in Parkinson's disease. *Expert Rev. Neurother.* 14, 833-843 (2014). [Crossref]
84. Prakash, N. & Simuni, T. Infusion Therapies for Parkinson's Disease. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 20, 44 (2020). [Crossref]
85. Mundt-Petersen, U. & Odin, P. Infusional Therapies, Continuous Dopaminergic Stimulation, and Nonmotor Symptoms. *Int. Rev. Neurobiol.* 134, 1019-1044 (2017). [Crossref]
86. Borgemeester, R. W. K., Drent, M. & van Laar, T. Motor and non-motor outcomes of continuous apomorphine infusion in 125 Parkinson's disease patients. *Parkinsonism Relat. Disord.* 23, 17-22 (2016). [Crossref]
87. Drapier, S. et al. Quality of life in Parkinson's disease improved by apomorphine pump: the OPTIPUMP cohort study. *J. Neurol.* 263, 1111-1119 (2016). [Crossref]
88. Trenkwalder, C. et al. Expert Consensus Group report on the use of apomorphine in the treatment of Parkinson's disease--Clinical practice recommendations. *Parkinsonism Relat. Disord.* 21, 1023-1030 (2015). [Crossref]
89. Seppi, K. et al. Update on treatments for nonmotor symptoms of Parkinson's disease-an evidence-based medicine review. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 34, 180-198 (2019). [Crossref]
90. Heinzel, S. et al. Update of the MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. Mov. Disord. Off. *J. Mov. Disord. Soc.* 34, 1464-1470 (2019). [Crossref]
91. He, R. et al. Olfactory Dysfunction Predicts Disease Progression in Parkinson's Disease: A Longitudinal Study. *Front. Neurosci.* 14, 569777 (2020). [Crossref]
92. Barasa, A., Wang, J. & Dewey, R. B. Probable REM Sleep Behavior Disorder Is a Risk Factor for Symptom Progression in Parkinson Disease. *Front. Neurol.* 12, 651157 (2021). [Crossref]
93. Weintraub, D. et al. The neuropsychiatry of Parkinson's disease: advances and challenges. *Lancet Neurol.* 21, 89-102 (2022). [Crossref]
94. Ji, N., Meng, P., Xu, B. & Zhou, X. Efficacy and safety of pramipexole in Parkinson's disease with anxiety or depression: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Am. J. Transl. Res.* 14, 1757-1764 (2022).
95. Cipriani, A. et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. Lancet Lond. Engl. 391, 1357-1366 (2018). [Crossref]
96. Richard, I. H. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of antidepressants in Parkinson disease. *Neurology* 78, 1229-1236 (2012). [Crossref]
97. Mantovani, S., Smith, S. S., Gordon, R. & O'Sullivan, J. D. An overview

of sleep and circadian dysfunction in Parkinson's disease. J. *Sleep Res.* 27, e12673 (2018). **[Crossref]**

98. Zhang, X., Sun, X., Wang, J., Tang, L. & Xie, A. Prevalence of rapid eye movement sleep behavior disorder (RBD) in Parkinson's disease: a meta and meta-regression analysis. *Neurol. Sci. Off. J. Ital. Neurol. Soc. Ital. Soc. Clin. Neurophysiol.* 38, 163-170 (2017). **[Crossref]**
99. Sixel-Döring, F., Trautmann, E., Mollenhauer, B. & Trenkwalder, C. Associated factors for REM sleep behavior disorder in Parkinson disease. *Neurology* 77, 1048-1054 (2011). **[Crossref]**
100. Iranzo, A. et al. Neurodegenerative disease status and post-mortem pathology in idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: an observational cohort study. *Lancet Neurol.* 12, 443-453 (2013). **[Crossref]**
101. Postuma, R. B. et al. Identifying prodromal Parkinson's disease: pre-motor disorders in Parkinson's disease. Mov. Disord. Off. J. *Mov. Disord. Soc.* 27, 617-626 (2012). **[Crossref]**
102. Berg, D. et al. MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 30, 1600-1611 (2015). **[Crossref]**
103. Mahlknecht, P., Seppi, K. & Poewe, W. The Concept of Prodromal Parkinson's Disease. *J. Park. Dis.* 5, 681-697 (2015). **[Crossref]**
104. Srinivasan, V. et al. Therapeutic potential of melatonin and its analogs in Parkinson's disease: focus on sleep and neuroprotection. *Ther. Adv. Neurol. Disord.* 4, 297-317 (2011). **[Crossref]**
105. Jung, Y. & St Louis, E. K. Treatment of REM Sleep Behavior Disorder. Curr. Treat. *Options Neurol.* 18, 50 (2016). **[Crossref]**
106. Shen, Y., Huang, J.-Y., Li, J. & Liu, C.-F. Excessive Daytime Sleepiness in Parkinson's Disease: Clinical Implications and Management. *Chin. Med. J.* (Engl.) 131, 974-981 (2018). **[Crossref]**
107. Fénelon, G., Soulas, T., Zenasni, F. & Cleret de Langavant, L. The changing face of Parkinson's disease-associated psychosis: a cross-sectional study based on the new NINDS-NIMH criteria. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 25, 763-766 (2010). **[Crossref]**
108. Barrell, K. et al. High-Order Visual Processing, Visual Symptoms, and Visual Hallucinations: A Possible Symptomatic Progression of Parkinson's Disease. *Front. Neurol.* 9, 999 (2018). **[Crossref]**
109. Barrett, M. J. et al. Characteristics, correlates, and assessment of psychosis in Parkinson disease without dementia. *Parkinsonism Relat. Disord.* 43, 56-60 (2017). **[Crossref]**
110. Weintraub, D. et al. The neuropsychiatry of Parkinson's disease: advances and challenges. *Lancet Neurol.* 21, 89-102 (2022). **[Crossref]**
111. Nichols, M. J., Hartlein, J. M., Eicken, M. G., Racette, B. A. & Black, K. J. A fixed-dose randomized controlled trial of olanzapine for psychosis in Parkinson disease. F1000Research 2, 150 (2013). **[Crossref]**
112. Cummings, J. et al. Pimavanserin for patients with Parkinson's disease psychosis: a randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Lond. Engl.* 383, 533-540 (2014). **[Crossref]**
113. Webster, P. Pimavanserin evaluated by the FDA. *Lancet Lond. Engl.* 391, 1762 (2018). **[Crossref]**
114. Steinberg, M. & Lyketsos, C. G. Atypical antipsychotic use in patients with dementia: managing safety concerns. *Am. J. Psychiatry* 169, 900-906 (2012). **[Crossref]**
115. Weintraub, D. et al. Association of Antipsychotic Use With Mortality Risk in Patients With Parkinson Disease. *JAMA Neurol.* 73, 535-541 (2016). **[Crossref]**
116. Emre, M. et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 22, 1689-1707 (2007).
117. Emre, M. et al. Long-term safety of rivastigmine in parkinson disease dementia: an open-label, randomized study. *Clin. Neuropharmacol.* 37, 9-16 (2014). **[Crossref]**
118. Wang, H.-F. et al. Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors and memantine in cognitive impairment in Parkinson's disease, Parkinson's disease dementia, and dementia with Lewy bodies: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 86, 135-143 (2015). **[Crossref]**
119. Warner, C. B., Ottman, A. A. & Brown, J. N. The Role of Atomoxetine for Parkinson Disease-Related Executive Dysfunction: A Systematic Review. *J. Clin. Psychopharmacol.* 38, 627-631 (2018). **[Crossref]**

IUC UNIVERSITY PRESS

BÖLÜM 5.6
CERRAHİ UYGULAMALAR

Cihan İŞLER
Ayşegül GÜNDÜZ

DOI: 10.5152/5856

Cerrahi Uygulamalar

Surgical Applications

BÖLÜM HAKKINDA

Hareket bozukluğu olan hastaları tedavi etmek için rezeksiyon, lezyon oluşturma, stimülasyon gibi çeşitli cerrahi yaklaşımlar kullanılmıştır. Bazal ganglionlar veya etrafındaki yapıların uyarımı yöntemine derin beyin stimulasyonu (DBS) ismi verilir. Kendisinden önce uygulanan lezyon cerrahisi sayesinde gelişmiştir. DBS'nin lezyon oluşturma prosedürlerine kıyasla bazı avantajları vardır: i. yan etki olasılığı daha düşüktür, ii. stimülasyon parametreleri değiştirilerek etki kontrol edilebilir, iii. iki yanlı uygulanmasının daha güvenli olduğu gösterilmiştir, iv. intraoperatif kayıtlar bazal nükleus devrelerinin daha iyi anlaşılmasını sağlayan araştırma aracı haline gelmiştir. Bunlara ilave olarak sıklıkla geri dönüşümsüz hasar vermediği kabul edilmektedir. Bu bölümde hareket bozukluklarında başlıca DBS endikasyonları, yan etkiler, cerrahi işlem ve prognozdan bahsedilecektir.

Anahtar kelimeler: Derin beyin stimülasyonu, idiopatik Parkinson hastalığı, distoni, esansiyel tremor

ABOUT the CHAPTER

Various surgical approaches, such as resection, lesioning, and stimulation, have been used to treat patients with movement disorders. Deep Brain Stimulation (DBS) refers to the stimulation of basal ganglia or surrounding structures and has evolved from earlier lesion surgeries. DBS offers several advantages over lesion procedures: i. lower risk of side effects, ii. adjustable stimulation parameters for controlled effects, iii. safer bilateral application, and iv. intraoperative recordings serving as a research tool for better understanding of basal nucleus circuits. Additionally, DBS is widely accepted not to cause irreversible damage. This section will discuss the primary indications, side effects, surgical procedures, and prognosis of DBS in movement disorders.

Keywords: Deep Brain Stimulation; idiopathic Parkinson's disease; dystonia; essential tremor

Hareket bozukluğu olan hastaları tedavi etmek için rezeksiyon, lezyon oluşturma, stimülasyon gibi çeşitli cerrahi yaklaşımlar kullanılmıştır. Motor korteksin, serebral pedinküllerin ve çeşitli subkortikal lezyon prosedürleri için kraniyotomiler yapılmıştır.[1] Irving Cooper[2] 1953'te ilk olarak anterior koroidal arter ligasyonunun idiopatik Parkinson hastalığı'nda (iPH) istirahat tremoru ve rijidite üzerindeki etkilerini bildirmiştir. Stereotaksinin gelişmesi 1950'lerde ve 1960'larda rijidite ve tremor tedavisi için bazal nükleuslar ve talamusta çeşitli lezyon prosedürlerinin gelişmesini sağlamıştır.[1] Dopamin replasman tedavisi gibi tıbbi tedavilerin ortaya çıkmasından önce, 1950'lerde talamotomi ve pallidotomi iPH tedavisinde uygulanmaya başlamıştır.[3] Ancak levodopanın ortaya çıkması ile lezyon cerrahisine ilgi azalmış, 1980'lerde iPH ilaçlarının sınırlarının giderek farkına varılması ve levodopanın yan etkileri nedeniyle iPH tedavisinde cerrahi tedavilere ilgi yeniden artmıştır.[1]

Derin beyin stimulasyonu (DBS) kendisinden önce uygulanan lezyon cerrahisi sayesinde gelişmiştir. Elektriksel stimülasyon ilk olarak talamotomi cerrahisi esnasında, talamotominin yan etkilerini test etmek için kullanılmıştır. 1980 yılında bazal nükleus ya da mezensefalon stimulasyonunun multipl skleroz seyrinde gelişen intansiyonel tremordaki etkinliği bildirilmiştir.[4] DBS iPH'da ilk defa 1987'de Benabid ve arkadaşları[5] tarafından lezyon cerrahisi ile kombine edilerek uygulanmıştır. Bu tedavi şekli 1997'den beri ülkemizde de uygulanmaktadır. DBS hareket bozukluklarının tedavisinde kullanıldığında bazal nükleusların bazıları kronik bir şekilde elektriksel olarak uyarılır.

CC BY 4.0: Telif hakkı yazarlardadır. Bu kitabın içeriği Creative Commons Atıf 4.0 Uluslararası lisans altında lisanslanmıştır.

Cihan İşler[1]
Ayşegül Gündüz[1]

[1]İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroşirurji Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
[2]İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
E-posta: cihan.isler@iuc.edu.tr
draysegulgunduz@yahoo.com

Bu bölümü alıntıla / Cite this chapter as:
İşler C, Gündüz A. Cerrahi uygulamalar. Siva A, Kızıltan M, Yeni SN, Karaali Savrun F, ed. *Nöroloji Ders Kitabı II: Sinir Sistemi Hastalıkları ve Tedavi* içinde. İstanbul: İÜC Üniversite Yayınevi; 2024: 297-305 . Cilt II.

DBS'nin lezyon oluşturma prosedürlerine kıyasla bazı avantajları vardır: i. yan etki olasılığı daha düşüktür, ii. stimülasyon parametreleri değiştirilerek etki kontrol edilebilir, iii. iki yanlı uygulanmasının daha güvenli olduğu gösterilmiştir, iv. intraoperatif kayıtlar bazal nükleus devrelerinin daha iyi anlaşılmasını sağlayan araştırma aracı haline gelmiştir.[3] Bunlara ilave olarak sıklıkla geri dönüşümsüz hasar vermediği kabul edilmektedir.

Uyarının enerji kaynağı göğüs ön duvarına veya karın bölgesine yerleştirilen bir pildir (implanted pulse generator, IPG). Önce endikasyona uygun hedef çekirdek belirlenir. Endikasyona bağlı olarak değişmekle birlikte, hareket bozukluklarındaki başlıca hedef alınan çekirdekler talamik ventral intermediyer (VİM) çekirdek, subtalamik çekirdek (STN-subthalamic nucleus), globus pallidus interna (Gpi) ve pedunkülopontin çekirdekten (PPN) oluşmaktadır.[6] Hedef çekirdeğe elektrot yerleştirilir ve IPG ile arasındaki bağlantı cilt altı dokusundan ilerletilen bağlantı kabloları ile sağlanır. Her elektrot üzerinde uyarı noktaları yer alır. Geçmişteki elektrotlarda bu sayı dört olmakla birlikte günümüzde kontak nokta sayısı oldukça arttırılan elektrotlar üretilmiştir. Operasyon sonrası muayene ile en uygun kontak noktası bulunur. Jeneratörün uyguladığı uyarının frekansı, genişliği ve voltajı değiştirilerek en iyi klinik etki elde edilmeye çalışılır.

Etki mekanizması halen kesin olarak bilinememektedir. Elektriksel uyarının nörolojik devreleri modüle ettiği düşünülmektedir.[7] Dört ana mekanik teori vardır: 1) nöral aktivitenin doğrudan inhibisyonu, 2) nöral aktivitenin doğrudan uyarılması, 3) bilginin kesintiye uğraması ve 4) sinaptik filtreleme. Ayrıca sinaptik ve nöral plastisiteyi değiştirdiğine dair veriler bulunmaktadır.[3] Her ne kadar nöroproteksiyon etkisi olduğu iddia edilse ve etkileri hedef çekirdek ile sınırlı olmasa da bugüne kadar hastalık modifiye edici etkileri kanıtlanabilmiş değildir.

Amerikan İlaç ve Gıda Dairesi tarafından onaylanan endikasyonlar medikal tedavi ile düzelmeyen motor komplikasyonların olduğu iPH, esansiyel tremor, distoni, medikal tedaviye dirençli epilepsi ve obsesif-kompulsif bozukluk şeklinde sıralanabilir.[3] Bu endikasyonlar dışında epilepsi, Alzheimer hastalığı, kore-akantositoz, Huntington hastalığı[8] ve Tourette sendromu gibi hareket bozukluklarında da uygulamalar yapılmaktadır. Huntington hastalığı'nda medikal tedaviye yanıtsız (tetrabenazin veya en az bir tane nöroleptik ve bir diğer ilaç kombinasyonu) kore endikasyon olarak seçilmiştir. DBS'ye aday hasta seçiminde motor bulguların ağır olması ve kognitif etkilenmenin ağır olmaması gerekir. Daha çok globus pallidus interna stimulasyonu uygulanmıştır, ancak uzun dönem etkilerine dair veriler kısıtlıdır. Hatta bazı hastalarda malüliyetin kötüleştiği görülmüştür.[8] Atipik parkinsonizmlerde çok az sayıda hastada uygulandığı literatürde bildirilmiştir, ancak şu an için bu tablolarda kullanılabileceğine dair yeterli kanıt yoktur. Sadece progresif supranükleer felçte distonik belirtilerin globus pallidus internaya uygulanan DBS ile düzeldiği gözlenmiştir.[9]

Ülkemizde hareket bozuklukları arasında resmi olarak kabul edilen başlıca endikasyonlar olan tıbbi tedaviye dirençli PH, esansiyel tremor (ET) ve distoniden daha ayrıntılı bahsedilecektir.

İdiyopatik Parkinson hastalığı: iPH'da DBS 2002 yılında Amerikan İlaç ve Gıda Dairesi tarafından onaylanmıştır.

iPH'da uygun endikasyonlar,

- Günlük aktiviteleri ağır derecede etkileyen ağrılı distonilerin
- Levodopanın indüklediği diskinezilerin ya da
- 'Kapalı' dönemde Hoehn-Yahr evresinin 3-4 olduğu "açık-kapalı" dalgalanmaların varlığıdır.[10,11]

Bazı durumlarda tedaviye yanıtsız tremorun varlığı da uygun endikasyon olarak değerlendirilmektedir.

Tablo 1. Başlıca nörolojik hastalıklarda hedef stimulasyon bölgeleri.

Endikasyon	Hedef bölge
iPH	STN, GPi, VIM, PPN, nbM
ET	VIM PSA/cZI
Distoni	GPi, STN
Tourette sendromu	Dorsomedial thalamus, GPi (anteromedial, posteroventral)
Alzheimer hastalığı	Forniks, nbM, Ventral Kapsül/ Ventral Striatum
Epilepsi	ANT, Hippocampus

iPH, İdiopatik Parkinson hastalığı; ET, esansiyel tremor; STN, subtalamik nukleus; GPi, globus pallidus interna; VIM, ventral intermediyer nukleus; PPN, pedunkülopontin nukleus; nbM, Meynert'in bazal nukleusu; PSA, posteriyor subtalamik alan, cZI, kaudal zona inserta;ANT, talamusun anterior nukleusu

Hedef yapılar subtalamik nukleus (STN), globus pallidus interna (Gpi), pedunkülopontin nukleus (PPN) ya da talamusta ventrointermediyal nukleus (VİM) olabilir. STN DBS'nin, bradikinezi ve rijidite; Gpi DBS'nin, bradikinezi ve rijidite ve bunların yanısıra diskineziler; VİM DBS'nin tremor üzerine etkin olduğu gösterilmiştir. STN veya GPi DBS yapıldığında amaç tremor, motor dalgalanmalar, diskineziler ve dopaminerjik ilaç dozunu azaltarak hayat kalitesini artırmaktır. Ancak yürüyüş, konuşma ve kognitif bozukluklar üzerine etkileri kısıtlı olabilir. PPN DBS'nin ise yürüme bozukluğu üzerine etkili olabileceği ileri sürülmüştür.[12,13] Meynert'in bazal nukleusuna DBS'in uygulanmasının kognitif etkileri araştırılmaktadır.

Derin Beyin Stimülasyonu (DBS), Parkinson hastalığının tedavisinde levodopa ile elde edilen en iyi yanıta benzer düzeyde, tremor dışındaki belirtilerde düzelme sağlayabilir. Ancak DBS'nin avantajları arasında etkinin sürekliliği, "kapalı" dönemleri kısaltması[14] ve medikal tedavide gözlenen diskinezi gibi yan etkilerin olmaması bulunmaktadır. Ayrıca, DBS'nin farmakolojik tedaviye göre daha iyi işlevsel düzelme sağladığı rapor edilmiştir.[13] Ek olarak, huzursuz bacak sendromu ve uyku kalitesinde olumlu etkileri olduğu da gözlemlenmiştir.[11] Ancak, DBS'nin uzun süre etkinliğinin, levodopa tedavisinin devam etmesi ile ilişkili olduğu belirtilmektedir.[12] Bu nedenle, genellikle işlemin levodopa yanıtlı hastalara uygulandığı kabul edilmektedir.

Parkinson hastaları arasında uygun adayları seçmek için, 1992 yılında Avrupa Birliği Biomed 2 programı tarafından 'Core Assessment Program for Surgical Interventional Therapies in PD' (CAPSIT-PD) formu geliştirilmiştir.[15,16] Bu formda, hastaların levodopaya yanıtlı olmalarının yanı sıra hastalık süresinin uzun olması (>5 yıl), yaşlarının genç (<70 yaş), majör psikiyatrik bozuklukların olmaması, serebrovasküler hastalık öyküsü bulunmaması, kalp pili kullanımı veya son dönem hastalık gibi engellerin olmaması gibi kriterlere uyması gerekmektedir.

Değerlendirmelerde, erken yaşta ve erken hastalık dönemlerinde (16 yıldan önce) cerrahi geçiren hastaların daha olumlu sonuçlar aldığı bildirilmiştir. Bununla birlikte, yaşlı hastalarda kognitif sorun riski daha yüksek olduğundan, ileri yaş gruplarında perioperatif riskler dikkate alınmalıdır.[17] Ayrıca, komorbiditelerin (örneğin, demans, hipertansiyon, KOAH ve kalp hastalıkları) cerrahi risklerini artırabileceği unutulmamalıdır.[10,18,19] Bununla birlikte bugün artık yaş rölatif risk olarak kabul edilmektedir.

Talamik VIM DBS, tıbbi tedaviye dirençli idiopatik Parkinson hastalığında tremorun etkin bir şekilde tedavisinde kullanılırken, subtalamik çekirdek stimülasyonunun bradikinezi ve rijidite gibi diğer kardinal bulgular üzerinde etkili olduğu bilinmektedir. Ancak, VIM uyarımının STN uyarımı kadar etkili olmadığı ve hastalığın ilerlemesiyle aksiyal belirtilerde progresyon gösterebileceği belirtilmiştir.

Bu bilgiler ışığında, DBS için uygun adaylar genellikle levodopa yanıtlı, demansı olmayan, tıbbi tedaviye yanıtsız tremoru veya günlük yaşamı ciddi şekilde etkileyen, diskinezilere veya "açık-kapalı" dalgalanmalara sahip Parkinson hastalarıdır.10,20 Ancak, levodopa tedavisine dirençli motor bulguları veya kognitif yıkımı olan hastalar cerrahi için uygun adaylar değildir.[12]

• Parkinson tremoru: Parkinson tremorunun tedavisinde tarihsel olarak talamik ablatif cerrahi yöntemleri kullanılmış ancak levodopanın yaygın kullanımı ve iki taraflı ablatif işlemlerin yüksek morbidite riski nedeniyle bu yöntemler pek tercih edilmemiştir. Talamik VIM DBS, tıbbi tedaviye dirençli idiopatik Parkinson hastalığında tremorun etkin bir şekilde tedavisinde kullanılır ve iki yönlü uygulama yapılabilmesi avantajı sağlar, bu da tremoru ve levodopa ihtiyacını 8 yıla kadar azaltabilir.[18,21] Parkinson hastalığında tremorun tıbbi tedaviye dirençli olduğu durumlarda, hastalık evresinden bağımsız olarak VIM uyarımı endikasyon oluşturabilir.

Subtalamik çekirdek uyarımı ise bradikinezi ve rijidite gibi diğer Parkinson belirtilerinde de düzelme sağlamaktadır ve tremor puanlarında azalma görülmektedir. Ancak, VIM uyarımının STN uyarımı kadar etkili olmadığı, özellikle tremor dışındaki kardinal bulgular üzerinde daha sınırlı etkiye sahip olduğu bilinmektedir. Bazı çalışmalar, sadece tremoru baskın olan hastaları içeren araştırmalarda VIM uyarımının tremor üzerinde sürekli etkinliğe sahip olduğunu göstermiş, ancak hastalığın ilerleyen süreçte konuşma, yürüme ve postural refleksler gibi aksiyal belirtilerde progresyon olduğunu ortaya koymuştur. Bu progresyon, Parkinson hastalığının doğal seyri ile doğru orantılıdır. Hariz ve diğer araştırmacılar[22], uzun süreli uyarım sırasında stimülatörün kapalı olduğu dönemlerde bile yarar sağlandığını ve bu durumun hastalığın seyrine bağlı olduğunu öne sürmüşlerdir. Bu nedenle, dalgalanma göstermeyen stabil, tek yanlı tremoru baskın, yaşlı ve uzun hastalık süresine sahip hastalarda VIM uyarımı tercih edilebilir.

• **Motor dalgalanma ('wearing off'): Motor dalgalanmalar söz konusu olduğunda STN ya da GPi hedef çekirdekler olarak seçilebilir.** Subtalamik çekirdek uyarımı, 6. ay ve 1. yıldaki bileşik PH değerlendirme ölçeği (BPHDÖ) motor puanlarında anlamlı düzelme sağlar. GPi uyarımı da benzer şekilde etkilidir. Ancak STN DBS ile levodopa eşdeğer dozlarının daha fazla azaltılması mümkün olur ve akinezi üzerine etki daha fazladır[24]. Yine STN DBS ile tremor üzerindeki etki daha kalıcı olabilirken GPi DBS ile diskineziler daha fazla düzelebilir.[25] Ayrıca levodopa yanıtsız aksiyel belirtiler, postural instabilite ve donmalar da hangi çekirdeğin uyarıldığına bakılmaksızın kötüleşebilmektedir. STN uyarımı dopaminerjik ilaç dozlarının azaltılmasını sağlar.

• ***Diskinezi:*** Diskineziler hasta günlükleri ve BPHDÖ diskinezi kısmı kullanılarak değerlendirilir. Hem STN hem GPi uyarımı ile diskinezi olmadan geçirilen zamanın uzadığı ve 'açık' ve 'kapalı' diskinezi sürelerinin kısaldığı bildirilmiştir. GPi uyarımının diskineziler üzerine etkisinin STN uyarımına üstün olduğu da bildirilmiştir.[10]

• **Yan Etkiler:** Derin beyin stimülasyonu (DBS) sonrasında rapor edilen yan etkiler işleme bağlı, cihaza bağlı ve stimulasyona bağlı uzun dönem etkiler şeklinde sınıflandırılabilir. Bu yan etkiler arasında asemptomatik veya semptomatik kafa içi kanama, frontal lob işlev bozukluğu, nöbetler, diplopi (çift görme), brakiyal pleksus hasarı, cilt iyileşme sorunları veya enfeksiyonlar, konfüzyon ve elektrot veya cihaza bağlı sorunlar yer almaktadır. STN (subtalamik çekirdek) uyarımına bağlı dizartri, yürüme bozuklukları, depresyon, parestezi ve kas spazmları, GPi (globus pallidus internus) uyarımına bağlı diskinezi ve distoni artışı ile dizartri de bildirilmiştir.[14]

STN uyarımı sonrası kognitif fonksiyonlarda genellikle bir değişiklik olmazken, ameliyat öncesi kognitif kayıpları olan hastalar önemli bir istisna teşkil eder. Bellek değerlendirmesi, DBS adayları için hayati önem taşır. Derin beyin stimülasyonu ile ameliyat öncesi frontal lob işlevlerinde azalma olan hastalarda bu kaybın arttığı rapor edilmiştir. Kognitif etkilenmeleri doğru şekilde değerlendirebilmek için klasik ölçümler yerine DBS öncesi ve sonrası detaylı nöropsikolojik değerlendirme gereklidir. Aksi takdirde, lisan bozuklukları, görsel uzaysal algısal bozukluklar gibi belirtiler gözden kaçabilir.

DBS sonrası vakaların %5'ten azında depresyon veya mani bildirilmiştir.[26] Ayrıca, geçici veya kalıcı apati, anksiyete ve nadir durumlarda patolojik kumar gibi dürtüsel eğilimlerle karşılaşılabilir.[12] Psikiyatrik hastalık öyküsü, cerrahi stres, sosyal değişiklikler, ilaç değişikliği veya dopaminerjik medikasyonun azaltılması, beklentilerin karşılanmaması gibi faktörler apati ve dürtüsel eğilim riskini artırabilir.[12,27,28] Cerrahi sonrası intihar girişimleri de bildirilmiştir;[12] bu durumlarda, cerrahi öncesi ağır depresyon ve intihar eğilimi olan hastaların dopaminerjik ilaçların azaltılmasıyla ilişkili olabileceği belirtilmiştir. Bazı hasta gruplarında psişik belirtiler ortaya çıkabilir ve motor veya hareket dışı belirtiler, dopaminerjik ilaçlara olan yanıtla paralellik göstermeyebilir. Dolayısıyla, ilaç dozunun azaltılması sırasında sadece motor kazanç değil, psikiyatrik belirtiler de dikkate alınmalıdır.

Distoni: Distoni, çeşitli etiyolojilere bağlı olarak hemen hemen tüm vücut bölgelerini etkileyebilen bir hareket bozukluğudur.[29] Etkilenen vücut bölgesi (fokal, segmental, jeneralize) ya da altta yatan etiyolojiye göre sınıflandırılabilen distoni, ağrı ve istemsiz kasılmalar nedeniyle engelliliğe neden olur. Fokal ve segmental distonide en yaygın olarak kullanılan tedavi botulinum toksinidir. Jeneralize distonide ise medikal tedavi tercih edilir ve ilave olarak belli kas gruplarına botulinum toksin uygulanabilir. İlk bulgular ve gelişen veriler belli başlı distoni tiplerinde DBS'nin etkin bir tedavi seçeneği olduğunu göstermektedir[30]

Derin beyin stimülasyonu, fokal ve segmental distonide botulinum

toksini yeterli tedavi sağlamadığında ve motor fonksiyon bozukluğu ağır malüliyete yol açtığında tercih edilir[31] Subtalamik nükleus stimulasyonu ile olumlu sonuçlar bildirilmiştir.[32] Bu uygulamayla genellikle distoni puanlarında %50'nin üzerinde düşüş sağlandığı bildirilir.[33,34] İlginç olarak distonide etki nispeten geç dönemlerde ortaya çıkar. Buna karşın cihazın bozulması gibi ani değişikliklerde hızlı bir kötüleşme ve distonik status riski vardır.[31] DBS'nin başarısını etkileyen faktörler; etiyoloji, yerleşim, kasılmanın fazik ya da statik tipinin ayrımı, hastalık süresi şeklinde sıralanabilir. Sekonder distonilere göre primer distonilerde daha olumlu sonuçlar bildirilmektedir.[35]

• ***Endikasyonlar***

1. ***Genetik distoniler:*** İzole distonisi olan hastalar, özellikle primer jeneralize distoniler, GPi -DBS'ye iyi yanıt verme eğilimindedir. Çeşitli çalışmalarda, uygulandığında GPi-DBS sonrası motor puanlarda yaklaşık %60-70 düzelme saptanmıştır.[36,37] Bu grup içinde DYT1 distoni (ilk bulunan distoni geni) en iyi düzelme sağlanan alt tiptir.3[8] DYT6'da başarı oranları bu derece iyi değildir. Kombine distoni olan hastalarda DBS yanıtları değişkendir: DYT11 (Miyoklonus-Distoni sendromu) ve DYT28 olgularının (KMT-2B ilişkili distoni) iyi sonuç verdiği bildirilmiştir, ancak DYT12 DBS'ye yanıt vermez.[39] Kısa hastalık süresi, DYT-1 pozitifliği ve bulguların hafif olması daha yüksek başarı ile ilişkilidir.[38] Yine aynı çalışmada yerleşmiş iskelet deformiteleri ve uzun hastalık süresinin olumsuz etkisi olduğu bildirilmiştir. Konuşmaya olan etki zayıftır. Uygulamanın kontraktür ve iskelet deformiteleri oluşmadan yapılması önerilmektedir.[40]
2. ***Meige sendromu (blefarospazm ve oromandibuler distoni):*** Botulinum toksinine dirençli veya yeterli yarar sağlanamayan Meige sendromu olan olgularda GPi uyarımı yaklaşık %60-90 oranında başarı sağlamaktadır. Özellikle kısa semptom süresi daha olumlu sonuçlar verir.[38,41]
3. ***Servikal distoni:*** Servikal distoni erişkinlerde en sık karşılaşılan fokal distonidir. Tonik, fazik ya da tremorun eşlik ettiği tipleri olabilir. DBS, fazik ve tremorlu tipler için tercih edilir.[42] Özellikle ağrı ve malüliyet puanlarında belirgin düzelme izlenir, istirahat halinde baş poziyonunda sapma olmasına karşın fonksiyonel kapasite tama yakın kazanılır.[34] Servikal distonide bir başka cerrahi tedavi seçeneği selektif periferik denervasyondur (SPD). GPi-DBS ve SPD'yi karşılaştıran bir çalışmada GPi DBS'nin hem ön grup hem arka grup kasların ve ayrıca levator skapula-trapez kaslarının birlikte etkilendiği kompleks distonilerde tercih edilebileceği vurgulanmıştır.[42] Ayrıca aynı çalışmada SPD'de reinnervasyon nedeniyle yaklaşık üç ay içinde ağrı yeniden ortaya çıkacağından ağrı konusunda GPi uyarımının üstünlüğü de ortaya konmuştur.
4. ***Segmental distoni***: Segmental distoni boyun ve kol gibi komşu vücut segmentlerini etkileyen distoni tipidir. GPi DBS distoni motor skorlarında %50'den fazla düzelme, malüliyette azalma sağladığı için[43] tıbbi tedavi ile yeterli kontrolün sağlanamadığı hastalarda güvenli bir tercih olabilir. Ekstremitelerdeki düzelmenin gövdeden, gövdedeki düzelmenin de yüzdeki düzelmeden daha yüksek oranda olduğu gösterilmiştir.[43]
5. ***Sekonder distoniler:*** Sekonder distoniler içinde DBS, daha yaygın olarak tardif diskinezi/ distoni ve pantetonat kinaz ilişkili nörodejenerasyon olgularında uygulanmıştır.[44] Tardif distoniye olan etki ilginç olarak uyarımdan sonra günler ve hatta saatler içinde başlar. Serebral palsi, Lesch-Nyhan sendromu, travma, inme, radyasyon ensefalopatisine bağlı distoni tiplerinde DBS'nin başarıyla uygulandığı olgu bildirileri mevcuttur. Fakat bu gruplarda sonuç her zaman kolay öngörülemez, değişkendir ve başarı primer distonidekiler kadar yüksek değildir.

Bu bulgular ışığında distonide DBS uygulaması için hasta seçiminde beş kural önerilmiştir:

(i) Kesin tanı: Distoni jeneralize ve başlangıç yaşı çocukluk-ergenlik çağlarında ise DYT-1 geni analiz edilmelidir. Sekonder nedenlere bağlı distonilerde başarı şansı düşük olacağından siyanür, mangan ve karbon monoksit gibi toksinlere maruz kalma, ilaç kullanımı ve doğum travması öyküde araştırılmalı ve görüntüleme incelemeleri yapılmalıdır. Wilson hastalığı, glutarik asidüri, propiyonik asidemi ve metilmalonik asidüri dışlanmalıdır. Çünkü bu hastalıklara bağlı distonilerde ancak seçilmiş olgularda yarar sağlanabilir.
(ii) Malüliyet: Distoni Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale (BFMDRS), Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS) veya Unified Dystonia Rating Scale (UDRS) ile değerlendirilebilir. Ayrıca ağrı ve engellilik ölçeklerinin uygulanması ve fonksiyonel kapasitenin değerlendirilmesi gerekmektedir.
(iii) Tıbbi tedaviye yetersiz yanıt (servikal distoni gibi fokal/segmental distoni tiplerinde botulinum toksininin uygulanmış olması şartıyla): Cerrahi için seçilmiş olgularda levodopa, antikolinerjik ilaç, baklofen ve tetrabenazin denenmiş, fokal ya da servikal distoniler için ise yeterli dozda botulinum toksini uygulanmış ve yarar sağlanmamış olmalıdır.
(iv) Fiziksel, kognitif ya da psikiyatrik kontraendikasyon olmaması: Jeneralize, servikal ve tardif distonilerde DBS kontraktürler ve kemik deformiteleri gelişmeden uygulanmalıdır. Kontraktür varlığını incelemek için hastanın genel anestezi altında muayene edilmesi gerekebilir.
(v) Hasta onayı: Distonide yarar geç dönemde ortaya çıktığından hastalar bu konuda özel olarak bilgilendirilmeli ve eğitilmelidir.

Tremor tedavisinde derin beyin stimülasyonu (DBS), Parkinson tremoru dışında birçok farklı tremor tipinde başarıyla uygulanmıştır. Bu tremor tipleri arasında esansiyel tremor, multipl skleroz ile ilişkili tremor[45], Holmes tremoru[46], monoklonal antikor ile ilişkili periferik nöropatiye bağlı tremor[47] gibi çeşitli nörolojik durumlar bulunmaktadır.

Esansiyel Tremor (ET): Esansiyel tremor, sık görülen bir nörolojik hastalıktır ve hastaların önemli bir kısmında ilaç tedavisine direnç gelişebilir. Yaklaşık %5'inde ise fonksiyonel kayıplar ve özürlülükler ortaya çıkabilir.[48,49] Özellikle tedaviye dirençli ve belirgin engellilik yaratan ET vakalarında cerrahi seçenekler değerlendirilmektedir.50 Bu seçeneklerden biri Ventral İntermediet Nucleus (VIM) DBSdir.

Etik ve mali nedenlerle çift kör çalışmalar mümkün olmasa da, VIM DBS'nin etkinliği açık ve kapalı durumdayken çeşitli derecelendirme ölçekleri kullanılarak değerlendirilmektedir. Yapılan çalışmalarda, tek taraflı VIM DBS sonrası, kapalı duruma göre açık durumda kontralateral (karşı taraftaki) uzuv tremorunda %60 ile %90 arasında düzelme rapor edilmiştir.[51] İki taraflı VIM DBS uygulamalarında ise %60 düzelme sağlanmıştır.

Posteriyor subtalamik alan (PSA) ve zona inserta gibi diğer hedef

bölgeler de ET tedavisinde DBS için seçenekler arasındadır.[52] Bu alanlar, özellikle dentatorubrotalamik yolağın prelemniskal radyasyon liflerini uyararak tremorun baskılanmasında etkili olduğu gösterilmiştir. Bazı durumlarda "double target" stimülasyonu planlanarak hem VIM hem de PSA'nın aynı elektrot trasesi içinde hedef alındığı çalışmalar yapılmıştır.

Sonuç olarak, DBS esansiyel tremor gibi çeşitli tremor tiplerinin tedavisinde etkili bir seçenek olarak karşımıza çıkmakta ve belirli vakalarda önemli derecede semptomatik rahatlama sağlayabilmektedir.

Multipl skleroza bağlı tremor: Tremorun baskılanması yaklaşık %50 oranında sağlanabilmektedir.[53] Esansiyel tremora oranla daha düşük iyilik hali elde edilmesi demiyelinizan sürecin devam etmesine ve serebellar tutulumun eşlik etmesi sonucu ortaya çıkan ataksiye bağlanmıştır. Multipl sklerozun hızlı progresif olduğu olgularda DBS uygulamasına karar vermek için iki defa düşünülmelidir. Görece olarak hastalığın son 6 ayda stabil seyretmiş olma şartı cerrahi öncesi aranmaktadır.

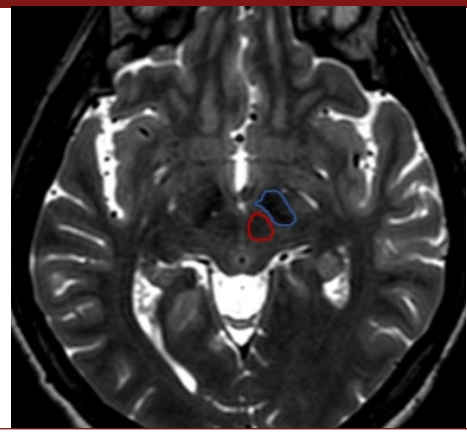
Holmes tremoru: Bu tremor tipinde, proksimal tutulum ön plandadır ve hem kinetik hem istirahat tremoru görülür. Postural tremor eşlik edebilir. Nadir görülen tremor tipi olduğu için cerrahi uygulamalar olgu sunumları ile sınırlıdır. Tıbbi tedaviye dirençli olgularda öncelikli hedef yapı talamik VIM çekirdeği olarak kabul edilmiştir.[54,55] Ancak proksimal tremoru kontrol etmekteki yetersizliği nedeniyle GPi56, subtalamik alan[57] veya ventral oral anteriyor çekirdek[58] genellikle VIM ile birlikte hedeflenen yapılar olmaktadır. Önemli ölçüde malüliyete neden olan bu tremorda cerrahi ile hastaların günlük aktivitelerini yerine getirmesini sağlayacak yanıtlar elde edilmiştir. Sınırlamalar hem VIM hem de STN uyarımı sonrası denge ve konuşma bozuklukları olarak bildirilmiştir. VIM söz konusu olduğunda ameliyat öncesi dönemde yürüme ya da denge bozukluğu yaşayan ve iki yanlı cerrahi uygulanan hastaların daha yüksek risk taşıdığı saptanmıştır.[59,60]

DBS cerrahisi: Yukarıda özetlenen bilgilerden de anlaşılacağı üzere DBS cerrahisi tek başına cerrahın karar verip uygulayacağı bir tedavi şekli değildir. Fonksiyonel nöroşirurjinin diğer uygulamalarında da olduğu gibi hareket bozuklukları cerrahisi gerek hazırlık aşamasında gerekse cerrahi sırasında multidisipliner bir ekip işidir. İdeal bir ekipte hareket bozuklukları nöroloğu ve beyin cerrahının yanı sıra psikiyatrist, nöropsikolog, elektrofizyolog, fizyoterapist ve hemşirenin de bulunması gereklidir.

Şüphesiz ki cerrahi kararı alınmış bir hastaya ameliyat öncesinde yapılan hazırlık aşamalarından en önemlisi uygun protokolde çekilmiş manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'dir. Stereotaktik cerrahinin ilk dekatlarına bakıldığında planlama ve hedefleme pnömoensefalografi ve stereotaktik atlas verilerine dayanarak yapılmaktaydı. Doğal olarak kişisel anatomik farklılıklar nedeniyle istenen hedeflere elektrotların yerleştirilmesi bugüne kıyasla daha güçtü. Radyolojik görüntüleme tekniklerinin gelişmesi bu cerrahideki başarılı hedefleme oranını eskiye göre belirgin arttırmıştır.[61,62] MRG teknolojisindeki ilerlemeler sayesinde eskiden görüntülenemeyen hedef yapıların bazıları bugün artık doğrudan görülerek hedeflenmeye başlamıştır (Şekil 1).[62]

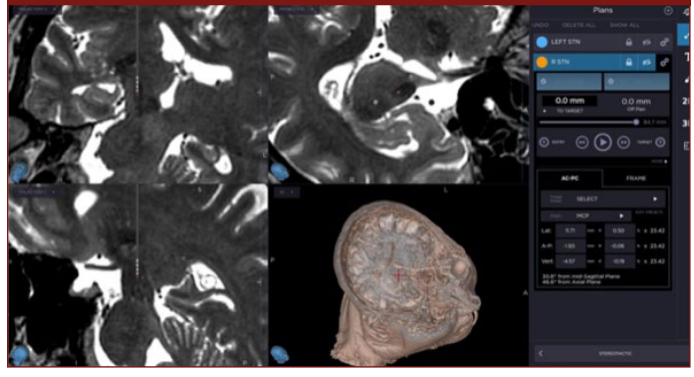
Hareket bozukluğu hastalarına MRG çekilmesi birkaç amaçla yapılmaktadır. Öncelikle hastaların DBS cerrahisine kontrendikasyon oluşturabilecek yapısal beyin lezyonlarının ya da hastalıklarının olmadığının gösterilmesi gerekir. Cerrahi planlama yapılması için özel bir protokolde çekimin yapılması gereklidir. Ayrıca cerrahi sonrasında elektrotların yerleşim yerinin kontrol edilmesi ve hematom ya da enfeksiyon olup olmadığının araştırılması amacıyla da MRG çekilebilmektedir. Planlama için yapılacak MRG görüntülemenin volumetrik sekansları içermesi ve 1mm ince kesitler ile kesitler arası boşluksuz görüntülemenin yapılması gereklidir. Anatomik hedeflerin görüntülenebilmesi için sıklıkla T2 sekansı ya da varyasyonları kullanılmakta olup çekim protokolüne mutlaka kontrastlı 3D T1 sekansı da ilave edilmelidir. Görüntülerin hareket artefaktları içermemesi için MRG randevusunun anestezili çekim şeklinde planlanması, ihtiyaç halinde görüntülemenin anestezi altında yapılması elzemdir. Tercihen görüntülemenin ameliyata olabilecek en yakın zamanda yapılması önerilmektedir.

Şekil 1. İdiopatik Parkinson hastalığı tanılı bir hastada derin beyin stimülasyonu ameliyatı öncesi çekilen T2 ağırlıklı aksiyel 3 Tesla manyetik rezonans görüntülemede mezensefalondan geçen kesitlerde nukleus ruber (kırmızı sınırlı) ve anterolateralinde subtalamik nükleus (mavi sınırlı) görülebilmektedir.



Elde edilen görüntüler stereotaksik cerrahi planlama programlarına yüklenerek bilgisayar marifetiyle hedef ve giriş yerleri belirlenerek elektrodun trasesi oluşturulur. Trasenin hedef nükleus içerisindeki seyrinin yanı sıra elektrodun beyin içerisinde kat edeceği yolun damarlara denk gelmeyecek şekilde güvenli olduğuna da dikkat edilmelidir (Şekil 2).

Şekil 2. Burada sağ subtalamik nukleusa yerleştirilmesi planlanan elektrod bilgisayar ekranında sanal olarak oluşturulup hedef çekirdekteki konumu ve trasesi komşuluğundaki vasküler yapılarla ilişkisi değerlendirilmektedir.



Ameliyat sabahı ilk olarak hastaya stereotaksi başlığı takılır. Sıklıkla iPH ve ET hastaları uyanık ameliyat edilirken distoni hastaları anestezi altında ameliyat edilmektedir. Başlık takılırken tespit yerlerinin saha temizliği dezenfektan solüsyonlarla yapılır. Saçlı deri bloğu yapılarak hastaların mümkün olduğunca ağrı hissetmesi önlenir. Tespit vidalarının denk geldiği cilt bölgelerine de ilave lokal anestezik uygulanır. Başlığın düzleminin anterior komissür ile posterior komissürü birleştiren hatta paralel olmasına, kafa şekline göre simetrik yerleştirilmesine özen gösterilmelidir. Başlık takıldıktan sonra hasta bilgisayarlı tomografi (BT) ünitesine alınarak volümetrik görüntüleme yapılır. Elde edilen görüntüler referans kabul edilerek daha önce çekilen MRG görüntüleri ile bilgisayar ortamında birleştirilir. Böylece planlanan elektrot traselerinin mevcut başlık üzerine yerleştirilecek stereotaksik aparatlar ile uygulanabilmesi için gerekli koordinat bilgileri elde edilir.

Ameliyathane ortamına giriş çıkışların, hastanın uyanık olduğu ve yabancı cisim implantasyonu yapılacağı dikkate alınarak minimum düzeyde tutulması gereklidir. Hastanın anksiyetesini arttırmayacak şekilde ortamda tedbirlerin alınması önemlidir. Steril olarak hastanın örtülmesi aşamasında şeffaf örtülerin kullanılması, hastanın kolay muayene edilebilmesini sağlayacak ve klostrofobik olmayacak şekilde örtülmesine dikkat edilmelidir. Mevcut stereotaksi sistemleri aynı anda 5 mikroelektrodun yerleştirilmesine olanak sağlasa da sıklıkla bu sayıdan daha az sayıda mikroelektrod kullanılmaktadır. Kaç adet mikroelektrodun kullanılacağına planlama aşamasında karar verilmelidir. Cerrahi sırasında ameliyathane salonunda nöropsikoloğun bulunması ve sürekli hasta ile iletişimde olması hastanın anksiyetesini azaltmaktadır. Gerekli steril düzenek kurulduktan sonra hastanın elektrot giriş bölgesine cilt insizyonu ardından "burr hole" açılır. Ardından duratomi yapıldıktan sonra mikroelektrotlar beyine yerleştirilir. Bu aşamada hastanın arteriyel tansiyonu kontrol edilmelidir. Eğer yüksek ise gerekli müdahale anestezi ekibi tarafından yapıldıktan ve normotansif değerler elde edildikten sonra beyin dokusuna mikroelektrotlar yerleştirilmelidir. Mikroelektrotların yerleştirildikleri ilk konum genellikle hedeften 10 mm proksimalde kalmaktadır. Mikroelektrot kayıtlama başladıktan sonra hedef nukleusun elektrofizyolojik özelliklerine göre aktivitenin başlayacağı derinlik, aktivitenin kesintisiz devam ettiği mesafeler not edilmelidir. Örneğin iPH'da STN motor bölümünde artmış zemin aktivitesi üzerinde "irregular burst" (düzensiz elektriksel boşalımlar) paterni görülmektedir. Mikroelektrotlar aracılığı ile yapılan tek hücre kayıtları ilk 5mm'de birer mm'lik adımlarla, daha sonra yarımşar milimetrelik adımlarla yapılmaktadır. Eş zamanlı olarak mikroelektrotlar aracılığı ile elde edilen veriler kaydedilmelidir (Şekil 3A). Gerekli kayıt işleminin ardından birbirine paralel mikroelektrotların elektrofizyolojik verileri kıyaslanarak optimal olan traseye karar verilir. Ardından bu trasenin belirlenen derinliklerine elektrik uyarılar verilerek hasta nörolog tarafından muayene edilir. Muayene bulgularına bakılarak elektrik uyarının hem etkinliği hem de yan etkileri değerlendirilir (Şekil 3B). Yan etkilerin düşük şiddetli uyarı ile ortaya çıktığı ve/veya etkinliğin tespit edilemediği durumlarda alternatif traseler de uyarılarak muayene bulguları kontrol edilir. Optimum trase ve kontak noktalarının hangi derinliğe yerleştirileceğine karar verildikten sonra kalıcı elektrodun implantasyonu yapılır. Bilateral elektrot yerleştirilmesi planlanan hastalarda aynı işlemler karşı tarafa da uygulanır. Bu aşamadan sonra hastanın uyanık olarak ameliyata devam etmesine ihtiyaç kalmadığı için hasta anestezi ekibi tarafından uyutulur. Stereotaksi başlığı çıkarıldıktan sonra hasta yeniden steril örtülür ve elektrotların, uzatma kabloları aracılığı ile gövdeye yerleştirilen IPG cihazı ile bağlantısı sağlanır. Distoni hastaları uyanık ameliyata uygun olmadıkları için cerrahi işlemlerin tamamı anestezi altında yapılır. Ancak bu noktada elektrofizyolojik kaydın yapılabilmesi için hastaya total intravenöz anestezi verilmesi, nöromüskuler blokaj ve inhalasyon anestezisinden uzak durulması gereklidir.

Cerrahi işlemi tamamlanan hasta uyandırıldıktan sonra nörolojik muayenesi derhal yapılmalıdır. Yeni bir nörolojik problemin kaydedildiği olgularda beklemeden radyolojik görüntülemenin yapılması gereklidir. Aksi halde hastanın derlenmesini takiben aynı gece yapılacak BT inceleme ile hematom olup olmadığı kontrol edilir. Ayrıca postoperatif BT görüntüleri preoperatif planlama görüntüleri ile birleştirilerek yerleştirilen elektrot traselerinin, planlanan traseler ile ne derece örtüştüğü de kontrol edilmelidir (Şekil 4).

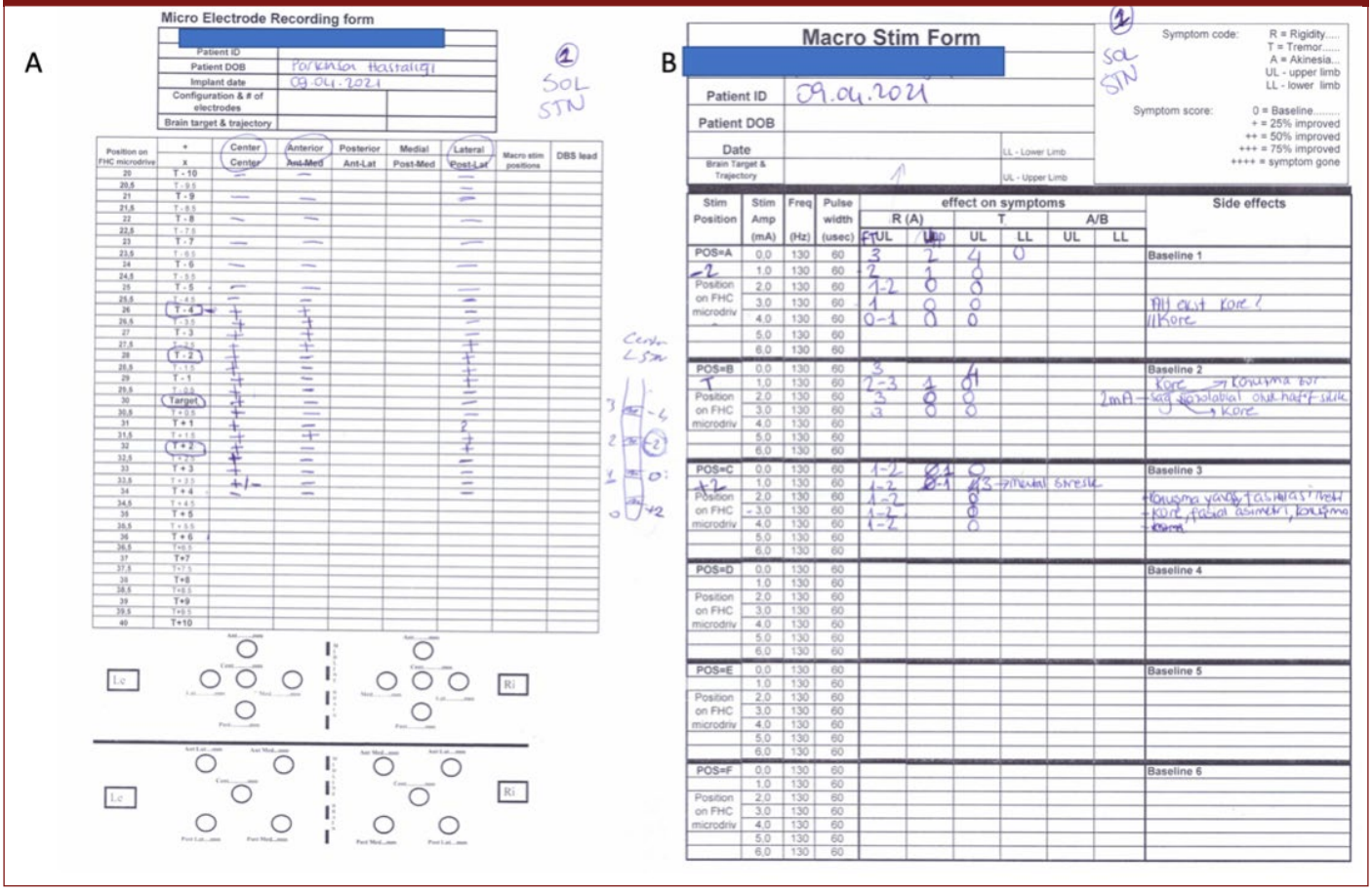
Tüm bu aşamalardan sonra genellikle elektrik stimülasyonun açılması için 10-14 gün beklenir. İlk açılışın özel olarak planlanması gerekir. Çünkü hasta ve hekim için uzun ve yorucu olabilmektedir.

Derin Beyin Stimulasyonu ve Gelecek

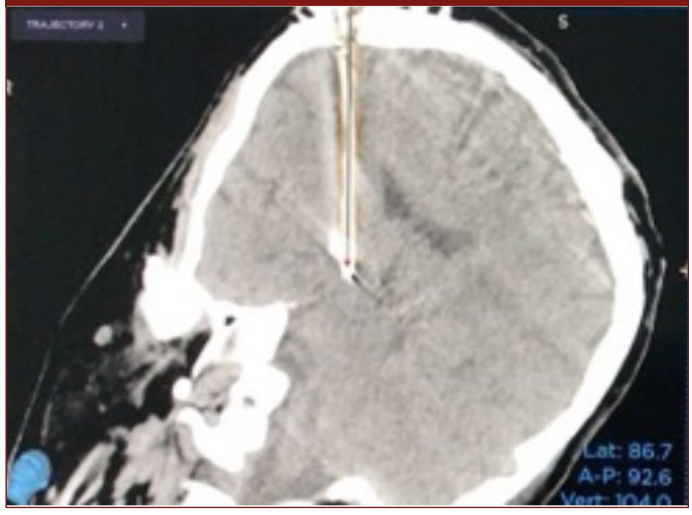
Hareket bozuklukları cerrahisindeki yeni değişimler endikasyonlar, görüntüleme, *şarj edilebilir batarya, kapalı devreler ve elektrotlar* başlıkları altında incelenebilir.[63] Şarj edilebilir batarya seçilmiş hastalar tarafından iyi tolere edilir, ancak çoğu hasta bunu zor bulmaktadır ve bu nedenle şarj edilebilir batarya kullanma seçimi dikkatle değerlendirilmelidir. Son 10 yılda DBS alanındaki belki de en önemli teknik ilerleme, yönlü ('directional') elektrotların ortaya çıkışı olmuştur. Şu anda Avrupa'da onaylanan bu elektrotlar elektrik alanının yönünü değiştirmeye izin verir ve DBS uygulanan hastalarda klinik faydalar optimize edilerek yan etkilerden kaçınılabilir.[64]

Hareket bozukluklarında DBS cerrahisinin palyatif tedavi yöntemi olduğu unutulmamaktadır. Hastalıkların doğası gereği progresyonları nedeniyle stimülasyon parametrelerinin tıpkı ilaç dozları gibi tekrar tekrar düzenlenmesi gerekebilir. Bu konuda hasta ve yakınlarının ameliyat öncesi dönemde yeterince bilgilendirilmesi hasta ve yakınlarının DBS cerrahisinden beklentilerinin gerçekçi düzeyde olmasını sağlamaya yardımcı olmaktadır.

Şekil 3. A. İdiopatik Parkinson hastalığı nedeniyle Subtalamik Nükleus derin beyin stimulasyon ameliyatı yapılmakta olan bir hastanın mikroelektrod kayıt bulguları. Merkez, anterior ve lateral traselerdeki mikroelektrotlar aracılığı ile yapılan tek hücre kayıtlarına göre en uzun ve kesintisiz motor STN elektrofizyolojik özelliklerini gösteren trase merkezdeki olmuş. B. Makrostimülasyon aşamasında merkez trase üç ayrı derinlikte 1-4 mA aralığında uyarılarak etki (rijidite, tremor, bradikinezi) ve yan etkileri not edilmiş. Bu bulgulara göre kalıcı olarak yerleştirilecek elektrodun



Şekil 4. İdiopatik Parkinson hastalığı nedeniyle subtalamik nükleusa elektrot yerleştirilmiş olan hastaya post-operatif aynı gece alınan kontrol beyin tomografi görüntülemesinde preoperatif planlanan trase ile kalıcı elektrodun üst üste bindiği görülmetedir.



Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazar çıkar çatışması bildirmemiştir.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Declaration of Interests: The author declares that there are no competing interests.

Kaynaklar

1. Rezai AR, Machado AG, Deogaonkar M, Azmi H, Kubu C, Boulis NM. Surgery for movement disorders. *Neurosurgery.* 2008;62(Suppl 2):809-839. [Crossref]
2. Cooper IS. Ligation of the anterior choroidal artery for involuntary movements; parkinsonism. *Psychiatr Q.* 1953;27(2):317-319. [Crossref]
3. Lee DJ, Lozano CS, Dallapiazza RF, Lozano AM. Current and future directions of deep brain stimulation for neurological and psychiatric disorders. *J Neurosurg.* 2019;131(2):333-342. [Crossref]
4. Brice J, McLellan L. Suppression of intention tremor by contingent deep-brain stimulation. *Lancet.* 1980;1(8180):1221-1222. [Crossref]
5. Benabid AL, Pollak P, Louveau A, Henry S, de Rougemont J. Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM

thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease. *Appl Neurophysiol.* 1987;50 (1-6):344-346. [Crossref]
6. Stefani A, Pierantozzi M, Ceravolo R, Brusa L, Galati S, Stanzione P. Deep brain stimulation of pedunculopontine tegmental nucleus (PPTg) promotes cognitive and metabolic changes: a target-specific effect or response to a lowfrequency pattern of stimulation? *Clin EEG Neurosci.* 2010;41(2):82-86. [Crossref]
7. Dostrovsky JO, Lozano AM. Mechanisms of deep brain stimulation. *Mov Disord.* 2002;17(Suppl 3):S63-68. [Crossref]
8. Bonomo R, Elia AE, Bonomo G, Romito LM, Mariotti C, Devigili G, Cilia R, Giossi R, Eleopra R. Deep brain stimulation in Huntington's disease: a literature review. *Neurol Sci.* 2021 Nov;42(11):4447-4457. [Crossref]
9. Artusi CA, Rinaldi D, Balestrino R, Lopiano L. Deep brain stimulation for atypical parkinsonism: A systematic review on efficacy and safety. *Parkinsonism Relat Disord.* 2022;96:109-118. [Crossref]
10. Limousin P, Krack P, Pollak P, Benazzouz A, Ardouin C, Hoffmann D, et al. Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 1998;339(16):1105-1111. [Crossref]
11. Chahine LM, Ahmed A, Sun Z. Effects of STN DBS for Parkinson's disease on restless legs syndrome and other sleep-related measures. *Parkinsonism Relat Disord.* 2011;17(3):208-211. [Crossref]
12. Krack P, Batir A, Van Blercom N, Chabardes S, Fraix V, Ardouin C, et al. Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 2003;349(20):1925-1934. [Crossref]
13. Capecci M, Ricciuti RA, Burini D, Bombace VG, Provinciali L, Iacoangeli M, et al. Functional improvement after subthalamic stimulation in Parkinson's disease: a non-equivalent controlled study with 12-24 month follow up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005;76(6):769-774. [Crossref]
14. Pahwa R, Factor SA, Lyons KE, Ondo WG, Gronseth G, Bronte-Stewart H, et al. Practice Parameter: treatment of Parkinson disease with motor fluctuations and dyskinesia (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2006;66(7):983-995. [Crossref]
15. Langston JW, Widner H, Goetz CG, Brooks D, Fahn S, Freeman T, et al. Core assessment program for intracerebral transplantations (CAPIT). *Mov Disord* 1992;7(1):2-13. [Crossref]
16. Defer GL, Widner H, Marié RM, Rémy P, Levivier M. Core assessment program for surgical interventional therapies in Parkinson's disease (CAPSIT-PD). *Mov Disord.* 1999;14(4):572-584. [Crossref]
17. Saint-Cyr JA, Trépanier LL, Kumar R, Lozano AM, Lang AE. Neuropsychological consequences of chronic bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Brain.* 2000;123(Pt 10):2091-2108. [Crossref]
18. Limousin P, Speelman JD, Gielen F, Janssens M. Multicentre European study of thalamic stimulation in parkinsonian and essential tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1999;66(3):289-296. [Crossref]
19. Rodriguez RL, Fernandez HH, Haq I, Okun MS. Pearls in patient selection for deep brain stimulation. *Neurologist.* 2007;13(5):253-260. [Crossref]
20. Siddiqui MS, Ellis TL, Tatter SB, Okun MS. Deep brain stimulation: treating neurological and psychiatric disorders by modulating brain activity. *NeuroRehabilitation.* 2008;23(1):105-113. [Crossref]
21. Guzzi G, Della Torre A, Chirchiglia D, Volpentesta G, Lavano A. Critical reappraisal of DBS targeting for movement disorders. *J Neurosurg Sci.* 2016;60(2):181-188.
22. Hariz MI, Krack P, Alesch F, Augustinsson LE, Bosch A, Ekberg R, et al. Multicentre European study of thalamic stimulation for parkinsonian tremor: a 6 year follow-up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008;79(6):694-699. [Crossref]
23. Kumar R, Lozano AM, Sime E, Lang AE. Long-term follow-up of thalamic deep brain stimulation for essential and parkinsonian tremor. *Neurology.* 2003;61(11):1601-1604. [Crossref]
24. Krack P, Pollak P, Limousin P, Hoffmann D, Xie J, Benazzouz A, et al. Subthalamic nucleus or internal pallidal stimulation in young onset Parkinson's disease. *Brain.* 1998;121(Pt 3):451-457. [Crossref]
25. Ogura M, Nakao N, Nakai E, Uematsu Y, Itakura T. The mechanism and effect of chronic electrical stimulation of the globus pallidus for treatment of Parkinson disease. *J Neurosurg.* 2004;100(6):997-1001. [Crossref]
26. Appleby BS, Duggan PS, Regenberg A, Rabins PV. Psychiatric and neuropsychiatric adverse events associated with deep brain stimulation: A metaanalysis of ten years' experience. *Mov Disord.* 2007;22(12):1722-1728. [Crossref]
27. Houeto JL, Mesnage V, Mallet L, Pillon B, Gargiulo M, du Moncel ST, et al. Behavioural disorders, Parkinson's disease and subthalamic stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72(6):701-707. [Crossref]
28. Hilker R, Antonini A, Odin P. What is the best treatment for fluctuating Parkinson's 40 disease: continuous drug delivery or deep brain stimulation of the subthalamic nucleus? *J Neural Transm* 2011;118:907-914. [Crossref]
29. Albanese A, Bhatia K, Bressman SB, Delong MR, Fahn S, Fung VS, Hallett M, Jankovic J, Jinnah HA, Klein C, Lang AE, Mink JW, Teller JK. Phenomenology and classification of dystonia: a consensus update. *Mov Disord.* 2013;28(7):863-873. [Crossref]
30. Coubes P, Roubertie A, Vayssiere N, Hemm S, Echenne B. Treatment of DYT1- generalised dystonia by stimulation of the internal globus pallidus. *Lancet.* 2000;355 (9222):2220-2221. [Crossref]
31. Thevathasan W, Gregory R. Deep brain stimulation for movement disorders. *Pract Neurol.* 2010;10(1):16-26. [Crossref]
32. Kupsch A, Kuehn A, Klaffke S, Meissner W, Harnack D, Winter C, et al. Deep brain stimulation in dystonia. *J Neurol.* 2003;(Suppl 1):I47-52. [Crossref]
33. Magariños-Ascone CM, Regidor I, Gómez-Galán M, Cabañes-Martínez L, FigueirasMéndez R. Deep brain stimulation in the globus pallidus to treat dystonia: electrophysiological characteristics and 2 years' follow-up in 10 patients. *Neuroscience.* 2008;152(2):558-571. [Crossref]
34. Cacciola F, Farah JO, Eldridge PR, Byrne P, Varma TK. Bilateral deep brain stimulation for cervical dystonia: long-term outcome in a series of 10 patients. *Neurosurgery* 2010;67(4):957-963. [Crossref]
35. Speelman JD, Contarino MF, Schuurman PR, Tijssen MA, de Bie RM. Deep brain stimulation for dystonia: patient selection and outcomes. *Eur J Neurol.* 2010;17 Suppl 1:102-106. [Crossref]
36. Vidailhet M, Vercueil L, Houeto JL, Krystkowiak P, Benabid AL, Cornu P, et al. Bilateral deep-brain stimulation of the globus pallidus in primary generalized dystonia. *N Engl J Med.* 2005;352(5):459-467. [Crossref]
37. Kupsch A, Benecke R, Müller J, Trottenberg T, Schneider GH, Poewe W, et al. Pallidal deep-brain stimulation in primary generalized or segmental dystonia. *N Engl J Med.* 2006;355:1978-1990. [Crossref]
38. Andrews C, Aviles-Olmos I, Hariz M, Foltynie T. Which patients with dystonia benefit from deep brain stimulation? A metaregression of individual patient outcomes. J *Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2010;81:1383-1389. [Crossref]
39. Aravamuthan BR, Waugh JL, Stone SS. Deep brain stimulation for monogenic dystonia. *Curr Opin Pediatr.* 2017;29(6):691-696. [Crossref]
40. Isaias IU, Alterman RL, Tagliati M. Outcome predictors of pallidal stimulation in patients with primary dystonia: the role of disease duration. *Brain.* 2008;131(Pt 7):1895-1902. [Crossref]
41. Huh R, Han IB, Chung M, Chung S. Comparison of treatment results between selective peripheral denervation and deep brain stimulation in patients with cervical dystonia. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2010;88(4):234-238. [Crossref]
42. Sako W, Morigaki R, Mizobuchi Y, Tsuzuki T, Ima H, Ushio Y, et al. Bi-

lateral pallidal deep brain stimulation in primary Meige syndrome. *Parkinsonism Relat Disord*. 2011;17(2):123-125. **[Crossref]**
43. Woehrle JC, Blahak C, Kekelia K, Capelle HH, Baezner H, Grips E, et al. Chronic deep brain stimulation for segmental dystonia. *Stereotact Funct Neurosurg* 2009;87(6):379-384. **[Crossref]**
44. Timmermann L, Pauls KA, Wieland K, Jech R, Kurlemann G, Sharma N, et al. Dystonia in neurodegeneration with brain iron accumulation: outcome of bilateral pallidal stimulation. *Brain* 2010;133(Pt 3):701-712. **[Crossref]**
45. Torres CV, Moro E, Lopez-Rios AL, Hodaie M, Chen R, Laxton AW, et al. Deep brain stimulation of the ventral intermediate nucleus of the thalamus for tremor in patients with multiple sclerosis. *Neurosurgery.* 2010;67(3):646-651. **[Crossref]**
46. Aydin S, Abuzayed B, Kiziltan G, Gunduz A, Yagci S, Mengi M, Kizilkilic O, Uzan M, Hanci M. Unilateral thalamic Vim and GPi stimulation for the treatment of Holmes' tremor caused by midbrain cavernoma: case report and review of the literature. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg*. 2013;74(4):271-276. **[Crossref]**
47. Shields DC, Flaherty AW, Eskandar EN, Williams ZM. VIM Thalamic Stimulation for Monoclonal Gammopathy-Associated Tremor. *Neurosurgery.* 2011;68(5):E1464-1467. **[Crossref]**
48. Louis ED. Clinical practice. Essential tremor. *N Engl J Med*. 2001;345(12):887-891. **[Crossref]**
49. Louis ED, Gerbin M, Mullaney MM. What is the functional significance of nondominant arm tremor in essential tremor? *Mov Disord*. 2010;25(15):2674-2678. **[Crossref]**
50. Zesiewicz TA, Elble R, Louis ED, Hauser RA, Sullivan KL, Dewey RB Jr, et al. Practice parameter: therapies for essential tremor: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2005;64(12):2008-2020. **[Crossref]**
51. Zhang K, Bhatia S, Oh MY, Cohen D, Angle C, Whiting D. Long-term results of thalamic deep brain stimulation for essential tremor. *J Neurosurg*. 2010;112(6):1271-1276. **[Crossref]**
52. Plaha P, Javed S, Agombar D, O' Farrell G, Khan S, Whone A, et al. Bilateral caudal zona incerta nucleus stimulation for essential tremor: outcome and quality of life. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2011;82(8):899-904. **[Crossref]**
53. Mandat T, Koziara H, Tutaj M, Rola R, Bonicki W, Nauman P. Thalamic deep brain stimulation for tremor among multiple sclerosis patients. *Neurol Neurochir Pol*. 2010;44(6):542-545. **[Crossref]**
54. Acar G, Acar F, Bir LS, Kızılay Z, Cırak B. VIM stimulation in Holmes' tremor secondary to subarachnoid hemorrhage. *Neurol Res*. 2010;32(9):992-994. **[Crossref]**
55. Kudo M, Goto S, Nishikawa S, Hamasaki T, Soyama N, Ushio Y, et al. Bilateral thalamic stimulation for Holmes' tremor caused by unilateral brainstem lesion. *Mov Disord*. 2001;16(1):170-174. **[Crossref]**
56. Lim DA, Khandhar SM, Heath S, Ostrem JL, Ringel N, Starr P. Multiple target deep brain stimulation for multiple sclerosis related and poststroke Holmes' tremor. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2007;85(4):144-149. **[Crossref]**
57. Kitagawa M, Murata J, Kikuchi S, Sawamura Y, Saito H, Sasaki H, et al. Deep brain stimulation of subthalamic area for severe proximal tremor. *Neurology.* 2000;55(1):114-116. **[Crossref]**
58. Romanelli P, Brontë-Stewart H, Courtney T, Heit G. Possible necessity for deep brain stimulation of both the ventralis intermedius and subthalamic nuclei to resolve Holmes tremor. Case report. *J Neurosurg*. 2003;99(3):566-571. **[Crossref]**
59. Hwynn N, Hass CJ, Zeilman P, Romrell J, Dai Y, Wu SS, et al. Steady or not following thalamic deep brain stimulation for essential tremor. *J Neurol*. 2011;258(9):1643-1648. **[Crossref]**
60. Dormont D, Seidenwurm D, Galanaud D, Cornu P, Yelnik J, Bardinet E. Neuroimaging and deep brain stimulation. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2010;31(1):15-23. **[Crossref]**
61. Frey J, Cagle J, Johnson KA, Wong JK, Hilliard JD, Butson JR, et al. Past, Present, and Future of Deep Brain Stimulation: Hardware, Software, Imaging, Physiology and Novel Approaches. *Front Neurol*. 2022;13:825178. **[Crossref]**
62. Boutet A, Chow CT, Narang K, Elias GJB, Neudorfer C, Germann J, et al. Improving Safety of MRI in Patients with Deep Brain Stimulation Devices. *Radiology.* 2020;296(2):250-262. **[Crossref]**
63. Rowland NC, Sammartino F, Lozano AM. Advances in surgery for movement disorders. *Mov Disord*. 2017;32(1):5-10. **[Crossref]**
64. Timmermann L, Jain R, Chen L, Maarouf M, Barbe MT, Allert N, et al. Multiple-source current steering in subthalamic nucleus deep brain stimulation for Parkinson's disease (the VANTAGE study): a non-randomised, prospective, multicentre, open-label study. *Lancet Neurol*. 2015;14(7):693-701. **[Crossref]**

BÖLÜM 6
HAFIZA, BİLİŞSEL İŞLEV BOZUKLUKLARI, DEMANSLAR

BÖLÜM 6.1
DEMANSA GİRİŞ: EPİDEMİYOLOJİ, TANIMLAR VE AYIRICI TANI

Gökhan ERKOL

DOI: 10.5152/5861

Demansa Giriş: Epidemiyoloji, Tanımlar ve Ayırıcı tanı

Introduction to Dementia: Epidemiology, Definitions and Differential Diagnosis

BÖLÜM HAKKINDA

Alzheimer hastalığı demansa en sık neden olan hastalıktır. Ayırıcı tanı yapılırken tablo önce bilişsel kayba yol açan diğer tablolardan ve sonra da demans nedeni olan diğer hastalıklardan ayırt edilmelidir. İlk grupta depresyon ve deliryum sonucu ortaya çıkan bilişsel kayıp yer alırken, ikinci grupta Lewy cisimcikli demans, fronto temporal lobar dejenerasyon sayılabilir. Ayırıcı tanıda öykü, nörolojik ve nöropsikolojik muayene ve yardımcı tanı yöntemleri (biyo belirteçler ve görüntüleme) kullanılabilecek araçlardandır.

Anahtar kelimeler: Alzheimer hastalığı; biyolojik belirleyiciler; tanı, ayırıcı tanı

ABOUT the CHAPTER

Alzheimer's disease is the leading cause of dementia. When one attempt to make a differential diagnosis, the first entity that has to be taken into consideration is cognitive impairement

due to depression or delirium. When the diagnosis is established; other conditions result in dementia, (eg. frontotemporal lobar degeneration, Lewy body dementia and vascular dementia) need to be differentiated from dementia of Alzheimer type (DAT). Taking a detailed history, neurological and neuropsychological examinations and ancillary testings (eg. biomarkers and neuroimaging) are the most useful tools to differentiate DAT from other dementia syndromes.

Keywords: Alzheimer disease; biological markers; diagnosis, differential

Demans, kişinin bilişsel işlevlerinde sıklıkla ilerleyici olarak bozulma ile giden bir klinik tablodur. Daha önceden edinilen işlev düzeyinden düşüşle karakterizedir ve bu bilişsel yeti kaybı günlük yaşamı etkileyecek düzeydedir.

65 yaş civarında % 1-2 olan prevalans, 80 yaş grubunda % 10-15'e ulaşır. 90 yaş üzeri grupta ise % 40'ı aşar. Gelişmiş ülkelerde daha uzun olan yaşam süresi 65 yaş üzeri total prevalansı % 7' den % 8-10 düzeylerine çıkarır.[1, 2]

Bu düzeye ulaşmamış bilişsel kayıp hafif bilişsel bozukluk olarak adlandırılır ve altta yatan patolojiye göre ya da tek alanı mı yoksa birden fazla alanı mı tuttuğuna göre tanımlanır. [3]

Demans tanısı koyarken yapılması gerekenlerden biri hastalığın varlığının kanıtlanması, diğeri de hastalığın yol açtığı bilişsel yıkımın derecesinin saptanmasıdır. Eğer herhangi bir hastalık "demans" tablosuna yol açmışsa, bu demansın bilişsel yıkıma yol açan diğer klinik durumlardan ayrılması ve diğer demanslarla da ayırıcı tanısının yapılması gereklidir.

Demansa benzer klinik tablolara en önemli iki örnek; demansın görüldüğü yaşlarda oldukça sık olarak karşılaştığımız; deliryum ve depresyona bağlı bilişsel kayıptır.

Alzheimer hastalığına bağlı demans (AD) ve depresyon arasında oldukça yakın bir ilişki söz konusudur. Bu ilişki üç şekilde karşımıza çıkabilir. İlk durum en sık rastlanan durumdur ve demansın ayırıcı tanısında en önemli yeri tutar. Geç yaş depresyonu AD için bir risk faktörüdür ve demans başlamadan önceki 2 yıla kadar gözlenebilir.[4] Bu hastalar diğer yakınmalarının yanı sıra bilişsel kayıptan da büyük oranda yakınırlar. Ayrıca çektikleri mental sıkıntı nedeniyle etraflarında olanlara karşı dikkatleri azalmıştır ve yeni bilgileri

CC BY 4.0: Telif hakkı yazarlardadır. Bu kitabın içeriği Creative Commons Atıf 4.0 Uluslararası lisans altında lisanslanmıştır.

Gökhan Erkol

Koç Üniversitesi Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye.
E-posta: gerkol@kuh.ku.edu.tr

Bu bölümü alıntıla / Cite this chapter as:
Erkol G. Demansa giriş: Epidemiyoloji, tanımlar ve ayırıcı tanı. Siva A, Kızıltan M, Yeni SN, Karaali Savrun F, ed. *Nöroloji Ders Kitabı II: Sinir Sistemi Hastalıkları ve Tedavi* içinde. İstanbul: İÜC Üniversite Yayınevi; 2024: 308-312 . Cilt II.

kayıt zorluğu yaşarlar. Ek olarak depresyon sırasında ortaya çıkan monoamin değişiklikleri ya da kortikal metabolizma değişmeleri hastaların bilişsel kaybına katkıda bulunuyor olabilir. AD ve depresyon birlikteliğinin ikinci şekli özellikle bilişsel performans gerektiren işlerde çalışan yüksek eğitimli kişilerde demansın erken dönemlerinde kendi bilişsel yitimlerinin farkına varmaları ile reaktif olarak gözlenebilen depresyondur. Son olarak AD'nın gidişi sırasında beyindeki nörotransmiter değişiklikleri hastalarda depresyona yol açabilir.5

Depresyondaki bilişsel kayıpları demansdan ayıran en önemli özellikler aşağıdaki gibidir:

Demans sıklıkla yavaş başlayan bir hastalıkken, depresyon başlangıcı daha çok anidir. Demanslı hastaları yakınlarının hastaneye getirmesi daha alışılmış bir durum iken, depresyonlu hastalar ise tersine kendileri başvururlar. Depresyonlu hastaların yakınmaları bilişsel kayıplarından daha fazla iken, demansta tersi bir durum söz konusudur. Demanslı hastalar yanlış da olsa sorulan sorulara yanıt verme çabası içindedir. Depresyonda 'bilmiyorum' yanıtı sık kullanılır. Demansta en azından başlangıçta yakın bellek daha ön planda tutulur, depresyonda yakın ve uzak bellek eşit etkilenir. Demansta, özellikle de Alzheimer demansında ön planda epizodik bellek tutulmuşken, depresyonda dikkat bozukluğuna ikincil bellek sorunu vardır. Demanslı hastanın duygudurumu değişken iken depresyonda sıklıkla artmış bir keder hali vardır.[6, 7, 8]

Demansdan ayrılması gereken ikinci tablo sıklıkla bu hastalıkla benzer yaşlarda ortaya çıkan ve çoğunlukla eşlik eden bir tıbbi durum, bir operasyon ya da çoklu ilaç kullanımının söz konusu olduğu deliryumdur. Bu tabloda esas bilişsel kayıp dikkat alanındadır. Dikkatin odaklanması, bir objeden diğerine kaydırılması ya da sürdürülmesindeki bozukluk söz konusudur. Ek olarak yürütücü işlevler ön planda olmak üzere belleği (dikkat etkilenmesine ikincil) ve oryantasyon gibi diğer bilişsel alanları da tutabilir. Bu klinik tablo da hızlı başlangıçlıdır. Beraberinde ajitasyon ya da uykuya eğilim hali gözlenebilir. Dalgalı bir seyir göstermesi de temel özelliklerdendir. Uyku döngüsü bozuklukları sıklıkla eşlik eder. Hastalar gündüz uykuya eğilimli iken gece tamamen uyanık halde olabilirler. Tablonun, ortaya çıkaran durumun düzeltilmesi ile belli oranda düzelebilir olması demanstan ayırmada yardımcıdır. Bununla beraber bazı hastalarda önceden var olan demansın üzerine eklenmiş olması ayrımı daha da güçleştirebilir. [9, 10, 11]

Demans düşünülen bir hastada, depresyon ve deliryumdan ayrım yapıldıktan sonraki adım; demansa yol açan hastalığın ortaya konmasıdır. Bu hastalıklar sıklıkla 2 grupta toplanarak incelenir. İlk grup dejeneratif hastalıklar grubu olup; Alzheimer demansı, Lewy cisimcikli demans ve Parkinson hastalığı demansı, frontotemporal demans gibi hastalıkları içerir. İkinci grupta ise nörodjeneratif olmayan; vasküler demans, normal basınçlı hidrosefali, otoimmun ve paraneoplastik tablolar ile ortaya çıkan demanslar sayılabilir. Adı geçen hastalık listelerine her iki grup için de birçok farklı hastalık daha eklenebilir.

Çeşitli çalışmalarda oldukça farklı oranlar ortaya çıksa da; 65 yaş öncesinde ilk 3 demans nedenini Alzheimer hastalığı demansı, vasküler demans ve frontotemporal demans oluşturmakta iken 65 yaş üzerindeki kişilerde Frontotemporal demansın oranı azalmakta ve Alzheimer hastalığı demansı ve Lewy cisimcikli demansın oranının arttığı izlenmektedir. 65 yaş öncesinde alkolle ilişkili demans, travma nedenli demans ta söz edilmesi gereken nedenler arasındadır. Demansların hemen tamamı için geçerli olan değiştirilebilir ve değiştirilemez risk faktörleri vardır. Yaş, cinsiyet ve genetik faktörler ilk grupta yer alırken; hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi, eğitim eksikliği gibi risk faktörleri ise ikinci gruptadır.[12]

Demans nedenlerinin birbirinden ayrılmasında elimizde birden çok yardımcı vardır. Hastalığın hikâyesi, hastanın nöropsikolojik incelenmesi, nörolojik muayene bulguları, yardımcı tanı yöntemleri ve bu yöntemlerin de artık hastalığın tanımlamasına girmiş olduğu tanı ölçütleri bu yardımcı yöntemler arasında sayılabilir.

Hastalık Hikâyesi ve Eşlik Eden Nörolojik Bulgular

Demansı ileri evreye ulaşmış bir hastanın etiyolojisinin belirlenmesi, hastanın sadece o anki incelemesi ile yapılmaya çalışıldığında oldukça büyük güçlükler söz konusudur. Nedeni ne olursa olsun tüm demansların son dönem yakınmaları, belli bir orana kadar yardımcı tanı yöntemleri ve hatta nöropsikolojik değerlendirmeleri birbirlerine benzer. Bu nedenle hastanın başlangıcındaki özelliklerin güvenilir bir hasta yakınından öğrenilmesi oldukça yararlı olacaktır. Ek olarak; hastada hastalığın başında ya da gidişi sırasında ortaya çıkabilecek nörolojik muayene bulguları da; tanıda bize yardım edebilir.

AD söz konusu olduğunda ilk ortaya çıkan ve hastalık boyunca ön planda olan yakınma sıklıkla bellek bozukluğudur. Başlangıçta tek başına olabilen bellek bozukluğuna hastalık ilerledikçe diğer bilişsel alanlarda bozuklukların da eklenmesi söz konusudur. Dikkat, oryantasyon, lisan, görsel uzamsal yetiler ve yürütücü işlevlerdeki bozukluklar; hastalık ilerledikçe hastadan hastaya değişen bir sıra ve ağırlıkta; gözlenir.[13]

En büyük zorluklardan biri hastalığın zaman geçtikçe daha iyi tanımlanan atipik yerleşimli klinik alt tiplerinin ayırıcı tanısının yapılmasıdır. Bunların içinde özellikle görsel uzamsal yetilerin ön planda etkilendiği posteriyor kortikal atrofi, davranışsal belirtilerin ve yürütücü işlev bozukluklarının ön planda olduğu frontal varyant ve gramatik olarak doğru ancak tutuk bir dil bozukluğunun ön planda olduğu lögopenik ilerleyici afazi formları sayılabilir.[14, 15, 16] Bu tablolar ile başvuran hastaların en önemli özelliği klinik tutulumun bir süre için adı geçen alanlarda gözlenmesine karşın uzun vadede tam bir AD haline gelmesi ve yapılan nöropatolojik tetkiklerde klinikle ilişkili bölgelerde (örneğin davranışsal varyantta ağırlıklı olarak prefrontal kortekste) Alzheimer patolojisine rastlanmasıdır. Bu alt tipler Lewy cisimcikli demans, frontotemporal demans ve ilerleyici afazilerin diğer alt tiplerinden ayrılmalıdır.

Nörolojik muayene bulguları açısından AD'ı ileri evrelere kadar oldukça fakir bir hastalıktır. Ancak hastalık ilerleyip nörofibriler yumak patolojisi motor kortekse ulaştığında hastada piramidal bulgular, miyokloni, epileptik nöbetler, hareket kaybı ve inkontinans gözlenebilir.[17] Orta ileri evre hastalarda davranışsal bozukluklar nedeni ile nöroleptik kullanımı söz konusu olduğunda tabloya parkinsonizm eklenerek daha komplike hale gelebilir. Hastalığın erken dönemlerinde yürüyüş bozukluğu, düşmeler, inkontinans, nöbet varlığı, fokal nörolojik bulguların muayenede çok belirgin olması AD dışında bir demans nedenini akla getirmelidir.

Nöropsikolojik Özellikler

En erken nörofibriler yumak birikimi mediyal temporal yapılarda ortaya çıktığından ilk gözlenen bilişsel sorun epizodik bellek bozukluğudur. Belleğin hem kayıt, hem geri çağırma işlevi etkilenmiştir. Ek olarak semantik enformasyonun da kullanılması bozuk olduğundan hastaların ipucu ile hatırlamaları da etkilenmiş durumdadır. Uzunlamasına yaşlanma çalışmalarında, epizodik bellek bozukluğunun çok hafif biçimlerinin hastalığın yerleşmesinden birkaç yıl önce başladığı saptanmıştır ve bu da demans öncesi bir tablo olan hafif bilişsel bozukluğun bir klinik tablo olarak ortaya atılmasına neden olmuştur.[11, 18]

Dil ve semantik bilgi de AD'da etkilenen bilişsel alanlardandır. Başlangıçta hafif isimlendirme bozukluğu tarzında olan bu sorun giderek kelimelerin anlamlarını yitirmesi ve ileri evrede ise konuşmanın giderek içeriksiz (semantik bilgiden yoksun) hale gelmesine yol açar. Hastalar bir objeyi isimlendiremedikleri gibi o objenin hangi semantik gruptan olduğunu da saptayamazlar. Bu yüzden hastalar harf akıcılığına göre daha kötü bir kategori (örneğin hayvan) akıcılığı performansına sahiptirler.

Yürütücü işlevler hastalığın erken dönemlerinde tutulmuş olsa da bu tutulum önceleri hafif ve geri plandadır. Dikkat ve çalışma belleği de etkilenmiş durumdadır. Bu yüzden AD'ı olan hastalar erken dönemde karmaşık görevleri yapamaz hale gelirler. Gerek bellek tutulumu gerekse yürütücü işlev bozuklukları AD olan hastaları normal yaşlanmadan ayırmada yararlıdır.

Tutulan son alan ise görsel uzamsal yetilerdir. Daha çok hastalığın biraz ilerlemiş dönemlerinde ortaya çıkar ve posteriyor kortikal atrofi alt tipi dışında ön plandaki bulgu değildir.

AD'ın Diğer Demanslardan Ayrılan Yönleri

Lewy Cimcikli demanstan Ayrım

Lewy cisimcikli demans (LCD), alfa sinüklein içeren Lewy cisimciklerinin Parkinson hastalığında olduğu gibi subkortikal yapılarda ve buna ek olarak limbik sistem ve neokortikal bölgelerde yerleşmesi sonucu ortaya çıkan bir tablodur. Sıklıkla bir arada Alzheimer patolojisi de söz konusudur. Bu yüzden yaşayan demanslı hastalarda bu iki tablo klinik olarak birbirine sık karıştırılır. Bununla beraber hafif spontan parkinsonizm (tremor nadir) varlığı, tekrarlayan iyi şekillenmiş görsel halüsinasyonlar, dikkatte, uyanıklıkta ve bilişsel belirtilerde sık gözlenen dalgalanmalar tabloyu AD'dan ayırmakta yardımcıdır.[19]

AD ve LCD nöropsikolojik olarak da farklı özelliklere sahiptir. Otopsi çalışmaları ile patolojileri kanıtlanmış benzer demans şiddetine sahip hastaların nöropsikolojik profillerinin karşılaştırıldığı çalışmalarda; dikkat, görsel uzamsal yetiler ve yürütücü işlevler; LCD hastalarında daha fazla etkilenmiş olarak bulunmuştur.[20]

Bu hasta grubunda yapılan pozitron emisyon tomografi (PET) ve tek foton emisyon kompüterize tomografi (SPECT) tetkiklerinde, yukarıdaki verilerle uyumlu olarak primer görme korteksi ve görsel asosiyasyon korteksinde hipometabolizma ve hipoperfüzyon saptanmıştır.[21]

LCD hastalarındaki bellek sorunları AD hastaları ile karşılaştırıldığında daha az orandadır ve yeti kayıplarındaki katkı payı daha düşüktür. LCD hastaları bellek kaybı göstermelerine karşın, AD hastalarından daha iyi bir saklama ve geri çağırma performansına sahiptir.[22]

Frontotemporal Lobar Dejenerasyondan Ayrım

Frontotemporal lobar dejenerasyon (FTLD) aralarında frontotemporal demansın da bulunduğu bir grup hastalığın bir arada olduğu bir tablodur. Dil sorunun ön planda olduğu ve davranışsal sorunların ön planda olduğu iki alt grubu vardır. Bu her iki grubun da ortak özelliği, hastalığın en azından başlangıç aşamalarında gerçek amnezinin tablonun bir parçası olmamasıdır. İlk tablo primer ilerleyici afazi olarak adlandırılırken ikinci tabloya frontotemporal demansın davranışsal varyantı (bvFTD) ismi verilir[23, 24, 25, 26]

bvFTD'ın erken belirtisi belirgin kişilik değişikliğidir. Sosyal ilişkiler bozuk ve uygunsuzdur, içe kapalılık, umursamazlık, dizinhibisyon, perseveratif davranışlar, içgörü kaybı, apati ve hiperoralite değişen oranlarda görülür. Konuşmanın akıcılığı çoğu hastada bozuktur. Sonraları yargı bozuklukları, problem çözme sorunları, yürütücü işlev bozuklukları ortaya çıkar. Epizodik bellek ve görsel uzamsal yetiler görece korunmuştur. Hafif-orta evre demans hastalarının karşılaştırıldığı otopsi ile doğrulanmış FTLD ve AD gruplarında, kelime üretme gibi daha çok "frontal" özellikli testlerde FTLD grubu daha kötü performans gösterirken, bellek ve görsel uzamsal yetiler gibi mediyal temporal ve pariyetal bölgelere özgü testlerde AD grubu daha kötü performans göstermiştir.[27]

Primer ilerleyici afazi hastaları ile ayırıcı tanıda beklenildiği üzere dil işlevleri ön planda rol oynar. Bu tablo 3 şekilde karşımıza çıkar. Birinci form akıcı olmayan agramatik formdur (PPA-G). Belirgin gramer hataları ile beraber tutuk bir konuşma dikkati çeker. İkinci tablo ise akıcı bir konuşma varlığına karşın tek kelime anlamanın bozulduğu semantik formdur (PPA-S). Bu spektrumdaki son tablo ise anlamanın korunmuş olduğu, gramer açısından doğru ancak tutuk bir konuşmanın varlığı ile karakterize lögopenik formdur (PPA-L). Patolojik olarak PPA-G sıklıkla bir taupati iken, PPA-S TDP43 proteini birikimi ile gider. PPA-L ise sıklıkla Alzheimer patolojisi gösterir.[15, 28]

Ayırıcı tanıda kullanılabilecek bir diğer yöntem ise nörogörüntülemedir. Afazi tablolarında sıklıkla sol perisilviyan dil alanlarında atrofi ve hipometabolizma gözlenirken, bvFTD hastalarında iki taraflı frontal ve anteriyor temporal atrofi ve hipometabolizma saptanır. AD hastalarında ise klasik mediyal temporal lob atrofisi ve PET'de iki taraflı temporo pariyetal ve posteriyor singulat bölge hipometabolizması saptanır. [15, 29, 30, 31]

Vasküler Demanstan Ayrım

Vasküler demans (VaD), birden çok enfarktın birikici etkisine, stratejik bölgeler yerleşmiş enfarktlara, yaygın ak madde iskemisine ya da serebral hemorajilere bağlı olarak ortaya çıkan bilişsel bozukluktur. Çoğu tanı ölçüt seti, birden çok alandaki bilişsel bozukluğun varlığını ve serebrovasküler hastalığın klinik ya da laboratuvar olarak (örneğin görüntüleme) kanıtlanmasını gerekli kılar. İki olay arasında zamansal ilişki de gereklidir.[32]

Demans sıklıkla inme sonrasındaki birkaç ay içinde ortaya çıkmışsa, yerleşim ani ise ve gidiş basamaksı ise multi infarkt demans tanısı konulur. Bununla beraber daha yaygın olan bir diğer form yaygın subkortikal iskemi ile gider. Bu tablo ilkinin aksine sıklıkla

sinsi başlangıçlı ve yavaş gidişlidir. Ek olarak ilk tabloda bilişsel kayıplar sıklıkla tutulan alan ile ilişkili iken (örneğin sol perisilviyan bölge lezyonlarında afazi oluşması) ikinci tabloda klinik daha çok frontal subkortikal yolakların tutulumuna bağlıdır ve yürütücü işlev bozukluğu daha ön plandadır. AD hastaları ile karşılaştırıldıklarında epizodik bellek açısından daha iyi durumdadırlar. Bununla beraber otopsi ile doğrulanmış olgular ile yapılan çalışmalarda, nöropsikolojik özellikler büyük oranda örtüşme göstermektedir. VaD hastalarının % 45'i bellek tutulumundan daha baskın bir yürütücü işlev bozukluğu gösterirken; AD hastalarının % 71'inde yürütücü işlev bozukluğundan daha baskın bir epizodik bellek sorunu saptanmıştır. [33, 34]

Ayırıcı tanıda kullanılabilecek araçların bir diğeri ise, hastalığın çok erken döneminde var olmaya başlayan ve çoğunluğu gidiş sırasında dinamik değişiklikler gösteren biyokimyasal, yapısal ve işlevsel biyobelirteçlerdir.

Alzheimer hastalığında ortaya çıkan biyobelirteçlerin en bilinenleri; preklinik evrede ortaya çıkıp sonradan çok belirgin değişiklik göstermeyen beyin omurilik sıvısı (BOS) amiloid beta 1-42 düzey düşüklüğü ve bunun yansıması olan amiloid bağlayan ligandlarla yapılmış pozitron emisyon tomografisi (PET) tetkikidir. Burada kullanılan en bilinen ligand Pittsburgh bileşenidir. Daha sonra çeşitli flor içeren ve daha uzun yarı ömre sahip ligandlar da kullanılmaya başlanmıştır. Diğer belirteçler arasında nöronal işlev bozukluğu ve yıkımın göstergeleri olan BOS tau ve fosfotau artışı; sinaptik aktivite azalması ve nörodejenerasyonun bir gösterisi olan florodeoksiglukoz (FDG) PET ile gösterilen posteriyor singulat bölge ve temporopariyetal bölge hipometobalizması sayılabilir. Son olarak ortaya çıkan ancak hastalık boyunca klinik yıkımla en sıkı ilişkiyi gösteren biyobelirteç ise; mediyal temporal yapılardan başlayıp hastalık ilerledikçe hemen hemen tüm beyne yayılan ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile gösterilebilen beyin atrofisidir.[35]

Bu biyobelirteçler ile ilişkili çalışmalar büyük bir hızla ilerlemekte olup, Amerikan Ulusal Yaşlanma enstitüsünün yeni tanı ölçüt setlerinde gerek Alzheimer hastalığının çeşitli evrelerde tanınmasında ve gerekse hastalığın tanısının kesinleştirilmesinde biyobelirteç kullanımı, özellikle araştırma koşullarında önerilmektedir.[36]

Bununla beraber hastalığın öyküsünün ayrıntılı bir şekilde alınması, hastaların olanak olduğu ölçüde nöropsikolojik değerlendirilmelerinin yapılması ve hastaların aralıklı izlenmesi ayırıcı tanı sorununu büyük oranda ortadan kaldıracaktır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazar çıkar çatışması bildirmemiştir.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Declaration of Interests: The author declares that there are no competing interests.

Kaynaklar

1. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR Jr, Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. Alzheimers Dement. 2011 May;7(3):263-9. **[Crossref]**
2. Prince M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Riberio W, Ferri CP. The global prevalence of dementia: A systematic review and metaanalysis. Alzheimers Dement. 2013 January; 9(1): 63-75. **[Crossref]**
3. Gauthier S, Reisberg B, Zaudig M, Petersen RC, Ritchie K, Broich K et al. Mild cognitive impairment. Lancet 2006; 367: 1262-70. **[Crossref]**
4. Jost BC, Grossberg GT. The evolution of psychiatric symptoms in Alzheimer's disease: a natural history study. JAGS 1996; 44(9):1078-1081. **[Crossref]**
5. Mesulam MM. Aging, Alzheimer's Disease, and Dementia. Clinical and Neurobiological Perspectives. Principles of Behavioral and Cognitive Neurology. 2nd. ed. New York: Oxford University Press; 2000. p. 439-522. **[Crossref]**
6. Wright SL, Persad C. Distinguishing Between Depression and Dementia in Older Persons: Neuropsychological and Neuropathological Correlates. J Geriatr Psychiatry Neurol 2007; 20: 189-198.**[Crossref]**
7. Swainson R, Hodges JR, Galton CJ, Semple J, Michael A, Dunna BD et al. Early Detection and Differential Diagnosis of Alzheimer's Disease and Depression with Neuropsychological Tasks. Dement Geriatr Cogn Disord 2001; 12: 265-280. **[Crossref]**
8. Mendez FM, Gershfield DN. Delirium. In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD, eds. Neurology in Clinical Practice 4th ed. Oxford: Butterworth-Heinemann Reed Educational and Publishing Ltd; 2004. p.29-41.
9. Inouye SK. Delirium in Older Persons. N Engl J Med 2006; 354:1157-65. **[Crossref]**
10. Erkol G. Deliryum (Akut Konfüzyonel Durum). Turkiye Klinikleri J Int Med Sci 2007; 3(5):24-29.
11. Weintraub S, Wicklund AH, Salmon DP. The Neuropsychological Pro$-le of Alzheimer Disease Cold Spring Harb Perspect Med doi: 10.1101/cshperspect.a006171. **[Crossref]**
12. van der Flier WM, Scheltens P. Epidemiology and risk factors of dementia. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005; 76 (Supl V): v2-v7. **[Crossref]**
13. CaineD. Posterior cortical atrophy: A reviewof the literature. Neurocase 2004; 10: 382-385. **[Crossref]**
14. Waltz JA, Knowlton BJ, Holyoak KJ, Boone KB, Back-Madruga C, McPherson S et al. Relational integration and executive function in Alzheimer's disease. Neuropsychology 2004; 18: 296-305. **[Crossref]**
15. Gorno-Tempini ML, Dronkers NF, Rankin KP, Ogar JM, Phengrasamy L, Rosen HJ, et al. Cognition and anatomy in three variants of primary progressive aphasia. Ann Neurol 2004; 55: 335-346. **[Crossref]**
16. Braak H, Braak E. Evolution of the neuropathology of Alzheimer's disease. Acta Neurol Scand 1996; Suppl 165: 3-12. **[Crossref]**
17. Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. Acta Neuropathol (Berl) 1991; 82: 239-259. **[Crossref]**
18. Petersen RC, Doody R, Kurz A,Mohs RC,Morris JC, Rabins PV, Ritchie K, Rossor M, Thal L, Winblad B. Current concepts in mild cognitive impairment. Arch Neurol 2001; 58: 1985-1992. **[Crossref]**
19. McKeith IG, DicksonDW, Lowe J, EmreM, O'Brien JT, Feldman H, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Third report of the DLB Consortium. Neurology 2005; 65: 1863-1872. **[Crossref]**
20. Hansen L, Salmon D, Galasko D, Masliah E, Katzman R, DeTeresa R, Thal L, Pay MM, Hofstetter R, Klauber M, et al. The Lewy body variant of Alzheimer's disease: A clinical and pathologic entity. Neurology 1990; 40: 1-8. **[Crossref]**
21. Minoshima S, Foster NL, Sima AA, Frey KA, Albin RL, Kuhl DE. Alzheimer's disease versus dementia with Lewy bodies: Cerebral metabolic distinction with autopsy confirmation; Ann Neurol 2001; 50: 358-365. **[Crossref]**
22. Hamilton JM, Salmon DP, GalaskoD, Delis DC, Hansen LA, Masliah E, et al. A comparison of episodic memory deficits in neuropathological-

ly-confirmed dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. J Int Neuropsychol Soc 2004; 10: 689-697. [Crossref]
23. Mesulam M. Primary progressive aphasia. Ann Neurol 2001; 49: 425-432. [Crossref]
24. Mesulam MPrimary progressive aphasia-A language-based dementia. NEngl J Med 2003; 349: 1535-1542. [Crossref]
25. Rascovsky K, Hodges JR, Kipps CM, Johnson JK, Seeley WW, Mendez MF, et al. Diagnostic criteria for the behavioral variant of frontotemporal dementia (bvFTD): Current limitations and future directions. Alzheimer Dis Assoc Disord 2007; 21(4) s14-s18. [Crossref]
26. Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D,Mendez MF, Kramer JH, Neuhaus J, et al. 2011. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioral variant of frontotemporal dementia. Brain 2011; 134: 2456-2477. [Crossref]
27. Rascovsky K, Salmon DP, Ho GJ, Galasko D, Peavy GM, Hansen LA, Thal LJ. Cognitive profiles differ in autopsy-confirmed frontotemporal dementia and AD. Neurology 2002; 58: 1801-1808. [Crossref]
28. Mesulam M. Primary progressive aphasia pathology. Ann Neurol 2008; 63: 124-125. [Crossref]
29. Knopman DS, Jack CR Jr, Kramer JH, Boeve BF, Caselli RJ, Graff-Radford NR, et al. Brain and ventricular volumetric changes in frontotemporal lobar degeneration over 1 year. Neurology 2009; 72: 1843-1849. [Crossref]
30. Jack CR Jr, Petersen RC, Xu YC, Waring SC, O'Brien PC, Tangalos EG, et al. Medial temporal atrophy on MRI in normal aging and very mild Alzheimer's disease. Neurology 1997; 49: 786-794. [Crossref]
31. Foster NL, Chase TN, Fedio P, Patronas NJ, Brooks RA, Di Chiro G. Alzheimer's disease: Focal cortical changes shown by positron emission tomography. Neurology 1993; 33: 961-965. [Crossref]
32. Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, Cummings JL, Masdeu JC, Garcia JH, et al. Vascular dementia: Diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. Neurology 1993; 43: 250-260. [Crossref]
33. Mathias JL, Burke J. Cognitive functioning in Alzheimer's and vascular dementia: A meta-analysis. Neuropsychology 2009; 23: 411-423. [Crossref]
34. Reed BR, Mungas DM, Kramer JH, Ellis W, Vinters HV, ZarowC, et al. Profiles of neuropsychological impairment in autopsy-defined Alzheimer's disease and cerebrovascular disease. Brain 2007; 130: 731-739. [Crossref]
35. Jack CR Jr, Knopman DS, Jagust WJ, Shaw LM, Aisen PS, Weiner MW, et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. Lancet Neurol 2010; 9:119-28. [Crossref]
36. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR Jr., Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. Alzheimer's & Dementia 2011; (7): 263-269. [Crossref]

BÖLÜM 6.2
ALZHEIMER HASTALIĞI

Esra KOÇHAN KIZILKILIÇ
Melda BOZLUOLCAY

DOI: 10.5152/5862

Alzheimer Hastalığı

Alzheimer's Disease

BÖLÜM HAKKINDA

Alzheimer hastalığı (AH) en sık 65 yaş üzeri kişilerde görülen, bellek bozukluğu, planlama, sıralama, muhakeme, soyut düşünceyi içeren yürütücü işlevlerde bozulma, konuşma ve el becerilerinde aksama, çevre, kişileri tanımada güçlük veya kişilik değişikliğini içeren geri dönüşü olmayan ilerleyici dejeneratif nörokognitif bir bozukluktur. Dünya çapında yaklaşık 50 milyon insan demanstan yakınmakta ve bunların üçte ikisini AH oluşturmakta ve sosyal, ekonomik, hukuksal yönleri ile topluma yük getiren hastalıklarından biri olmaktadır. AH, nörofibriller yumaklardan oluşan bir patern ile tanımlanan ikili bir proteinopati hastalığıdır. Alzheimer hastalığının bilinen ayırt edici özellikleri arasında amiloid-β plakları ve nörofibriller tau yumakları yer almakla birlikte son yıllarda yapılan kapsamlı araştırmalara rağmen bu protein kümelerinin hastalıktaki kesin rolü belirsizliğini korumaktadır. Enflamasyon ve vasküler bozulma dahil olmak üzere çevresel ve metabolik risk faktörleri, hastalığın başlangıcında ve ilerlemesinde rol oynar. Hastalığın klasik tanı kriterleri klinik verilere dayansa da hastalığın erken teşhisi, evreleme ve prognoz açısından biyobelirteçler önem taşımaktadır. AH tedavisi multidisipliner yaklaşım gerektirir. AH yönetiminde erken tanı ve teşhis, non farmakolojik yaklaşımlar, uygun farmakolojik tedavi başlıca basamakları oluşturur. Bu bölümde AH nöropatolojisi, genetik ve risk faktörleri, tanı kriterleri, biyobelirteçler ve tedavisi güncel veriler eşliğinde anlatılacaktır.

Anahtar kelimeler: Alzheimer hastalığı, demans, nörodejenerasyon

ABOUT the CHAPTER

Alzheimer's disease (AD) is an irreversible progressive degenerative neurocognitive disorder that is diagnosed in people over the age of 65. In Alzheimer's Disease impairment in memory, language manual skills, orientation, difficulty in recognizing people and personality changes may be observed. Deterioration in executive functions like abstract thinking, planning, sequencing, judgment is a part of the disorder. Approximately 50 million people worldwide suffer from dementia, two-thirds of which are AD. It is one of the diseases that is a burden in the society with its social, economic, and legal aspects. AD is a dual proteinopathy with amyloid-β plaques and neurofibrillary tau tangles, but despite extensive research in recent years, the exact role of these protein aggregates remains unclear. Environmental and metabolic risk factors, inflammation and vascular pathologies play a role in the onset and progression of the disease. Although the classical diagnostic criteria of the disease are based on clinical data, biomarkers are important in terms of early diagnosis, staging, and prognosis. Treatment of AD requires a multidisciplinary approach. Early detection and diagnosis, non-pharmacological approaches, and appropriate pharmacological treatment are the main steps in the management of AD. In this section, AD neuropathology, genetics and risk factors, diagnostic criteria, biomarkers, and treatment will be explained with current data

Keywords: Alzheimer's disease, dementia, neurodegeneration

Dünya çapında yaklaşık 50 milyon insan demanstan yakınmakta ve bunların üçte ikisini Alzheimer hastalığı (AH) oluşturmaktadır.[1] AH en sık 65 yaş üzeri kişilerde görülen bellek bozukluğu, planlama, sıralama, muhakeme, soyut düşünceyi içeren yürütücü işlevlerde bozulma, konuşma ve el becerilerinde aksama, çevre, kişileri tanımada güçlük veya kişilik değişikliğini içeren geri dönüşü olmayan ilerleyici dejeneratif nörokognitif bir hastalıktır. Tüm demansların %60-70 kadarını oluşturmakta ve sosyal, ekonomik, hukuksal yönleri ile topluma yük getiren hastalıklarından biri olmaktadır. Hastalık adını ilk kez 1906 yılında AH'nı tanımlayan Alois Alzheimer'dan almıştır.[2]

Patofizyolojisi

AH nöropatolojik olarak karmaşıktır ve hastalık hücre dışı amiloid plaklar, hücre içi nöro-

CC BY 4.0: Telif hakkı yazarlardadır. Bu kitabın içeriği Creative Commons Atıf 4.0 Uluslararası lisans altında lisanslanmıştır.

Esra Koçhan Kızılkılıç[1]
Melda Bozluolcay[2]

[1]Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye
[2]İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
E-posta: dr.kochanesra@gmail.com
melda56@gmail.com

Bu bölümü alıntıla / Cite this chapter as:
Koçhan Kızılkılıç E. Bozluolcay M. Alzheimer hastalığı. Siva A, Kızıltan M, Yeni SN, Karaali Savrun F, ed. *Nöroloji Ders Kitabı II: Sinir Sistemi Hastalıkları ve Tedavi* içinde. İstanbul: İÜC Üniversite Yayınevi; 2024: 314-320 . Cilt II.

fibriler yumaklar ve ağırlıklı olarak hipokampus ve serebral korteks boyunca sinaps kaybı ve nöronal atrofi ile ile karakterizedir.1 Tipik olarak hipokampustaki entorinal kortekste patoloji başlar ve en sık medial temporal bölgeler etkilenir. Patolojik birikimin hipokampus ve entorinal bölgelerde başladığı ve daha sonra fronto-temporal korteksler boyunca yayıldığı ve genellikle serebellumun korunarak striatum ve talamusa kadar ulaştığı düşünülmektedir.

AH, nörofibriler yumaklardan oluşan bir patern ile tanımlanan ikili bir proteinopati hastalığıdır. Alzheimer hastalığının bilinen ayırt edici özellikleri arasında amiloid-β plakları ve nörofibriler tau yumakları yer almakla birlikte son yıllarda yapılan kapsamlı araştırmalara rağmen bu protein kümelerinin hastalıktaki kesin rolü belirsizliğini korumaktadır.

Fosforillenmiş tau ve amiloid plakların patolojik birikimi, sıralı bir süreçte meydana gelir. Bu süreç, diğer genetik ve çevresel risk faktörlerinin de etkisi ile iki ile otuz yıllık bir klinik öncesi dönemle uzun yıllar boyunca gelişir. Amiloid plakları ve nörofibriler yumak patolojisi klinik semptomlardan çok önce oluşmaya başlar ve bu da klinik semptomlar ile karşımıza gelen hastalarda tedavide güçlüklere neden olur.

Amiloid plaklar, amiloid-β protein prekürsörünün (AβPP) ürünü olan amiloid-β'den (Aβ) oluşur. AβPP aşamalı olarak β-sekretaz (BACE 1) ve ardından γ-sekretaz ile parçalanarak Aβ oluşturur. Ap monomerleri giderek oligomerler, fibriller ve çözünmeyen amiloid plaklar halinde toplanır. AβPP ve Aβ'nın işlevleri tam olarak bilinmemekle birlikte nöronal gelişim ve büyümede rolü olduğu düşünülmektedir. Aβ birikiminin, eksitotoksisite, sinaptik bozulma, oksidatif stres ve mitokondriyal disfonksiyon dahil olmak üzere bir dizi mekanizma yoluyla nöronal ölüme neden olduğu düşünülmektedir.

Nörofibriler yumaklar, bir mikrotübül stabilize edici protein olan hiperfosforile tau proteininin hücre içi (daha sonra hücre dışı) birikintilerinden oluşur. Nörofibriler yumaklar, yaklaşık 20 nm çapında tau fibrillerinin eşleştirilmiş sarmal parçalarından oluşur. Alzheimer hastalığında, hücre dışı beta-amiloid agregasyonu nedeniyle, tau agregatlarının oluşumuna neden olan tau hiperfosforilasyonu vardır. Amiloid plaklar gibi, hastalık ilerledikçe entorinal korteksten başlayarak diğer bölgelere yayılım gösterirler. Braak evrelemesi, hastalığın ilerlemesini tanımlamanın bir yolu olarak yaygın olarak kullanılır. Evre I-II'de transentorinal bölgede, evre III-IV'te limbik sistem, evre V-VI'da neokorteks boyunca patoloji mevcuttur.[3] Amiloid patolojisinin, tau'dan daha önce meydana geldiği düşünülmektedir. Çünkü nörofibriler yumakların yalnızca amiloidin zaten mevcut olduğu bölgelerde biriktiği görülmektedir.[2]

Mitokondriyal disfonkisyon ve oksidatif stres AH patofizyolojisinde rol alan mekanizmalardan diğerleridir. Mitokondriyal disfonksiyonunun patolojik moleküler süreçlerin başlatılmasında ve devamında etkin olduğu düşünülmektedir. AH'da mitokondriyal morfoloji, sayı ve taşımada değişiklikler, sitokrom oksidaz aktivitesinde azalma, metabolik proteinlerde eksiklikler, mitokondriyal membran potansiyelinde değişiklikler ve oksidatif streste artış gözlenmiştir.[2]

Nöroenflamasyonun da AH patogenezinde rolü olduğu düşünülmektedir. Akut durumlarda enflamasyon ve mikroglia aktivasyonunun nöroprotektif rol oynadığı düşünülse de uzun vadede nörotoksisiteye ve Aβ yükünde artışa neden olabilir. Ayrıca amiloid plakları da mikrogliaları aktive ettiği düşülmektedir. Mikroglia ve astrositlerin aşırı aktivasyonu, salınan enflamasyon belirteçleri ile (interlökin 1, interlökin 6, tümor nekrozis faktör-α gibi) nöronal ölüme eden olur.

Glukoz metabolizmasındaki bozuklukların da AH patofizyolojisinde etkili olduğu düşünülmektedir. AH hastalarında glukoz transport proteinlerinin ekspresyonunda azalma olduğu ve ortaya çıkan hipogliseminin artan tau proteinleri ve oksidatif stres ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Kolinerjik hipotez, AH patofizyolojisinde önerilen ilk teorilerden biridir. Kolinerjik sinapsların talamus, striatum, limbik sistem ve neokorteksteki yüksek yoğunlukları, kolinerjik iletimin hafıza, öğrenme, dikkat ve diğer yüksek kortikal işlevler için önemli olabileceğini düşündürmektedir. Bazal ön beynin kolinerjik nöronları, AH' da en erken etkilenenlerden biridir ve kolin asetiltransferaz transkripsiyonunda ve aktivitesinde bir azalma meydana gelir. Çalışmalar ayrıca asetilkolinesteraz (AChE) ve Aβ birikimi arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir.

Etiyoloji ve Risk Faktörleri

Hem genetik hem de çevresel faktörlerin AH'da rol oynadığı düşünülmektedir.[2] AH için risk faktörleri arasında ileri yaş, kadın cinsiyet, aile öyküsü, apolipoprotein E 4 (APO E4) genotipi, diyabet, hipertansiyon, obezite, hiperkolesterolemi, travmatik beyin hasarı ve düşük eğitim düzeyi yer alır. Artmış kardiyovasküler risk faktörleri ve sağlıksız yaşam da AH ile ilişkili görülmektedir. Vasküler hastalık ve demans arasında güçlü bir bağlantı vardır. Yüksek tansiyon ve miyokard enfarktüsü dahil olmak üzere kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalık, artan AH riski ile ilişkilidir. Kötü beslenme, obezite, yüksek kolesterol ve hareketsiz yaşam tarzı da demans için risk faktörleridir. Tip 2 diyabet demans riskini yaklaşık olarak iki katına çıkarmaktadır.

En önemli risk faktörü ileri yaş, kadın cinsiyet ve APOE E4 aleli taşımaktır. 4 Kadın cinsiyette özelikle 80 yaş sonrası AH riski fazladır. Kadınlarda AH daha fazla görülmesi sadece daha uzun yaşam süresi ile ilişkili değildir. Kadın cinsiyette daha yüksek tau protein seviyeleri izlenmektedir.5 Ayrıca oksidatif stres, seks hormonları da bu yatkınlıkla ilişkilidir.

APOE E4, yağ metabolizmasında rol oynayan bir proteindir ve E4 aleli, sporadik AH için en yaygın genetik risk faktörüdür.[6] Bu alel için heterozigotluk riski 3 kat artırmaktadır. APOE 2'nin ise AH için koruyucu olduğu düşünülmektedir.[6]

65 yaşında AH görülme sıklığı yaklaşık %3 iken 85 yaşında bu oran %30'un üzerine çıkar.[2] AH insidansı, 65 yaşından sonra her 5 yılda bir ikiye katlanır. Erken başlangıçlı AH 65 yaşından önce ortaya çıkarken, vakaların %90-95'ini oluşturan geç başlangıçlı AH 65 yaşından sonra ortaya çıkar.[7] Geç başlangıçlılar sporadik olup, erken başlangıçlı AH genelde genetik kökenlidir. Bu vakalar genelde APP, PSEN1 veya PSEN2'deki mutasyonlardan kaynaklanır. 8 Ve üçü de otozomal dominant kalıtım ile ilişkilidir. Otozomal dominant AH klinik olarak daha şiddetli ve hızlı ilerleme eğilimindedir.

APP (Aβ precursor protein) geni otozomal mutasyonlar ile AH'da

ilk tanımlanan gendir. 21. kromozoma lokalize APP ailevi vakaların yaklaşık %10'unu oluşturur ve 50'den fazla APP mutasyonu bildirilmiştir.

Presenilin 1 (PSEN1) ve Presenilin 2 (PSEN2), sırası ile 14. Ve 1. kromozoma lokalize olup otozomal dominant AD'ye neden olur, PSEN1 varyantları en yaygın olarak bilinen genetik nedenidir ve ailesel AH vakalarının yaklaşık %30-50'sini oluşturmaktadır.[9]

Alzheimer hastalığı olan birinci derece bir akrabaya sahip olmak, Alzheimer hastalığına yakalanma riskini %10 ila %30 oranında artırır.

Enflamasyon ve vasküler risk faktörleri gibi çevresel ve metabolik risk faktörleri, hastalığın başlangıcında ve ilerlemesinde rol oynar.

Yüksek eğitim, kadınlarda östrojen kullanımı, antienflamatuar ajanların kullanımı, sağlıklı beslenme ve düzenli egzersizin AH riskini azalttığı bilinmektedir.[7]

AH risk faktörleri tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. AH risk faktörleri

Değiştirilemez risk faktörleri	Değiştirilebilir risk faktörleri
Yaş	Vasküler risk faktörleri
Cinsiyet	Düşük fiziksel aktivite
Irk	Ciddi travmatik kafa travması
Aile öyküsü	İşitme kaybı
Serebral amiloidozis	Depresyon (GENÇ)
Down sendromu	Serebral hipoperfüzyon
	Düşük eğitim düzeyi

Klinik

Demans, günlük işlevselliği bozan, bellek bozukluğuna eklenen beceriksiksizlik, konuşma bozukluğu, görsel- uzamsal bozukluklar, davranış değişiklikleri ve planlama, sıralama, muhakeme ve soyut düşünceyi içeren yürütücü işlevler gibi alanların en az birinde gelişen gerileme ile karakterize bir hastalıktır. AH, 65 yaş üstü bireylerde en sık rastlanan demans nedenidir.

AH hastalığı kliniği çeşitlilik gösterebilir. Alzheimer hastalığının belirtileri hastalığın evresine bağlı olarak bilişsel bozulmanın dereesine bağlı olarak preklinik veya presemptomatik, hafif kognitif bozukluk ve demans evresi olarak sınıflandırılabilir. Preklinik/presemptomatik evre korteks ve hipokampusta erken patolojik değişiklikler ile karakterizedir, ancak günlük aktivitelerde herhangi bir fonksiyonel bozulma ve AH'nın klinik belirti ve semptomları yoktur.

AH kliniğinde bellek ve yürütücü işlev bozukluğu genelde dil problemlerinden önce gelir. Hastalık genel olarak anterograd epizodik hafızanın baskın bozukluğu ile karakterizedir ve bu belirtiye görsel-uzaysal, dil ve yürütme işlevi gibi alanlarda birden fazla bilişsel bozukluk eşlik edebilir. Bu hastalıkta tüm bellek türleri eşit şekilde etkilenmez. Hastalık seyrinin başlarında, yakın geçmişteki anılar en çok etkilenirken, uzak geçmişten gelen anılar genellikle korunur. Kişinin kendi yaşam olayları ile ilgili olan epizodik bellek daha erken aşamalarda bozulurken, genel geçer bilgileri içeren semantik bellek (anlamsal) daha çok hastalığın ilerleyen aşamalarında bozulur.

AH'da bozulan diğer bir bilişsel fonksiyon yürütücü işlevlerdir. Yürütücü işlevler herhangi bir fonksiyonun nasıl ve ne şekilde yapılacağını yönlendirir ve eylemlerin koordinasyonunu sağlar. Yürütücü işlevler AH'da erken dönemlerde bozulma gösterir ve hastalığın seyri boyunca ilerler.

Hastalığın diğer bir klinik bulgusu olan apraksi, öğrenilmiş, beceri gerektiren hareketlerin performansını etkileyen bilişsel-motor bir bozukluk olarak tanımlanabilir. Kelime bulma güçlüğü şeklinde ortaya çıkan dil problemleri de AH semptomlarından biridir ancak hafif seyirlidir.

Nöropsikiyatrik semptomlar orta ila geç evrelerde yaygındır. Davranışsal semptomlar, bir kez ortaya çıktıktan sonra, genelde hastalığın seyri boyunca kötüleşme eğilimi gösterirler. AH ile ilişkili en erken nöropsikiyatrik semptomlar apati, anksiyete ve sinirliliktir. Hafif ila orta şiddette depresif belirtiler de sıklıkla erken dönemde ortaya çıkabilir. İştah ve uyku bozuklukları, disinhibisyon ve halüsinasyonlar/sanrılar genellikle demansın sonraki aşamalarında ortaya çıkar.[10]

Hastalığın ileri evrelerinde ilkel refleksler, inkontinans ve günlük yaşam aktivitelerinde tam bağımlılık meydana gelir. Hastalar genellikle semptomların başlamasından 3-10 yıl sonra başta pnömoni olmak üzere çeşitli komplikasyonlarla kaybedilirler.

AH Tanı Kriterleri

1984 yılında Ulusal Nörolojik ve İletişimsel Bozukluklar ve İnme Enstitüsü (Neurological and Communicative Disorders and Stroke-NINCDS) ve Alzheimer Hastalığı ve İlişkili Bozukluklar Molekülleri Derneği (Alzheimer's Disease and Related Disorders Molecules Association- ADRDA), Alzheimer hastalığı için klinik tanı kriterlerini oluşturmak için bir çalışma grubu (NINCDS-ADRDA) oluşturmuştu. 1984 kriterlerine göre hastalık mümkün, olası ve kesin AH şeklinde tanımlanmakla birlikte hastalığın preklinik veya prodromal dönemlerine ait bilgi vermemekteydi. 2011 yılında, Ulusal Yaşlanma Enstitüsü (National Institute on Aging-NIA) —Alzheimer Derneği, (Alzheimer's Association-AA) NIA-AA çalışma grubunu oluşturarak 1984 NINCDS-ADRDA kriterlerini yeniledi. Bu güncelleme ile bütün demanslar için çekirdek klinik kriterler ve AH demans için biyobelirteçleri de dahil eden tanı kriterleri aşağıdaki gibi belirtilmiştir (Tablo 2 ve Tablo 3).[11] Bu sınıflama ile preklinik, hafif kognitif bozukluk (mild cognitive impairment- MCI) ve demans evreleri için ayrı tanı önerileri oluşturuldu.

Tablo 2. Tüm demanslar için çekirdek kriterlera

1. İş ya da olağan aktiviteler sırasındaki işlevselliğin etkilenmesi,
2. Daha önceki İşlevsellik ve performans düzeylerinde düşüş olması,
3. Delirium ya da majör bir psikiyatrik bozuklukla açıklanamamaz
4. Bilişsel bozulma, (1) hastadan ve bilgili bir kaynaktan alınan öykü ve (2) nesnel bilişsel değerlendirme (yatak başında mental durum muayenesi veya nöropsikolojik testlerin bir kombinasyonu yoluyla saptanır ve teşhis edilir. Rutin öykü ve yatak başı mental durum muayenesi güvenilir bir tanı sağlayamadığında nöropsikolojik testler yapılmalıdır)
5. Bilişsel veya davranışsal bozulma, aşağıdaki alanlardan en az ikisini içerir:

Tablo 2. Tüm demanslar için çekirdek kriterler[a] (devamı)

a. Yeni bilgileri edinme ve hatırlama becerisinde bozulma (tekrarlayan sorular veya konuşmalar, kişisel eşyaların yanlış yere yerleştirilmesi, olayları veya randevuları unutmak, tanıdık bir rotada kaybolmak gibi)
b. Yetersiz muhakeme ve karmaşık görevlerin yerine getirilmesinde bozukluk (güvenlik risklerinin zayıf anlaşılması, finansal işlerin yönetiminde bozulma, zayıf karar verme yeteneği, karmaşık veya sıralı faaliyetleri planlayamama)
c. Bozulmuş görsel-uzaysal yetenekler (yüzleri veya nesneleri tanıyamama, basit aletleri kullanamama gibi)
d. Bozulmuş dil işlevleri (konuşma, okuma, yazma) (konuşurken sık kullanılan sözcükleri düşünmede güçlük, tereddütler; konuşma, imla ve yazım hataları)
e. Kişilik, davranış veya tavır değişiklikleri (ajitasyon, bozulmuş motivasyon, ruhsal dalgalanmalar
aMarshall CR, Hardy CJD, Volkmer A, Russell LL, Bond RL, Fletcher PD, et al Primary progressive aphasia: a clinical approach. J Neurol. 2018 Jun;265(6):1474-1490 kaynağından alınmıştır.11

Tablo 3. Biyobelirteçleri içeren AH demans kriterleri[a]

Tanı kategorisi	AH etiyolojisinin biyobelirteç olasılığı	Amiloid beta (PET veya BOS)	Nöronal hasar (tau, FDG, yapısal MRG)
Muhtemel AH			
- Klinik	Bilgi vermez	Mevcut olmayan, çelişkili veya belirsiz	Mevcut olmayan, çelişkili veya belirsiz
- Patofizyolojik	Orta	Mevcut değil ya da belirsiz	Pozitif
	Orta	Pozitif	Mevcut değil ya da belirsiz
	Yüksek	Pozitif	Pozitif
Mümkün AH			
- Klinik	Bilgi vermez	Mevcut olmayan, çelişkili veya belirsiz	Mevcut olmayan, çelişkili veya belirsiz
- Patofizyolojik	Yüksek ama ikinci etiyolojiyi dışlamaz	Pozitif	Pozitif
AH dışı demans	En düşük	Negatif	Negatif

[a]Marshall CR, Hardy CJD, Volkmer A, Russell LL, Bond RL, Fletcher PD, et al Primary progressive aphasia: a clinical approach. J Neurol. 2018 Jun;265(6):1474-1490 kaynağından alınmıştır.[11]

2018 yılında yapılan yeni sınıflama ile A/T/N sınıflaması gündeme geldi. [12]

A: Amiloid: BOS Aβ42 düzeyi ≤530 pg/mL

T: Tau: BOS p-tau ≥80 pg/mL

N: Nörodejenerasyon göstergesi: BOS t-tau ≥350 pg/mL

Bu sınıflamaya göre A negatif, T negatif, N negatif ise normal bireyleri, A (+) ve diğer komponentlerin kombinasyonu AH'nı, A (-) ise AH dışı hastalıkları ifade etmekteydi. (Tablo 4)

2018 sınıflaması ve biyobelirteçler ile beraber olan sınıflama tablo 5'te sunulmuştur.[12]

Tablo 4. Biyobelirteç profilleri ve kategorileri

ATN	biyobelirteç kategorisi
A-T-N-	Normal
A+T-N-	Alzheimer patolojik değişikliği
A+T+N-	Alzheimer hastalığı
A+T+N+	Alzheimer hastalığı
A+T-N+	Alzheimer ve eşlik eden şüpheli Alzheimer dışı patolojik değişiklik
A-T+N-	AH dışı patolojik değişiklik
A-T-N+	AH dışı patolojik değişiklik
A-T+N+	AH dışı patolojik değişiklik

Tablo 5. AH sınıflaması (A: Amiloid, T: Tau, N: Nörodejenerasyon göstergesi)[a]

		Kognitif evreleme		
		Kognitif olarak normal	Hafif kognitif bozukluk (HKB)	Demans
Biyobelirteç profili	A-T-N-	Normal	Normal biyobelirteçler ile HKB	Normal AH biyoişaretleyicileri ile birlikte demans
	A+T-N-	Preklinik Alzheimer patolojik değişikliği	HKB ile Alzheimer patolojik değişikliği	Alzheimer patolojik değişikliği ile birlikte demans
	A+T+N-	Preklinik AH	Alzheimer hastalığı ile birlikte HKB (prodromal AH)	Alzheimer hastalığı ile birlikte demans
	A+T+N+			
	A+T-N+	Alzheimer ve eşlik eden şüpheli Alzheimer dışı patolojik değişiklik, kognitif olarak bozulmamış	Alzheimer ve eşlik eden şüpheli Alzheimer dışı patolojik değişiklik ile birlikte HKB	Alzheimer ve eşlik eden şüpheli Alzheimer dışı patolojik değişiklik ile birlikte demans
	A-T+N-	Alzheimer dışı patolojik değişiklik, kognitif olarak bozulmamış	Alzheimer dışı patolojik değişiklik ile birlikte HKB	Alzheimer dışı patolojik değişiklik ile birlikte demans
	A-T-N+			
	A-T+N+			

[a]Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB, Holtzman DM, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. Alzheimers Dement. 2018 Apr;14(4):535-562 kaynağından alınmıştır.[12]

Tanı Yöntemleri

Hastalığın tanısında ayrıntılı anamnez ve fiizk muayene tanı aşamasında temel basamağı oluşturur. Ayrıntılı nörolojik muayene ve

mental durum muayenesi ile birlikte hastalığın evresini değerlendirmek ve diğer durumları dışlamak için gereklidir. Diğer demans türlerinden ayırt etmek için başlangıç semptomları ve klinik gidiş ayrıntılı sorgulanmalıdır. Nörolojik muayenede yürüyüş, sakkadik göz muayenesi, istemsiz hareketler, patolojik ve primitif refleksler, taraf seçen bulgulara, postüral instabiliteye dikkat edilmelidir. Anamnezde hastanın hastalığı ile ilgili içgörü problemi olabileceğinden mutlaka yakını ya da bakıcısından da anamnez alınmalıdır.

AH tanısını elde etmek ve diğer nörolojik hastalıkları ekarte etmek için psikolojik ve kognitif testler, BOS ve kan testlerinin bir kombinasyonu gereklidir. Hastalığın kesin tanısı postmortem histopatoloji ile konur.

Rutin laboratuvar testleri spesifik bir anormallik göstermez. Tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, tiroid hormonları, glukoz seviyeleri, kolesterol düzeyleri ve B12 testi genellikle altta yatan diğer nedenleri ekarte etmek için istenir. Tanıya yardımcı olarak elektroensefalogram (EEG) elektrokardiyografi (EKG), seroloji testleri de istenebilir.

Beyin omurilik sıvısı (BOS) ve plazmada AH için biyobelirteçler hastalık tanısı için önemlidir. (Bölümün ilerleyen kısımlarında bu konuya ayrıntılı değinilecektir)

Elektroensefalogram (EEG), spesifik olmamakla birlikte yaygın yavaşlama ile tanısal yarar sağlayabilir.

Görüntüleme yöntemleri olarak Kraniyal manyetik rezonans (MR), Pozitron emisyon tomografisi (PET), fonksiyonel MR (fMR) ve Tek Foton Emisyon Bilgisayarlı Tomografi (Single-photon emission computed tomography- SPECT) gibi görüntüleme teknikleri hastalığın tanı aşamasında kullanılmaktadır. Ayrıca son senelerde hastalığın erken dönemlerinde tanı aşamasında büyük katkıları olan, amiloid plaklar ve nörofibriler yumakların tespitinde kullanılan amiloid PET incelemesi önemli bir görüntüleme yöntemi haline gelmiştir.

Alzheimer hastalığı için genetik testler genellikle önerilmez. Bazen Alzheimer hastalığının nadir görülen erken başlangıçlı formları olan ailelerde istenebilir.

Testler

Demans için en yaygın olarak kullanılan tarama testi Mini Mental Testtir (MMT). MMT; dikkat, yönelim, dil, hafıza ve görsel-uzaysal becerilerin değerlendirilmesine olanak sağlayan basit uygulanımı olan bir testtir. Testen alınacak en yüksek puan 30 iken 24 ve altındaki puanlar kognitif etkilenmeyi gösterir. Tanı aşamasında katkıları olsa da hafif kognitif etkilenmeleri olan hastalarda duyarlılıkları düşüktür. Test tanısal değildir ve diğer demans türleri ile ayırıcı tanı sağlamaz. Diğer alternatifler arasında yer alan Montreal Bilişsel Değerlendirme (MoCA), Addenbrooke kognitif değerlendirilmesi (ACE-R) gibi testler de kognsiyon değerlendirilmesinde tarama test olarak kullanılabilir ve ayrıca hastalığın progresyonun izlenmesine yardımcı olabilir.

Basit dikkat testleri olarak sayı menzili testi yani ileri ve geri menzil testleri kullanılabilir. WAIS–R (Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised) bataryasının alt testi olan Sayı Menzili Testi, esas olarak bir dikkat ve kısa süreli bellek testidir. İleri menzil daha çok kısa süreli bellek ve dikkat ile ilişkilendirilirken, geri menzil çalışma belleği ile ilişkili bulunmuştur. İleri ve geri menzil testlerinde hastaya birer saniye aralarla rastgele rakamlar, her denemede artan sayıda okunur ve hastanın aynı sıra ile tekrarlaması istenir. İleri menzilde söylenen rakamların aynı sıra ile söylenmesi, geri menzilde de söylenenin tersine geriye doğru söylemesi istenir. Normal bireylerde alt sınır genellikle ileri 6 ve 4 geri olarak kabul edilir. İleri ve geri menzil arasında, ileri menzil lehine 1 veya 2 sayılık fark normal kabul edilir.

AH'da bozulan diğer bir alan olan planlama işlevine en yaygın olarak saat çizme testi ile bakılır. Saat çizme testi, görsel-motor işlevler ile planlama, yapılandırma, sıralama ve soyut düşünme becerilerini değerlendirmede kullanılan kolay, hızlı uygulanabilir bir testtir. Saat çizme testinde, hastaya, yaklaşık 8-10 cm'lik bir daire verilerek saatin rakamlarını yerleştirmesi istenir. Rakamları önce 12-6 ve 3-9 olarak yazdıktan sonra aralarını doldurmak, iyi bir planlama becerisini gösterir; 12'den başlayıp sırayla yazması ve rakamları doğru olarak yerleştirmesi de iyi bir yoldur. Rakamları bitirdikten sonra saatin kollarını, saat 11'i 10 geçecek şekilde yerleştirmesi istenilir.

Beck depresyon testi de unutkanlık şikayeti tariflenen hastalarda yapılmalıdır. Test kişinin kendisini değerlendirdiği bir testtir ve özellikle depresyonda görülen duygusal, bilişsel ve motivasyonel belirtileri ölçmektedir. Toplam 21 sorudan oluşur ve her soruda depresyon ile ilişkili davranışsal bir özellik irdelenir. Toplam puan 0-63 arasında değişir; 0-9 puan minimal, 10-16 puan hafif, 17-29 puan orta, 30-63 puan ise ciddi düzeyde depresif şikayetlerin varlığı olarak değerlendirilir. Ölçeğin amacı depresyon tanısı koymak değil, belirtilerin derecesini objektif olarak sayılara dökmektir.

Biyobelirteçler

Hastalığın klasik tanı kriterleri klinik verilere dayansa da hastalığın erken teşhisi, evreleme ve prognoz açısından biyobelirteçler önem taşımaktadır.

Beyin Omurilik Sıvısı (BOS) Belirteçleri ve Plazma Belirteçleri

BOS'ta AH patolojisini yansıttığı değerlendirilen en yaygın biyobelirteçler, Aβ40, Aβ42, total tau (T-tau), fosforile tau (p-tau) ve nörofilament hafif zinciridir (NFL).

AH vakalarında BOS Aβ42'deki azalmanın ve BOS tau ve p-tau'daki artışın tanısal olarak anlamlı olduğunu doğrulamıştır.[13] Hem hafif bilişsel bozukluğu olan hastalarda hem de AH'nin klinik öncesi aşamalarında BOS Aβ42'nin düşük seviyeleri tespit edilebilir. [14]

Tau'nun normal işlevi nöronal aksonlardaki mikrotübüllere bağlanarak stabilizasyon sağlamaktır. Ancak bu işlev tau fosforile olduğunda inhibe olur. AH hastalarında BOS'ta p- tau miktari artış gösterir ancak bu artışın hastalık ile korelasyonunun zayıf olduğu düşünülmektedir.

Total tau miktarı da AH hastalarında artış gösterir. Diğer nörodegeneratif hastalıklarda da artış gösterebilir. Total tau miktarı ne kadar fazla ise nörodejeneratif süreç daha hızlı ilerler. Plazma total tau miktarı da AH'da artabilir ancak BOS'taki kadar anlamlı sonuçlar olmaz ve hafif kognitif evrede belrigin artış göstermez.15

Bir mikroglia ve astrosit biyobelirteçi olan ve tedavi etkisini izlemek için umut verici bir belirteç olan YKL40, özellikle frontotemporal demansta ve Alzheimer hastalığında artar.

Nörogranin de Alzheimer hastalığına olan özgüllüğü ve erken evrelerdeki artışı nedeni ile umut verici bir biyobelirteç olarak görülmektedir.

Çözünür (soluble) TREM2 de AH için biyobelirteç olarak kullanılabilir. TREM2, immün yanıtın birçok hücre tipinde eksprese edilen bir reseptördür ve AH patogenezinde inflamasyonun rolünü destekler.

BOS invaziv bir işlem olduğundan AH açısından yüksek duyarlı teknolojiler ile elde edilen plazma belirteçleri önem kazanmaktadır. Ancak plazma Aβ diğer organ ve dokulardan kaynaklanabilir ve ayrıca proteazlar tarafından parçalanabilir, karaciğerde metabolize edilebilir veya böbrekler tarafından temizlenebilir ve bunların tümü kan dolaşımındaki Aβ konsantrasyonunu etkileyebilir. Bu yüzden plazma biyobelirteçleri ile hastalık arası koreleasyon sağlamak zordur. Ancak yapılan bazı çalışmalarda kan Aβ düzeyleri ile BOS düzeylerinin korele olduğu saptanmış.[16]

Nörofilament hafif zincir proteini (NFL proteini) AH için iyi tanımlanmış önemli bir aksonal hücre iskeleti proteini olan bir plazma biyobelirtecidir. Nörofilament protein seviyeleri, beyin omurilik sıvısında olduğu gibi kanda da artar. Sağlıklı kontrollere kıyasla yapılan çalışmalarda NFL proteinin AD hastalarında yüksek çıktığı gözlenmiştir. NFL hastalığın erken klink dönemlerinde artış gösterir.[17] BOS'a benzer şekilde, plazma NFL'nin semptom başlangıcından on yıldan fazla bir süre önce yükseldiğini göstermektedir, bu da risk altındaki bireyleri belirlemek için hassas bir tanısal tarama aracı olarak hizmet edebileceğini düşündürmektedir. NFL nöronal hasar nedenli yükselir ve AD hastalığının progresyon ve prognozu ile ilgili bilgi verebilir. Ancak NFL sadece AH'na özgün olmayıp frontotemporal demans, kortikobazal dejenerasyon ve supranükleer palsi gibi diğer nörodejeneratif hastalıklarda da yüksek bulunabilir.[18]

Görüntüleme Biyobelirteçleri

MRI, FDG-PET ve amiloid PET AH için en iyi doğrulanmış üç nörogörüntüleme biyobelirtecidir. Nörodejenerasyonun ölçütleri olarak MRI'da hipokampal ve temporal lob atrofisi ve FDG-PET'te posterior singulat, precuneus ve temporoparietal hipometabolizma ve amiloid PET'te posterior singulat girus ve precuneusta kortikal amiloid β birikimi AH için yol göstericidir. Amiloid PET temporobazal ve frontomedial alanlarda amiloid birikimini göstererek yüksek duyarlılık ile erken aşamalarda hastalık tanısı konulmasını sağlayabilir.

Tedavi

AH tedavisi multidisipliner yaklaşım gerektirir. AH yönetiminde erken tanı ve teşhis, non farmakolojik yaklaşımlar, uygun farmakolojik tedavi başlıca basamakları oluşturur.

Farmakolojik Tedavi

AH, amiloid plakların hücre dışı birikmesi ve hücre içi nörofibriller yumaklar birikimi ile karakterize nörodejeneratif bir hastalıktır. AH'nı tedavi etmek için FDA tarafından onaylanan ilaçlar; kolinesteraz inhibitörleri olan donepezil, rivastigmin ve galantamin ve N-metil-D-aspartat reseptör modülatörü (NMDA) olan memantindir. Bu ilaçlar monoterapi ya da kombine tedavi şeklinde verilebilir. Ancak bu ilaçlar sadece semptomatiktir ve minimal faydaları ile hastalığın ilerlemesini durduramamakta ancak süreci yavaşlatmaktadır.

Kolinesteraz inhibitörleri sinapslarda bulunan asetikkolin parçalanmasını önleyerek, asetilkolin aktivitesinin sürdürülmesini sağlayarak etki göstermektedir. Daha çok hafif- orta AH tedavisinde tercih edilmektedir.

Orta ve ileri AH için FDA onayı alan memantin ise non-kompetitif NMDA reseptör antagonistidir. Memantin hem monoterapi olarak hem de kolinesteraz inhibitörleri ile kombinasyon halinde bilişsel işlevleri ve davranış bozukluklarını plaseboya göre daha verimli bir şekilde iyileştirir.[19]

Bahsedilen bu moleküller ile hastalığın ilerlemesi durdurulamadığından hastalığın ilerlemesini değiştirme potansiyeli olan ilaçların geliştirilmesi bir öncelik olmuştur. Ancak bu konuda daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır. Bapineuzumab, solanezumab, crenezumab, gantenerumab, aducanumab ve BAN2401 gibi monoklonal antikorlar AH için geliştirilmiş olan ancak halen çalışmaları devam eden ilaçlardır.[20] Aducanumab, Alzheimer hastalığında kullanım için ABD'de onaylanmış, amiloid β'ya karşı geliştirilmiş bir monoklonal IgG1 insan monoklonal antikorudur. İlaç hafif kognitif bozukluk ve hafif demans evresinde FDA tarafında 2021 yılında onay almıştır. İlaçla ilgili çalışmalar devam etmektedir.[21]

Non Farmakolojik Tedavi

Farmakolojik olmayan tedaviler hem AH'nın hem de bakıcılarının yaşam kalitesini iyileştirebilir.[22] Müzik terapisi, egzersiz, diyet, uyku problemleri için ışık terapisi, yaşanmış olayları hatırlamayı ve yeniden deneyimlemeyi içeren anımsama terapisi, kognitif stimülasyon tedavisi, duyusal stimülasyon müdahaleleri non farmakolojik tedavi olarak farmakolojik tedavi ile birlikte uygulanabilir.[23,24,25]

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemiştir.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Declaration of Interests: The authors declare that there are no competing interests.

Kaynaklar

1. Wisniewski T, editor. Alzheimer's Disease [Internet]. Brisbane (AU): Codon Publications; 2019 Dec 20.
2. Sheppard O, Coleman M. Alzheimer's Disease: Etiology, Neuropathology and Pathogenesis. In: Huang X, editor. *Alzheimer's Disease: Drug Discovery* [Internet]. Brisbane (AU): Exon Publications; 2020 Dec 18. Chapter 1. **[Crossref]**
3. Braak H, Braak E. Neuropathological stageing of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol.* 1991;82(4):239-259. **[Crossref]**
4. Riedel BC, Thompson PM, Brinton RD. Age, APOE and sex: Triad of risk of Alzheimer's disease. J Steroid Biochem Mol Biol. 2016

Jun;160:134-147. [Crossref]
5. Scheltens P, De Strooper B, Kivipelto M, Holstege H, Chételat G, Teunissen CE, Cummings J, et al. Alzheimer's disease. *Lancet.* 2021 Apr 24;397(10284):1577-1590. [Crossref]
6. Serrano-Pozo A, Das S, Hyman BT. APOE and Alzheimer's disease: advances in genetics, pathophysiology, and therapeutic approaches. *Lancet Neurol.* 2021 Jan;20(1):68-80. [Crossref]
7. Kumar A, Sidhu J, Goyal A, Tsao JW. *Alzheimer Disease.* 2021 Aug 11. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-.
8. Cacace R, Sleegers K, Van Broeckhoven C. Molecular genetics of early-onset Alzheimer's disease revisited. *Alzheimers Dement.* 2016 Jun;12(6):733-748. [Crossref]
9. Deaton CA, Johnson GVW. Presenilin 1 Regulates Membrane Homeostatic Pathways that are Dysregulated in Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis.* 2020;77(3):961-977. [Crossref]
10. Apostolova LG. Alzheimer Disease. *Continuum (Minneap Minn).* 2016 Apr;22(2 Dementia):419-434. [Crossref]
11. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR Jr, Kawas CH, Klunk WE, et al.The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011 May;7(3):263-269. [Crossref]
12. Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB, Holtzman DM, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2018 Apr;14(4):535-562. [Crossref]
13. Lashley T, Schott JM, Weston P, Murray CE, Wellington H, Keshavan A, Foti SC, et al. Molecular biomarkers of Alzheimer's disease: progress and prospects. *Dis Model Mech.* 2018 May 8;11(5):dmm031781. [Crossref]
14. Olsson B, Lautner R, Andreasson U, Öhrfelt A, Portelius E, Bjerke M, Hölttä M, et al. CSF and blood biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2016 Jun;15(7):673-684. [Crossref]
15. Mattsson N, Zetterberg H, Janelidze S, Insel PS, Andreasson U, Stomrud E, Palmqvist S, et al. Plasma tau in Alzheimer disease. *Neurology.* 2016 Oct 25;87(17):1827-1835. [Crossref]
16. Ovod V, Ramsey KN, Mawuenyega KG, Bollinger JG, Hicks T, Schneider T, Sullivan M, et al. Amyloid - concentrations and stable isotope labeling kinetics of human plasma specific to central nervous system amyloidosis. *Alzheimers Dement.* 2017 Aug;13(8):841-849. [Crossref]
17. Zetterberg H, Skillbäck T, Mattsson N, Trojanowski JQ, Portelius E, Shaw LM, Weiner MW, et al. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Association of Cerebrospinal Fluid Neurofilament Light Concentration With Alzheimer Disease Progression. *JAMA Neurol.* 2016 Jan;73(1):60-67. [Crossref]
18. Illán-Gala I, Lleo A, Karydas A, Staffaroni AM, Zetterberg H, Sivasankaran R, Grinberg LT, et al. Plasma Tau and Neurofilament Light in Frontotemporal Lobar Degeneration and Alzheimer Disease. *Neurology.* 2021 Feb 2;96(5):e671-e683. [Crossref]
19. Matsunaga S, Kishi T, Nomura I, Sakuma K, Okuya M, Ikuta T, Iwata N. The efficacy and safety of memantine for the treatment of Alzheimer's disease. *Expert Opin Drug Saf.* 2018 Oct;17(10):1053-1061. [Crossref]
20. Zampar S, Wirths O. Immunotherapy Targeting Amyloid-- Peptides in Alzheimer's Disease. In: Huang X, editor. *Alzheimer's Disease*: Drug Discovery [Internet]. Brisbane (AU): Exon Publications; 2020 Dec 18. Chapter 2. P [Crossref]
21. Padda IS, Parmar M. Aducanumab. 2022 Jan 6. In: StatPearls [Internet]. *Treasure Island* (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-.
22. Olazarán J, Reisberg B, Clare L, Cruz I, Peña-Casanova J, Del Ser T, Woods B, et al. Nonpharmacological therapies in Alzheimer's disease: a systematic review of efficacy. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2010;30(2):161-178. [Crossref]
23. Abraha I, Rimland JM, Trotta FM, Dell'Aquila G, Cruz-Jentoft A, Petrovic M, Gudmundsson A,et al. Systematic review of systematic reviews of non-pharmacological interventions to treat behavioural disturbances in older patients with dementia. The SENATOR-OnTop series. *BMJ Open.* 2017 Mar 16;7(3):e012759. [Crossref]
24. Rai H, Yates L, Orrell M. Cognitive Stimulation Therapy for Dementia. *Clin Geriatr Med.* 2018 Nov;34(4):653-665. [Crossref]
25. Cuevas PEG, Davidson PM, Mejilla JL, Rodney TW. Reminiscence therapy for older adults with Alzheimer's disease: A literature review. *Int J Ment Health Nurs.* 2020 Jun;29(3):364-371. [Crossref]

BÖLÜM 6.3
ALZHEİMER HASTALIĞINDA DAVRANIŞ VE PSİKİYATRİK SEMPTOMLAR VE TEDAVİLERİ

Engin EKER

DOI: 10.5152/5863

Alzheimer Hastalığında Davranış ve Psikiyatrik Semptomlar ve Tedavileri

Behavioral and Psychiatric Symptoms and Treatments in Alzheimer's Disease

BÖLÜM HAKKINDA

Dünya genelinde demansın en sık nedeni olan Alzheimer hastalığında, hafıza problemleri ön planda olmakla birlikte, hastalığın her döneminde davranışsal ve psikiyatrik sorunlar görülebilir. Eşlik eden bu bulgular, hastalığın ilerleyişiyle birlikte önemli bir rol oynar ve hastanın ve bakım verenin yaşam kalitesini büyük ölçüde etkiler. Erken evrelerde, hastalar genellikle hafif anksiyete ve depresyon belirtileri görülebilirken, hastalık ilerledikçe, kişilik değişiklikleri, sosyal geri çekilme, görülmekle birlikte, ileri aşamalarda, hastalar sıklıkla delüzyonlar (yanılsamalar) ve halüsinasyonlar yaşayabilirler. Ayrıca, hastalar agresif davranışlar ve içsel huzursuzluk gibi psikiyatrik problemler sergileyebilirler. Psikiyatrik bulguların yönetilmesi hem medikal hem de davranışsal terapileri beraberinde getirir. Semptomların yönetilebilmesi hem hastanın hem de bakım verenlerin yaşam kalitesini artırmak için kritik öneme sahiptir ve multidisipliner bir yaklaşım gerektirir.

Anahtar kelimeler: Demans, alzheimer hastalığı, nöropsikiyatrik semptomlar, davranışsal semptomlar

ABOUT the CHAPTER

In Alzheimer's disease, the most common cause of dementia globally, memory problems are predominant. However, throughout the course of the disease, behavioral and psychiatric issues can also arise. These accompanying symptoms play a significant role as the disease progresses and greatly affect the quality of life of both the patient and the caregiver. In the early stages, patients may exhibit mild anxiety and depression symptoms. As the disease advances, personality changes and social withdrawal become more apparent. In the later stages, patients often experience delusions and hallucinations. Additionally, they may display aggressive behaviors and internal restlessness. Managing psychiatric symptoms involves both medical and behavioral therapies. Effective management of these symptoms is crucial for improving the quality of life for both patients and caregivers and requires a multidisciplinary approach.

Keywords: Dementia, Alzheimer disease, neuropsychiatric symptoms, behavioral symptoms

Demans, çeşitli hastalıkların neden olabileceği bir sendromdur ve bunlar arasında Alzheimer hastalığı (AH) ve vasküler demans (VaD) en yaygın olandır. Demansın klinik belirtileri genel olarak üç alanda sınıflandırılabilir: Bilişsel işlevde normatif verilere göre önemli bir azalma saptanır. Demansın davranışsal ve psikolojik semptomları (DDPS) (BPSD) olarak adlandırılan periferik demans semptomları ortaya çıkar ve günlük yaşam aktivitelerinde özerklik kaybı oluşur.

Demansda davranışsal ve psikolojik semptomlar farklı etiyolojileri olan demans hastalarında görülen heterojen bir dizi psikiyatrik belirtiler, psikolojik tepkiler ve anormal davranışlardır. Kazau ve ark göre davranışsal ve psikolojik semptomlar (DPS) demansın tipine göre farklılık gösterebilir1.Demans ilerledikçe, AH'de ve VaD'de apati ve uyku bozuklukları, AH'de öfori hariç tüm davranış ve psikolojik semptomları, Lewy Cisimciği Demans (LBD)'da anormal davranış bozuklukları, ajitasyon, irritabilite, disinhibisyon ve öfori daha yoğun hale geldiğini, VaD'da depresyon ve anksiyetenin belirgin olduğunu ve Frontotemporal Demans (FTD)'da davranış ve psikolojik semptomların belirsiz olduğunu bildirmişlerdir. DPS'lar AH'ye bağlı demans durumunda herhangi bir dönemde ortaya çıkabilirken, FTD davranışsal varyantında veya LBD durumunda erken ortaya çıkma eğilimindedir.

CC BY 4.0: Telif hakkı yazarlardadır. Bu kitabın içeriği Creative Commons Atıf 4.0 Uluslararası lisans altında lisanslanmıştır.

Engin Eker

Emekli Öğretim Üyesi; Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Psikiyatri Ana Bilim Dalı, Geropsikiyatri Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
E-posta: eneker@istanbul.edu.tr
gulg16291@gmail.com

Bu bölümü alıntıla / Cite this chapter as: *Eker E.* Alzheimer Hastalığında Davranış ve Psikiyatrik Semptomlar ve Tedavileri. Siva A, Kızıltan M, Yeni SN, Karaali Savrun F, ed. *Nöroloji Ders Kitabı II: Sinir Sistemi Hastalıkları ve Tedavi* içinde. İstanbul: İÜC Üniversite Yayınevi; 2024: 322-327 . Cilt II.

DPS'ler kişide açık demans belirtileri başlamadan önce, hafif nörobilişsel bozukluk durumunda (MCI) da ortaya çıkabilirler. Bunlar demansın prodromal semptomları olarak kabul edilebilir.

Savva ve ark. davranış ve psikolojik semptomların uyku sorunları dışındaki her belirtinin demans popülasyonda yaygın olduğu ve psikoz, azalan bilişsel duruma paralellik gösterdiğini, anksiyete ve depresyon, genç bireylerde ve genel sağlık durumu kötü olanlarda daha yoğun olduğunu bildirmişlerdir.[2]

Davranış ve psikiyatrik semptomlar demans hastalarında prognozun kötüye gittiğinin işaretidir. Bu semptomlar bakım verenlerin bakım yükünü artırır ve yaşam kalitelerini ve ruh sağlıklarını etkiler. Bu nedenle, bu semptomların tanısı, değerlendirilmesi ve tedavi edilmesi önemlidir.

Alzheimer hastalığı ve diğer demanslarda apati, depresyon, anksiyede, halusinasyonlar, cinsel veya sosyal disinhibisyon, uyku ve uyanıklık bozuklukları, ajitasyon ve agresyon ve diğer normal olmayan davranışların şiddetini sistematik olarak ortaya koyan ölçekler vardır. Örneğin Alzheimer Hastalarında Davranış Patolojileri Ölçeği (BEHAVE-AD) Nöropsikiyatrik Envanteri (NPI), Demans Cornell Depresyon Ölçeği (CSDD), Apati ölçeği, Cohen-Mansfield Ajitasyon Ölçeği (CMAI) gibi.

Demanda davranış ve psikiyatrik semptomlar demans gruplarının özelliklerine veya deneklerin değerlendirildikleri ortama göre farklı kümelerde gruplandırılmıştır [3]. AH olarak yeni tanı konmuş ve tedaviye başlanmamış Çinli hastalardan oluşan büyük bir kohortta, Nöropsikiyatrik Envanterin (NPI) 10 maddelik bir versiyonu ile değerlendirildiğinde faktör analizi ile beş DPS kümesi tanımlanmıştır. Bunlar psikoz (sanrılar ve halüsinasyonlar), afektif sendrom (anksiyete ve depresyon), apati, psikomotor sendrom (sinirlilik, anormal motor davranış ve ajitasyon) ve manidir (öfori ve disinhibisyon).

Davranış bozuklukları semptomlarının oluşmasında ve devam etmelerinde çeşitli faktörler neden olabilir. Bu faktörler arasında ağrı, çeşitli beden hastalıkları, anksiyete, depresyon, yer değiştirmeler ve yakınlarla ve bakıcılarla olan anlaşmazlıklar, kişilik yapısı, bakıcı tükenişi, aşırı veya düşük çevresel uyarı ve aile dinamiği vardır.

BPSD'li kadın ve erkek AH hastaları arasında cinsiyet farklılıkları gözlenmiştir. Kadınlarda AH gelişmesi erkeklere göre daha yüksek olduğu, kadın Alzheimer hastalarının genellikle depresif belirtiler erkek Alzheimer hastalarının ise daha yoğun agresif davranış gösterdikleri bildirilmiştir.[4]

Alzheimer hastalarda nörotransmisyonda ve nöromodulasyondaki değişikliklerle davranış ve psikiyatrik semptomlar arasında bağlantı ile ilgili çalışmalar da vardır[5]. Örneğin apatinin anterior singulat korteks ve fronto, subkortikal yapılarda hipoperfüzyon ile bağlantısı vardır. Apati, prefrontal korteks ve mediodorsal ve anterior talamik nukleuslar arasındaki bağlantının kesilmesiyle de açıklanmaktadır. Apati, AH'de dopaminerjik fonksiyon bozukluğu ile birliktedir. Öte yandan frontal veya temporal loblardaki hipoperfüzyonun, agresyon ve psikozla bağlantısı bildirilmiştir. Ayrıca akmadde değişiklikleri, atrofi paterni ve vasküler bozukluklar DPS'ların oluşmasına katkıda bulunmaktadır. Öte yandan AH'de frontal ve temporal kortekslerdeki kolinerjik aktivite değişiklikleri de aberrant motor aktiviteye ve agresif davranışa neden olabilir. Locus Ceruleus'da nöronlarda norepinefrin azalması agresif davranışlarla bağlantılıdır. Serotonin konsantrasyonunda azalma agresyon, depresif duygu durumu, anksiyete ve ajitasyonla birliktedir. Yüksek GABA plazma konsantrayonu AH'de bulunmuş, bu durum depresyon ve apati ile korelasyon gösterdiği bildirilmiştir.

Alzheimer Hastalığında Davranış ve Psikiyatrik Semptomların Kliniği[6]

Hezeyanlar

AH'de sıklıkla perseküzyon hezeyanları, kaybedilen eşyaların çalındığına, terkedilmeye, evin kendi evi olmadığına ve kıskançlık hezeyanları şeklinde görülmektedir. Hezeyanlar genellikle davranış bozukluklarıyla birliktedir.

Misidentifikasyonlar

AH 'de hezeyanların alt tipi olarak kabul edilen misidentifikasyonlarda hastalar sürekli olarak kişileri, yerleri, objeleri veya olayları yanlış tanımlarlar. Bu duruma örnek olarak Capgras sendromu verebiliriz. Bu sendrom bilindiği gibi, hastaların yakınlarının, eşinin, yerine onlara çok benzeyen kopyalarının geçmiş olduğuna ait bir çeşit hezeyandır.

Depresyon

AH'ların ve diğer demanslı hastaların çoğunda depresif semptomlar ve belirtiler hastalığın seyri sırasında bir dönemde, özellikle iç görünün olduğu başlangıç döneminde görülür. Olguların %10-20'de majör depresyon semptomları görülür. Özellikle anamnezinde yaşamın daha erken döneminde depresyon semptomları bulunan hastalarda depresyon riskinin görülme olasılığı artar. Depresif semptomlara sirkadyen ritm bozuklukları ve anksiyete eşlik edebilir.

Halusinasyonlar

İşitsel, görsel, taktil ve koku halüsinasyonları şeklinde olabilir. İşitsel halüsinasyonda demansta altta yatan psikotik bir durumun uyarılması olarak düşünülmektedir. Duyu bozuklukları da demansda bazı halüsinasyonlar oluşmasına katkıda bulunabilir. Bu duruma örnek olarak Charles Bonnet sendromu verebiliriz. LBD'de görsel halüsinasyonlar daha sıktır. FTD'de dürtüsellik ve cinsel disinhibisyon daha sık görülür.

Ajitasyon

En sık görülen ve başedilmesi zor olan ve hasta bakımını zorlaştıran bir semptomdur. Ajitasyon, dışarıdan bir gözlemci tarafından ajite bireyin belirgin ihtiyaçlarından veya kafa karışıklığından kaynaklanmadığına karar verilen uygunsuz sözel, vokal veya motor aktivitedir. Ajitasyonun temelinde ortamı tetikleyen faktörler olup olmadığını her zaman aramamız gerekir. Ajitasyon çeşitli şekilde görülür. Anormal hiperaktif motor davranışlarda örneğin bir aşağı, bir yukarı dolaşma, evden kaçma görülebilir. Fiziksel ve sözel agresif davranışlar örneğin bakımı reddetme, küfür etme, beddua etme şeklinde olabilir. AH'da ajitasyon ve agresyon bilindiği gibi, akşam saatlerinde artabilir (güneş batma fenomeni, sumdowning).

Belli bir hastada davranış ve psikiyatrik tipi ve şiddeti zamanla

değişebilir ancak bir aşağı yukarı dolaşma daha kalıcı olduğunu biliyoruz.

AH'de davranış ve psikiyatrik semptomların bazıları yaşadıkları belirgin dil ve bilişsel bozukluklar göz önüne alındığında, aslında hastaların iletişim kurma yolunun bir özelliği olabileceği de düşünülmüştür [7]. Bu konuda aynı düşünceyi paylaştığımızı vurgulamak isterim.

Davranış ve psikiyatrik semptomlar bakıcı yükünü artırır ve bakıcılarda kaygı ve depresyon semptomların görülmesine yol açabilir. Ajitasyon, agresyon, disinhibisyon, hezeyanlar ve duygu durum bozuklukları bakıcı ve hasta arasındaki duygusal iletişimi bozabilir ve günlük yaşamı aktivitelerini etkiler. Demans hastalarının aile üyeleri tarafından bakılması dışardan gelen bakıcılara oranla daha yoğun stres oluşturduğunu biliyoruz.

Alzheimer Hastalığında Davranış ve Psikolojik Semptomların Tedavisi

Tedaviden özellikle psikotropik ilaçlardan söz etmeden önce, demanstaki davranış ve psikolojik semptomların farmakolojik tedavisinde göz önüne alınması gereken genel prensipleri vurgulamak yararlı olacaktır[8].

İlaçlara düşük dozda başlayıp dozu yavaş artırmak gerekir. Etkili en düşük doz saptanmalıdır. Toksisiteden kaçınma önemlidir. Uygun bir süre sonunda ilacı kesmek ve relaps açısından hastayı izlemek gerekir. Bazen birbiri ardına ilaç denemeleri yapılır. Tedaviyi sürdürmek önemlidir. İlacın bir iki hafta kullanıldıktan sonra kesildiğini biliyoruz. Öte yandan tedavi edici dozun altında ilacın verilmesi amaçsız ve zararlı olur. Semptomların devam etmesine neden olur. Öte yandan bir hastaya yararlı olan bir ilacın diğer bir hastaya yararlı olacak diye de bir kural yoktur. Zorunlu olmadıkça polifarmasiden kaçınmalıdır. Zaman içinde ilacın etkinliği iyi izlenmelidir. Hastanın genel durumu (beden yapısı, genel sağlığı), yaşı, ilaçla birlikte özel diyet gerekip gerekmediği, akut veya kronik bir hastalığı olup olmadığı dikkate alınmalıdır.

Her semptomun tedavi edilecek diye bir kural yoktur. Uygun olmayan giyinme, soyunma, tekrarlayıcı aktiviteler veya ses çıkarmalar, sürekli eşyaların saklanması, yenilmeyecek şeyleri ağıza götürmek gibi semptomlar farmakoterapiye cevap vermezler. Farmakoterapiye yanıt veren semptomlar arasında, anksiyete,üzgün görünüm, uyku yakınmaları gibi depresyonu düşündüren semptomlar ve sürekli ve rahatsız edici hezeyanlar,işitsel halüsinasyonlar ve agresyon ve ajitasyonda vardır. Hasta dikkatli bir şekilde izlenerek verilecek ilacın yarar ve zararlarını düşünmek gerekir.

İlaç seçilmesi belirgin semptom veya semptomlarla onlara eşlik eden belirtilere göre yapılır. Örneğin ajitasyon, çalma hezeyanları ile birlikte ise bir antipsikotik seçilebilir. Ancak tablo ağlama, çevreden çekilme veya ölme ve ölümle ilgili düşüncelerden oluşuyorsa tabiiki antidepresifler akla gelecektir.

Hastaların ayrıntılı alınmış anamnezden, psikiyatrik, nörolojik ve fizik muayeneden farklı nedenleri düşündürecek bir bulgu olmadıkça davranış ve psikolojik semptomlar için ayrıntılı laboratuvar testleri ve görüntüleme yöntemleri yapılmasına gerek yoktur. Ancak semptomların akut ve subakut başlaması durumunda demans üzerinde deliryum geliştiği düşünülerek tam kan sayımı, serum elektrolitleri, böbrek ve karaciğer testleri, idrar tahlili ve beyin görüntüleme yöntemleri yapılabilir.

Davranış ve Psikolojik Semptomların Tedavisinde Antipsikotikler

Klasik Antipsikotikler

Klasik antipsikotikler AH'de oldukça iyi araştırılmıştır[8]. Bütün nöroleptiklerin orta derecede etkili olduğu, bir nöroleptiğin diğerinden daha üstün olduğunu söylemek zordur. Seçimin yan etki profillerine bakarak yapılması gerektiğini biliyoruz. Yüksek potensli nöroleptikler arasında örneğin, haloperidol'a 0,5-1mg ile başlanmalı, hastanın vereceği cevaba göre doz artırılmalıdır. Yan etki olark, bilindiği gibi, akatizi, tardiv dizkinezi, parkinsonyen semptomlar, nöroleptik malign sendrom, nöbet riski, kilo alma, kardiyak ve hematolojik yan etkiler, antikolinerjik semptomlar ve ufak dozlarda bile (0,5-0,75 mg/gün) kognitif fonksiyonlarda bozulma görülebilir)

İkinci Kuşak Antipsikotikler

Risperidon

Avustralya, İngiltre, Kanada ve Yeni Zelanda gibi ülkelerde orta ve ileri dönemde olan ve sürekli ve yoğun psikotik semptomlar ve agresyon gösteren AH olgularında davranış ve psikolojik semptomlar çok rahatsız edici, hasta ve hasta yakınlarına veya hastaya bakanlara fiziksel zarar verici ise risperidone onaylanmıştır[9,10]. Bu ülkelerde risperidonun kullanımı ile ilgili bazı kurallar vardır. Risperidon, diğer demans türlerinde kullanılmaz. Risperidon veya diğer antipsikotikler konunun uzmanları tarafından verilmesi önerilir. Sürekli olarak, belli aralıklarla ilacın etkisi gözlenmeli ve/veya bakıcılardan, aile bireylerinden bilgi alınmalıdır. Zaman içinde ilacın dozu azaltılır veya artırılır veya kesilir. Risperidon psikotik semptomları ve agresyonu ilaçsız yaklaşımlardan bir yarar görülmediğinde başlanmalıdır.

Risperidon agresyon, ajitasyon ve psikozu olan demans hastalarında orta derecede bir düzelme yaptığını biliyoruz. Risperidon'un diğer antipsikotiklerden daha fazla etkili olduğuna ait kanıt yoktur. Ancak diğer antipsikotiklerden daha fazla denenmiştir. Tedavi süresi 4-12 hafta arasında değişir. Risperidon'un belirgin yan etkileri vardır. Yan etkilerin çoğu dozla ilgilidir. Bu nedenle en düşük dozla tedaviye başlanmalı gerekirse doz yavaş yavaş artırılmalıdır. Örneğin 0.25 mg'la başlayıp, haftada 0.25 mg ilavelerle 2 mg'ye çıkarılabilir. Tedavinin başlangıcından itibaren belli aralıklarla hastanın kilosu, beden kitle indeksi, açlık kan şekeri, kolesterol düzeyi kontrol edilmesi gerekir.

Ketiapin

Ketiapin özellikle LBD'de ve demansın Parkinson hastalığı ile birlikte olduğu durumlarda kullanmaktayız[11]. Ketiapinin davranış ve psikolojik semptomlar üzerinde etkili olduğunu bildirmişlerdir. AH'da risperidon ve ketyapini karşılaştıran çalışma da vardır. Rainer ve ark. ketiapin (50-400 mg/gün, risperidon 0.5-2 mg/gün) verildiğinde her iki ilacın hastalar tarafından eşit olarak iyi tolera edildiğini, bilişsel bir bozulmanın oluşmadığını bildirmişlerdir[12].

Aripiprazol

Streim ve ark. AH' de aripiprazolün psikotik semptomların üzerin-

de etkisini ve güvenirliğini ortalama dozu 9 m/gün 'a kadar çıkarak çalışmışlar, ilacın psikotik semptomlar üzerinde spesifik bir yararı olmadığını, buna karşın ajitasyon, anksiyete ve depresyon üzerinde yan etki oluşmadan etkisi olduğunu bildirmişlerdir[13]. Bizim de deneyimiz aripiprazolün günde 2.5mg -5mg ile AH'de sıklıkla erken evrede görülen depresyon üzerinde olumlu etkisi olduğu yöndedir.

Olanzapin

Olanzapinle yapılan çalışmalar gözden geçirilirse ilacın 2,5 –10mg/gün arasında değişen dozlarda ajitasyon ve psikoz üzerinde etkisinin belirgin olduğunu görüyoruz.

İlacın antikolinerjik etkisi olduğunu ve bu etkinin de hastada konfüzyona, aşırı sedasyona, ajitasyona neden olacağını ve düşme olasılığını artırabileceğini, idrar enkontinansına yol açabileceğini unutmamak gerekir. İlacın kilo alımını artırması zayıf demans hastalarında yararlı olabilir. Öte yandan davranış ve psikolojik semptomların tedavisinde acil durumda, intramüsküler uygulamanın gerekli olduğu durumlarda, ilk seçenek olarak olanzapin düşünebilir.

Özetlersek antipsikotiklerin AH hastalığında ve diğer demanslardaki psikoz, agresyon ve ajitasyonda orta derece etkili olduğu, yan etkilileri bakımından kullanımlarının sınırlı olduğunu söyleyebiliriz. Her türlü ilaçsız yaklaşımlar uygulandıktan sonra denenebilirler. Antipsikotiklerin demans hastalarında ölüm riskini artırdığını, serebrovasküler olaylara yol açabileceğini, parkinsonism, sedasyona, düşmelere neden olabileceklerini, bilişsel işlevlerde bozulmaya ve pnömoniye yol açabileceklerini biliyoruz.

Alzheimer Hastalarında Davranış ve Psikolojik Semptomların Tedavisinde Diğer Tedaviler

Antidepresanlar

Yakın zamana kadar antidepresiflerin demans olgularında ajitasyon ve ve psikoz tedavisinde kullanınımları ile ilgili çok az çalışma olduğunu biliyoruz. Qasim ve ark selektif serotonin gerialım inhibitörlerinin (SSRI) (sitalopram ve sertralin) ve trazodonun tipik ve atipik antipsikotiklerle karşılaştırıldığında oldukca iyi tolere edildiğini vurgulamışlardır ve sitalopram gibi SSRI'lerin, ajitasyon semptomlarında azalma yaptığını ve antipsikotiklere kıyasla daha az yan etki riski olduğunu bildirmişlerdir[14]. Monica ve ark. özellikle sitalopramın daha önce antipsikotik reçete edilen Alzheimer demans hastalarında yaklaşık %30'nun, SSRI tedavisine başladıktan sonra ilacı bırakabildiğini veya doz azaltımı yapıldığını bildirmişlerdir15. AH'de davranış ve psikolojik semptomlar tedavisi için SSRI kullanılması düşünebilir. Ancak sitalopram'ın kardiyolojik yan etkisi nedeniye FDA'nın ilacın en yüksek 20 mg /gün ile sınırladığını unutmamak gerekir.

Benzodiazepinler

DPS'da yaygın olarak kullanıldığını gözlemliyoruz. Benzodiazepinlerin etkinlikleri genellikle yan etkiler nedeniyle belirsizdir. Antipsikotiklerle karşılaştırmalı ve uzun süreli araştırmalar çok azdır[16]. Benzodiazepin verilmiş demans hastalarında konfüzyon, anterograd amnezi, sedasyon, solunum depresyonu, tolerans ve kesilme sendromları daha belirgindir. Bu açıdan benzodiazepinlerin akut olgularda en düşük dozlarda kullanılması uygundur. Kullanımları zamanla sınırlandırılmalı ve hipnotik olarak reçete edilmemelidir. Daha basit metabolizması ve yarılanma süresi kısa olan lorazepamın günde 1-4 kez 0,5 verilmesi önerilir.

Öte yandan buspiron'la yapılan çalışmalardan ilacın etkinliği için birkaç hafta (2-4 hafta) geçmesi ve dozun yüksek tutulması gerektiğini (40-60 mg/günde) ve ilacın hafif ajitasyon vakalarında etkili olduğunu biliyoruz. İlaç güvenilir, iyi tolere edilir; çok seyrek ilaç-ilaç interaksiyonları görülür. Huzurevlerinde kalanlarda kullanılabilir.

Zopiklon, zolpidem gibi hipnotikler, benzodiazepinlere benzer yan etkilere sahip olabilir. Demansta uyku bozuklukları için sınırlı bir süre ve küçük dozlarda kullanılınabilir. Trazodon gibi antidepresanın uyku süresi üzerinde etkili olduğunu görüyoruz. Melatonin ve melatonin reseptör agonistleri, sirkadiyen uyku bozukluklarının tedavisinde etkili olabilir[17].

Antikonvülzanlar

AH olan kişilerde ajitasyon ve psikozu önlemek için valproatların kullanımının etkisiz olduğunu ve belirgin yan etkleri olduğu bilinmektedir.

Karbamazepinin demansta saldırganlığın tedavisinde orta derecede etkili olduğunu, ilacın diğer ilaçlarla etkileşime girebileceğini, sodyum düşüklüğüne yol açtığını, lökosit sayımında azalmaya neden olabileceğini dikkate almak gerekir.

Bu bölümü bitirmeden önce AH'de önemli beilrtilerinden olan ve sık görülen apatinin tedavisinden söz etmek yararlı olacaktır.

Bilişsel ve günlük yaşam aktivitelerinde azalmaya yol açabilir. Yaşam kalitesini bozar ve mortalitenin artmasına neden olur. FDA tarafından onaylanmış apatiye yönelik ilaçlar yoktur[18]. AH, Parkinson hastalığı demansda, LBD'de, VaD'de, FTD'de ve Huntington hastalığında apati için farklı ilaçları araştırmışlardır. Çalışmacılar AH'de metilfenidat, olanzepin, kolinesteraz inhibitörleri, sitalopram ve memantinin apatide yararlı olduğunu bildirmişlerdir. Parkinsonda demans durumunda apati sadece metilfenidat, rotigotin (yeni dopamin agonisti) ve rivastigminin yararlı olduğunu, FTD ve LBD'de görülen apatide ise agomelatin ve rivastigminin kullanılabileceğini bildirmişlerdir.

Asetilkolinesteraz İnhibitörleri (AChEI) ve Memantin

Alzheimer hastalığında davranış ve psikolojik semptomlar üzerinde kolinesteraz ve memantinin etkisi de araştırılmıştır. Campbell ve ark. 1968-2007 yılları arasında yayınladığı çift kör plasebo kontrollü 9 çalışmada donepezil, rivastigmin ve galantaminin davranış ve psikolojik semptomlar üzerinde etkisini araştırılmıştır[19]. AH'de kolinesteraz inhibitörlerinin istatiksel olarak anlamlı davranış ve psikiyatrik semptomlarda azalma oluşturduğunu saptamışlar, ancak bu etkinin klinik açıdan öneminin belirsizliğini vurgulamışlardır. Etki bir kaç haftalık uygulamadan sonra görülmektedir. Kolinesteraz inhibitörlerinin çoğunlukla depresyon, anksiyete ve gerilim semptomları üzerinde etkili olduğunu, memantinin ajitasyon, sanrılar, halüsinasyonlar ve saldırganlık yararlı olduğunu bildirmişlerdir.

Kolinesteraz inhibitörünün (donepezil) memantinle birlikte donepezilin monoterapi olarak uygulamasından daha fazla DPS üze-

rinde etkili olduğu gösterilmiştir.[20]

Youn ve ark. orta dönemde olan 148 Alzheimer hastada 12 hafta, çift kör, randomize, plasebo kontrollü çalışmada, donepezil ve memantinin birlikte verilen grupda nöropsikiyatrik envanterde (NPI) disinhibisyon skorunda anlamlı düzelme saptamışlardır[21]. Bilindiği gibi disinhibisyon prefrontal bölge ile ilintilidir. Memantin bu bölgede eksitasyon ve inhibisyon dengesini düzenlediği düşünülmüştür.[22]

Howard ve ark. kolinesteraz inhibitörlerinin bilişsel işlevler üzerie etkisinini bildiren 55 çalışmayı, davranış ve psikolojik semptomlar üzerinde de etkisini gösteren 12 çalışmayı değerlendirdi[23]. Kolinesteraz inhibitörleri ve memantin, kısa süreli bilişsel yıkımı hafifce azalttığını aynı derecede azalmanın günlük yaşam işlevini bozan faktörler üzerinde de olduğunu, bu sonuçların plaseboya karşı pek belirli olmayan bir anlamlılık taşıdığını bildirmişlerdir.

Biyolojik Tedaviler

Sabahları parlak ve yatmadan önce melatonin kombinasyonu

uyku veya sirkadiyen ritim bozukluklarında, güneş batma sendromunda ve gündüz uyuklamada yararlı olabilir.DPS'da uyku yoksunluğu önerilmez. Hastada, daha yüksek bir ajitasyon riski görülebilir, başka davranış ve psikolojik semptomlar çıkabilir.

Elektrokonvulsif Terapi

İyi seçilmiş olgularda yardımcı olabilir. Benzer şekilde, tekrarlanan transkraniyal manyetik stimülasyon (TMS)' davranış ve psikolojik semptomlarda denenebilir[24].

Uğraş ve Sosyal Terapiler

Demans hastasının hoşlanacağı aktiviteleri artırmak gerekir. Özellikle hastanın önceden hoşlandığı aktiviteler öğrenilmelidir. Hastanın şimdiki yeteneklerine göre bu aktiviteleri değiştirmek gerekebilir. Hastanın birlikte olmaktan hoşlandığı kişilerle hoşlanacağı aktiviteleri yapmasına çalışılmalıdır. Hasta ile şimdi ve geçmişte yapmaktan hoşlandığı konuların konuşulması yararlı olur. Aydınlık ve neşeli bir ortam sağlanmalıdır. Bütün bu yaklaşımları da hastanın gereksinmelerine ve durumuna göre bireyselleştirmelidir. Bu terapiler hastanın gününü doldurabilir. Kalan yeteneklerin korunmasına yardım ederler. Hastanın kognitif ve fonksiyonal yapılarının yaratacağı emosyonel yıkımı azaltabilirler. Non-farmakolojik yaklaşımlara en iyi cevap veren semptomlar hafif depresyon, bir aşağı bir yukarı dolaşma ve hastaların sürekli soru sormalarıdır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazar çıkar çatışması bildirmemiştir.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Declaration of Interests: The author declares that there are no competing interests.

Kaynaklar

1. Kazui H, Yoshiyama K, Kanemoto H et al. Differences of behavioral and psychological symptoms of dementia in disease severity in four major dementias. *PLoS One*. 2016 11:e0161092)e0161092. **[Crossref]**
2. Savva, GM, Zaccai, J, Matthews FE et al. Prevalence, correlates and course of behavioural and psychological symptoms of dementia in the population. *Br. J. Psychiatry* 2009, 194, 212-219. **[Crossref]**
3. Cheng ST, Kwok T, Lam, LC. Neuropsychiatric symptom clusters of Alzheimer's disease in Hong Kong Chinese: Prevalence and confirmatory factor analysis of the Neuropsychiatric Inventory. *Int Psychogeriatr,* 24(9), 1465-1473. **[Crossref]**
4. Colombo D, Caltagirone C, Padovani A, et al. Gender Differences in Neuropsychiatric Symptoms in Mild to Moderate Alzheimer's Disease Patients Undergoing Switch of Cholinesterase Inhibitors: A Post Hoc Analysis of the EVOLUTION Study. *J Womens Health (Larchmt).* 2018; 27(11):1368-1377. **[Crossref]**
5. Tible OP, Riese F, Savaskan E, von Gunten A. Best practice in the management of behavioural and psychological symptoms of dementia. *Ther Adv Neurol Disord.*2017;10(8):297-309. **[Crossref]**
6. Eker.E. Demansda Davranış ve Psikolojik Semptomlar. Psikikiyatri Özel Sayısı Türkiye Klinikleri *J Int Med Sci.*2005;1(29):17-25
7. Caffò AO, Lopez A, Spano G, et al. The differential effect of normal and pathological aging on egocentric and allocentric spatial memory in navigational and reaching space. *Neurol Sci* 2020; 41, 1741-1749. **[Crossref]**
8. Eker E. *Geriatri Pratiğinde Demans: Demansda Nonkognitif Bozukluklar.* Som Kitapevi; 2009
9. Kalisch Ellett LM, Moffat AK, Gadzhanova S, et al. Reduction in Use of Risperidone for Dementia in Australia Following Changed Guidelines. *Pharmacy (Basel).* 2019;7(3):100, Published 2019 **[Crossref]**
10. Yunusa I, El Heleo ML. The Use of Risperidone in Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia: A Review of Pharmacology, Clinical Evidence, Regulatory Approvals, and Off-Label Use. *Front Pharmacol.* 2020;11:596. Published 2020 May 20. **[Crossref]**
11. Gareri P, Luca G, Pirritano D et al. The Role of Quetiapine in the Treatment of Alzheimer's Disease *J Gerontol Geriatr Res* 2015, 4:1. **[Crossref]**
12. Rainer M, Haushofer M, Pfolz H, Strudal C, Wick W. Quetiapine versus risperidone in elderly patients with behavioural and psychological symptoms of dementia: Efficacy, safety and cognitive function. *Eur Psychiatry.* 2007;22(6):395-403. **[Crossref]**
13. Streim JE, Porsteinsson AP, Breder CD et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of aripiprazole for the treatment of .psychosis in nursing home patients with Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2008; 16(7):537-550. **[Crossref]**
14. Qasim HS. Simpson MD, A Narrative Review of Studies Comparing Efficacy and Safety of Citalopram with Atypical Antipsychotics for Agitation in Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia (BPSD). *Pharmacy (Basel)* 2022; 10 (3): 61. **[Crossref]**
15. Mathys M, Fang S, John J, Carter J. Discontinuation after the initiation of selective serotonin reuptake inhibitors therapy for the treatment of behavioral and psychological symptoms associated with dementia *Ment Health Clin.* 2018;8 (3):122-126 **[Crossref]**
16. Grande G, Tramacere I, Vetrano DL, Pomati S, Mariani C, Filippini G. Use of benzodiazepines and cognitive performance in primary care patients with first cognitive complaints. *Int. Psychogeriatr.* 2018;30(4), 597-601. **[Crossref]**
17. Rijksen DOC, Zuidema SU, de Haas EC. Use of Benzodiazepines and Z-Drugs in Nursing Home Residents with Dementia: Prevalence and Appropriateness. *J Alzheimers Dis Rep.* 2021;5(1):871-879. **[Crossref]**
18. Azhar L, Kusuma RW, Marotta G, Lancôt KL, Herrmann N. Pharmacological Management of Apathy in Dementia. *CNS Drugs.* 2022;36(2):143-165. **[Crossref]**
19. Campbell N, Ayub A, Boustani M A et.al. Impact of cholinesterase

inhibitors on behavioral and psychological symptoms of Alzheimer's disease: A meta-analysis. *Clin Interv Aging* 2008;3(4): 719-728. **[Crossref]**

20. Chen R, Chan PT, Chu H, et al. Treatment effects between monotherapy of donepezil versus combination with memantine for Alzheimer disease: A meta-analysis. PLoS One. 2017;12(8):e0183586. **[Crossref]**
21. Youn H, Lee KJ, Kim SG, et al. The Behavioral Effects of Combination Therapy of Memantine and Acetylcholinesterase Inhibitors Compared with Acetylcholinesterase Inhibitors Alone in Patients with Moderate Alzheimer's Dementia: A Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Trial. *Psychiatry Investig.* 2021;18(3):233-240. **[Crossref]**
22. Povysheva NV, Johnson JW. Effects memantin on the excitation-inhibition balance in prefrontal cortex. *Neurobiol Dis.* 2016;96: 75-83. **[Crossref]**
23. Fink HA, Linskens EJ, MacDonald R, et al. Benefits and Harms of Prescription Drugs and Supplements for Treatment of Clinical Alzheimer-Type Dementia. *Ann Intern Med.*2020;172(10):656-668. **[Crossref]**
24. Hermida AP, Tang YL, Glass O, Janjua AU, McDonald WM. Efficacy and Safety of ECT for Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia (BPSD): A Retrospective Chart Review. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2020;28(2):157-163. **[Crossref]**

BÖLÜM 6.4
VASKÜLER DEMANS

Melda BOZLUOLÇAY
Gökhan ERKOL

DOI: 10.5152/5864

Vasküler Demans

Vascular Dementia

BÖLÜM HAKKINDA

Son yıllarda majör vasküler kognitif bozukluk olarak da adlandırılan vasküler demans; beyindeki her türlü vasküler değişikliğin yol açtığı, günlük yaşamı etkileyecek bilişsel sorunları anlatır.

Çoğu çalışmada demansa yol açan 2. nedendir. Önceleri daha Alzheimer hastalığı benzeri, bellek bozukluğunun ön planda olduğu ölçüt setleri ile tanımlanırken, sonraki ölçüt setleri yürütücü işlevlerin etkilenmesini daha çok vurgular hale gelmiştir. Bunda görüntüleme yöntemlerinin gelişmesi ile daha fazla gösterilebilen ak madde hasarı, mikro infarktlar ve mikro kanamaların da tanımlamalara girmesi önemli bir etmendir. Küçük damarların etkilendiği alanlar, sıklıkla yürütücü işlevleri düzenleyen frontal subkortikal döngülerin geçtiği yerlerde lokalizedir. Bu alanların tutulması kolinerjik bağlantıları da etkiler.

Son zamanların hemen tüm ölçüt setlerinde görüntüleme gerek koşul olup, belli kan ve beyin omurilik sıvısı biyo işaretleyicileri de tanıda yardımcıdır. Orta yaşta çıkan diyabet, hipertansiyon ve hiperlipidemi majör vasküler nörokognitif bozukluk için de risk oluşturur. Hipertansiyonun erken tedavisi önleyicidir. Bilişsel tedavide kolin esteraz inhibitörleri ve memantin ılımlı etki yapar.

Anahtar kelimeler: xx

ABOUT the CHAPTER

In recent years major vascular cognitive disorder, which has been proposed as a substitute for vascular dementia, describes cognitive problems caused by all kinds of vascular changes in the brain, causing significant changes in daily life. In most studies, it is the second cause of dementia. Previously, it was described by diagnostic criteria where Alzheimer's like memory impairment was predomiinant, while later criteria emphasized that executive functions were mostly influenced. Development of imaging modalities is an important factor in the diagnosis because white matter damage, micro-infarcts and micro hemorrhages could better be shown. Areas where small vessels are affected are localized at frontal subcortical loops that often regulate executive functions. Damage to these areas also affect cholinergic connections. Lately, almost all diagnostic criteria include imaging techniques and certain blood and cerebral spinal fluid biomarkers are also helpful in diagnosis. Diabetes, hypertension and hyperlipidemia diagnosed in middle age also pose a risk for major vascular neurocognitive disorder. Early treatment of hypertension is preventive. Choline esterase inhibitors anda memantin have a moderate effect in the treatment of cognitive functions.

Keywords: xx

Giriş ve Tarihçe

Yaşlılıkta kognitif yıkım denince akla ilk gelen Alzheimer Hastalığı olmasına rağmen, vasküler nedenler de, bilişsel bozukluklarda bağımsız veya tamamlayıcı faktör olarak yer alırlar. Vasküler Bilişsel Bozukluk (VBB) kavramı, demans tanısı almadan görülen ilk ufak belirtilerden, bilişsel bozukluğun çok belirgin olduğu vasküler demansa kadar geniş bir spektrumu kapsar.[1]

Vasküler Demans (VaD) tanımından bahsederken 7. yüzyıla kadar gitmek mümkündür. Bununla beraber bildiğimiz anlamda ilk tanımalama ¨multi infarkt demans ¨kavramının ortaya çıkması ile yapılmış ve multipl küçük ve büyük damar infarktlarının varlığının, fokal nörolojik kayıplara neden olmasalar da zaman içinde birikerek bilişsel yıkıma neden oldukları vurgulanmıştır.1975'te Vladimir Hachinski, vasküler demansların klinik tanısında

Melda Bozluolçay[1]
Gökhan Erkol[2]

[1]İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
[2]Koç Üniversitesi Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye.
E-posta: melda56l@gmail.com
gerkol@kuh.ku.edu.tr

Bu bölümü alıntıla / Cite this chapter as:
Bozluolçay M, Erkol G. Demansa giriş: Epidemiyoloji, tanımlar ve ayırıcı tanı. Siva A, Kızıltan M, Yeni SN, Karaali Savrun F, ed. *Nöroloji Ders Kitabı II: Sinir Sistemi Hastalıkları ve Tedavi* içinde. İstanbul: İÜC Üniversite Yayınevi; 2024: 329-338 . Cilt II.

CC BY 4.0: Telif hakkı yazarlardadır. Bu kitabın içeriği Creative Commons Atıf 4.0 Uluslararası lisans altında lisanslanmıştır.

kullanılan iskemik skorlamayı tanımlamış, daha sonra bu skalaya Loeb ve Gandolfo BT ölçütlerini de ekleyerek zenginleştirmiştir.[2, 3, 4] Son on yılda Alzheimer Hastalığının prodromal evresi gibi algılanmaya başlanmış olan Hafif Bilişsel Bozukluk (HBB) kavramı gibi, Vasküler HBB tanımı da kullanılmaya başlanmıştır.[5] VBB yürütücü işlev bozukluklarından çeşitli tip beyin vasküler hastalıklarında ortaya çıkan lokalizasyona bağlı bilişsel bozukluklara kadar yaygın bir spektrumu kapsamaktadır. VBB nin en ağır formu VaD olup, spektrumun diğer ucundaki VaHBB gibi; beynin vasküler yükün ve ve serebrovasküler tüm patolojilerin bilişsellik üstündeki etkilerini gösteren bir tanımlamadır.[1]

Son zamanlarda DSM V ve VICCCS-2 ölçütlerinde vasküler demans kavramı yerine; sırası ile "Majör Vasküler Nörokognitif Bozukluk" ve "Majör Vasküler Kognitif Etkilenme" terimleri kullanılmıştır.[6, 7] Bölümün gidişi sırasında bu terimler, referanslardaki kullanımına göre, birbiri yerine kullanılacaktır.

Epidemiyoloji

Birçok çalışmada VaD, Alzheimer'den sonra sıklıkta ikinci sırada yer almaktadır. Tanı ölçütlerindeki fikir ayrılıkları, çalışmalardaki yöntem farklılıkları nedeni ile epidemiyolojisi hakkında kesin bir şey söylemek zordur. Prevalans 1000 de 5-31 arası değişmektedir. A.B.D de 65 yaş üstü kişilerde VaD insidansı, yılda, 1000 kişide 14.6 olarak bildirilmiştir. Asya'da, batı ülkelerine oranla, VaD, tüm demansların %50 si kadardır. Bu da yüksek inme sayıları ve çevresel faktörlere bağlanabilir.[8]

Daha sonra yapılan özellikle 1985 sonrası çalışmalarda, Çin ve Japonya da Alzheimer demansının prevalans ve insidansı artarken vasküler demansınki sabit kalmış, dolayısı ile bu oran daha azalmıştır.[9]

60 yaşın üstünde ki kişilerin ¼'ünde inmeden 3 ay sonra demans görülmüştür. 4 yıllık takiplerde inmeli kişilerin demansa yakalanma olasılıklarının 5 veya 9 kat arttığı bildirilmiştir.[8]

EURODEM geniş Avrupa çalışmasında prevalans 1000'de 24 olarak rapor edilmiştir. Artan yaşla, 85 yaş üzerinde VaD prevalansı 30-110/1000'dir. Ancak prevalans AH aksine erkeklerde daha yüksek bulunmuştur. İnsidansı hakkında çok az şey bilinmektedir. VaD lıların prognozu AH larından daha kötüdür. 85 yaş üstünde 3 yılda ölüm riski VaD de %67; AH da %42; demansı olmayanlarda %23 olarak bildirilmiştir. Bir çalışmada demans başlangıcından sonra ki yaşam süresi VaDda 3.9 yıl; AH'da 7.1 yıl; mikst demansda 5.4 yıl; kontrol grubunda 11 yıl olarak bulunmuş olup,hastalar genelde kardiyovasküler hastalıkla kaybedilmişlerdir. Yine VaD da maddi yükün daha fazla olduğu saptanmıştır.[10]

Risk Faktörleri

VaD tanısı, SVH ile ilişkilendirildiği için, SVH risk faktörleri VaD için de geçerli olmaktadır. Risk faktörlerinin bir kısmi ileri yaş, erkek cins ve etnik köken gibi düzeltilemeyen faktörleri kapsamaktadır.

Genetik faktörlerden apolipoprotein E e4 alleli bütün demanslar için kuvvetli genetik risk göstergesi olmanın yanında ve kardiyovasküler hastalık için artmış risk ile de ilişkilendirilse de, VaD ile kesin bağlantısının saptanamadığını ortaya koyan çalışmalar da vardır.[11] Yaşam tarzı ile ilgili risk faktörleri içinde düşük eğitim seviyesi de sayılabilir. 1 Bunun yanı sıra; ailenin sosyoekonomik durumu, okulun kalitesi, kronik hastalığın varlığı veya daha az sağlıklı hayat tarzı, kültürel etkileşimin rolü bunlar arasında sayılabilir.[12]

Çeşitli diyetlerin demans riskini azalttığı konusunda ilişkilendirmeler yapılmıştır. Bununla beraber; diyetlerin kapsadığı spesifik maddelerin miktarlarını çalışmalarda saptamak zor olduğu için kesin bir diyet tipini önermek zordur. Vitaminlerin ve mikronutrientlerin eksikliklerinin vasküler bozukluk üzerinden bilişsel yetileri azalttığı öne sürülmüşse de (vit. E, C, beta karoten, D vitamini, çoklu doymamış yağ asitleri vs.), yapılan birçok yerine koyma çalışmasında bilişsellik üzerinde olumlu etkilerini ortaya koymak mümkün olmamıştır.[5, 13] Homosistein yüksekliği de, damar harabiyeti için bir risk faktörüdür. Çalışmalarda plazma total homosistein seviyesinde artışların, kötü bilişsel performansla ilişkilendirilmiş olmasına karşın;[14] homosisteinin oluşması ve metabolizmasında kofaktör görevi üstlenen folik asit, vitamin B12 ve B6 nın hastalara verilmesinin bilişsel kötüleşmeyi düzelttiğini gösteren sonuçlara ulaşılamamıştır, ancak çalışmalar devam etmektedir.[5]

Fiziksel aktivite, inmeyi önlemede ve bilişsel sağlığı korumada önemlidir.[15] Amerikan Kardiyoloji Derneğinin (AHA) haftada 3-4 kez 30 dakika süren orta ağırlıklı tempoda egzersiz önermişolup, bilişsel performans için egzersizin tipi ve süresi ile ilgili henüz yeterli çalışma yoktur. Fiziksel egzersizin, bilişsel fonksiyonlardaki etkisini, yüksek kan basıncı, vücut ağırlığı, insülin direnci gibi vasküler risk modalitelerini düzenleyerek, inflamasyonu azaltarak, nörotrofik faktörleri arttırarak yaptığı düşünülmektedir.[5]

Aşırı alkol alımı bilişsel bozulma için risk olsa da, az miktarda şarap içilmesinin resveratrolün etkisi ile faydalı olduğu bildirilmiş ancak bunu yeterince destekleyen çalışma olmamıştır.[5, 16]

Özellikle orta yaşta görülen obezite, hem demans hem de inme ile ilişkilendirilmiştir. Vücut kitle indeksinden çok, bel çevresinin artmasının daha önemli olduğundan bahsedilmektedir.[1, 17]

Sigara içmenin; inme ve atrial fibrilasyon riskini, sistemik aterosklerozu ve sistemik inflamasyonu arttırarak vasküler demansı da arttırması beklenir.8 Birçok çalışmada sigara içiminin VaD'ta bilişsel fonksiyonlar üzerine, olumsuz etkilerin olduğu gözlemlenmiştir. [1]

Yüksek kan basıncı, uzun süredir inme için düzeltilebilir majör risk faktörü olarak bilinmektedir. Orta yaşlardaki yüksek tansiyonun, ileri yaşlarda bilişsel bozukluğa neden olduğunu gösteren pek çok çalışma vardır.[18] Geç yaşlarda bulunan yüksek tansiyonun, bilişsel bozuklukla ilişkisini gösteren çalışmalar yeterli değildir; hatta yaşlılarda düşük tansiyonun daha riskli olduğunu gösteren yazılar vardır.[19] Konjestif kalp yetmezliği olan düşük sistolik basınçlı hastalarda, ortostatik hipotansiyon varlığı, bilişsel fonksiyonu bozmaktadır.[20] Antihipertansif ilaçların kullanımının, demans riskini azalttığını gösteren çalışmalar vardır. Genç yaşta başlanan, uzun sureli antihipertansif kullanımının, demans için daha kuvvetli koruyuculuğunun olduğu bildirilmektedir.[21] Ancak koruyuculuğun kullanılan antihipertansif ilacın türüne mi yoksa sadece kan basıncının düşürülmüş olmasına mı bağlı olduğu halen tartışmalıdır.

Hiperglisemi, insülin direnci, metabolik sendrom, ateroskleroz ve inme ile vasküler ve nöronal hasara neden olmaktadır. Bu da

hem Alzheimer patolojisini kötüleştirmektedir ve aynı zamanda da VBB ta risk olarak saptanmıştır. Hasta ne kadar uzun süredir diyabetikse, bilişsel bozulma riski o kadar artar. Hiperglisemin kontrol altında olması damarsal hasarı azaltabilir ancak inme, bilişsel bozukluk, VaD riskini azalttığı gösterilmemiştir. Uzun süreli hipoglisemi atakları da bilişselliği olumsuz etkilemektedir. Kaiser veritabanin sonuçlarına göre, orta yaştaki yüksek total kolesterol seviyeleri daha sonra ortaya çıkabilecek bilişsel bozukluğu işaret eder, ancak ömür boyu ve geç yaşlarda görülen yüksek kolesterol, yaşlılarda bilişsel bozuklukla ilişkilendirilmemiştir.[22]

Metabolik sendrom Honolulu Asya Yaşlanma çalışmasında (HAAS) demansta risk faktörü olarak gösterilmiştir.[23]

İnflamasyon ve endotel fonksiyon belirteçleri: inflamasyon proteinleri, özellikle Interlökin 6 (IL6), alfa1-antikimotripsin, C-reaktif Proteinin (CRP) vasküler demanstan önce arttıkları gösterilmiştir.[24] Bir diğer çalışmada, yüksek CRP ve yüksek IL6 birlikteliğinin VaD riskini 3 kat arttırdığı gösterilmiştir.[25]

Karotis intima media kalınlığı ile bilişsel fonksiyonlar arsında ters orantı bulunmuştur; duvar kalınlığı arttıkça bilişsel performans kötüleşmektedir. Retinal damarların daralması; küçük damar hastalığı, inme ve zayıf bilişsel fonksiyon ile ilişkilendirilir.[5]

Kardiyovasküler Sağlık (CHS) ve Reykjavik Çalışmalarında, ciddi koroner aterosklerozunun, bilişsel bozukluk için risk olduğu ortaya konmuştur. [26] Koroner bypassın ileride demans için risk oluşturduğu, ancak koroner arter hastalığı olan medikal veya girişimsel tedavi altındaki kişilerde de 1-3-6 yıllık takiplerde bilişsel fonksiyonlarının bypass olanlardan çok da farklı olmadığı görülmüştür.[5, 27]

Glomerül filtrasyonu 30 mL/dak./1.73m2 'den düşük olan ciddi ve 30-60 mL/dak./1.73m2 arası olan orta derecede kronik böbrek hastalığı olanlarda, özellikle öğrenme, bellek, oryantasyon ve viziyospasyal organizasyonda bozukluk saptanmıştır. NOMAS çalışmasında, hafif renal bozukluğu olan hastalar alınmış ve demans için bir risk oluşturduğu saptanmamıştır.[5, 28]

Atrial Fibrilasyon birçok çalışmada VaD ve daha kötü bilişsel faaliyet için risk oluşturmaktadır. Ancak az sayıda da olsa AF ile demans arasında ilişki olmadığını söyleyen çalışma vardır. Bu farklı sonuçların bir kısmının yaşa, (etkiler, yaşlı popülasyonda daha az belirgin), cinsiyete (erkeklerde daha belirgin etkiler) ve antikoagülan tedavinin etkisine bağlı olabileceği düşünülmektedir.[29]

HAAS ve CHS de; periferik arter hastalığının; VaD riskini arttırdığı ortaya konmuştur. Kalp yetmezliği ve kalp debisi ile bilişsel fonksiyon ilişkisine bakıldığında, bazı serilerde kalp yetmezliği olan kişilerin dikkat ve yürütücü işlevlerde bozukluklar sergiledikleri saptanmıştır. Bradikardik kişilerde ise kalp hızını arttırmanın bilişsel yetileri iyileştirdiği belirtilmiştir.[30]

Yüksek fibrinojen ve D-dimer seviyeleri, inme ve VaD için risk faktörüdür.[31]

Depresyon, Lupus ve antifosfolipid sendromu, Sneddon sendromu, Buerger hastalığı, hipoperfüzyona neden olan dural arteriyovenöz fistül ve malformasyonlar, Fabry hastalığı, dev hücreli arterit, ve obstruktif uyku apne sendromunu da risk faktörleri arsında saymak gereklidir.[8]

Genetik

Genetik faktörler de VaD etiyolojisinde yer alırlar. CADASIL (cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy) inme ve VaD nedeni olan ailevi vasküler bir ensefalopatidir. 19. kromozomdaki notch3 genindeki mutasyon sonucu meydana gelmektedir. %100 penetranslı otosomal dominant bir hastalıktır. Japonlarda tanımlanan otosomal resesif formuna CARASIL ismi verilmektedir.[32]

Serebral Amiloid Anjiopati (SAA) ise korteks ve meninkslerdeki damarlarda beta-amiloid (A beta) birikimi sonucu oluşan bir tablodur. Familial serebral amiloidoz ve ailesel Alzheimer Hastalığında sıktır. SAA de en sık rastlanan damar yırtılmaları, lobar kanamalar ve progresif demanstır.[8]

Mekanizmalar, Klinik Tablo ve Ölçüt Setleri

Beyindeki vasküler olaylar sonrasında ortaya çıkan bilişsel değişmeleri tanımlamak için birçok kavram kullanılmıştır. Tablo etiyolojik olarak ele alınırsa; inme sonrası ortaya çıkan demans, subkortikal iskemik vasküler demans ve dejeneratif hastalıklarla beraber vasküler etkilenmenin rol aldığı demans (mikst tip) olmak üzere 3 ayrı grup ele alınabilir. [33] İnme sonrası ortaya çıkan demans; ya geniş kortikal ve subkortikal alanların tutulduğu büyük damar enfarktlarna ya da stratejik beyin bölgelerinde küçük damar hastalığı sonucunda olan daha küçük enfarktlara bağlı olarak ortaya çıkar. Subkortikal iskemik vasküler demans ise ya birçok laküner enfarktın bir araya gelmesine ya da periventriküler bölgede ortaya çıkan ve Binswanger hastalığı olarak da adlandırılan vasküler lökoensefalopatiye bağlıdır. Görüldüğü üzere bu terminoloji; vasküler bilişsel değişmenin hem sadece "demans" aşamasından sonrası ile ilgilenmekte ve hem de etiyolojide sadece iskemik olayların söz konusu olduğu tarzında bir yanlış yargıya yol açmaktadır. Gerek büyük gerekse mikro düzeydeki kanamaların ve serebral hiperfüzyonun bilişsel bozukluktaki katkısı göz ardı edilmektedir. Bu yüzden yeni bir kavram ihtiyacı ortaya çıkmıştır ve sonucunda vasküler hafif bilişsel bozukluktan (VaHBB) vasküler demansa (VaD) kadar tüm spektrumu içeren vasküler bilişsel bozukluk (VaBB) kavramının kullanılması giderek yaygınlık kazanmaktadır. Bununla beraber halen var olan ölçütler sıklıkla sadece VaD'ı tanımlamak için oluşturulduğundan, sınıflandırmada eski tanımlamaları kullanmak zorunluluğu sürmektedir.

Vasküler bilişsel bozukluktaki temel mekanizma; serebral damarlarda hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi gibi çeşitli risk faktörleri sonucu ortaya çıkan hasarlardır. Buna bağlı olarak; doku hipoksisi, nörovasküler ünitede (perisitler, kan beyin bariyeri ve nöronlar) gerçekleşen işlev bozukluğu, sonrasında ortaya çıkan oligodendrosit hasarı ve tüm bunlara katkıda bulunan immun mekanizmalar ve oksidatif strese bağlı doku hasarı tabloya katkıda bulunur. Olayların başlatıcısı olarak hipoperfüzyon ve sistemik hipoksi de önemli bir etkendir. Serebral amiloid anjiyopati gibi genetik de olabilen ya da vaskülitler gibi edinilmiş damar sorunları etiyolojide rol oynar.[9]

VaD tanısında kullanılan ilk araç Hachinski iskemik skorudur. Klinik tablonun yerleşim şekli ve gidişi; eşlik eden vasküler risk faktörleri, muayene bulguları, psikiyatrik ve davranışsal özelliklerin puanlandığı bu skalaya göre 7 puan ve üzeri alan demanslı hastaların vasküler demans olma olasılıkları yüksektir.[34]

VaD tanısında en sık kullanılan iki ölçüt seti 1992 yılında yayınlanan ADDTC (Alzheimer Hastalığı Tanı ve Tedavi Merkezleri) ölçütleri ve 1993 yılında yayınlanan NINDS-AIREN (Nörolojik Hastalıklar ve İnme Ulusal Enstitüsü – Uluslararası Nörobilim Araştırmaları ve Öğretimi Birliği) ölçütleridir. Her iki ölçüt setinin ortak özelliği demans varlığı ve bununla ilişkili olması beklenen serebrovasküler hastalıktır. Serebrovasküler hastalığın tanısı, anamnestik özellikler, nörolojik muayene bulguları ve görüntüleme ile konur. ADDTC ölçütleri tek inme varlığında inme ve demans arasında açık bir zamansal ilişki gerektirirken; ikinci ölçüt seti, inme sonrası 3 aylık süre içinde gelişen demans ya da bilişsel bozukluğun dalgalanması ya da basamaklı kötüleşmesini içerir. Her iki ölçüt setinin demans tanımı bellek bozukluğunu ön planda olduğu bir tabloyu içerir ve sadece iskemik serebral lezyonları dikkate alır. NINDS-AIREN ölçütlerinde görüntülemede; birden çok büyük damar enfarktı, birden çok lakün veya stratejik enfarkt varlığı ya da yaygın ak madde değişikliği söz konusudur.[35, 36] NINDS-AIREN ölçütleri ADDTC ölçütleri ile karşılaştırıldığında; daha özgül olmalarına karşın (%80) daha az duyarlıdır.[37]

Vasküler demansın klinik tablosu hastalığın altında yatan etyolojiye, lezyonların lokalizasyonuna, sayısına ve beyindeki yaygınlığına göre değişiklikler gösterir. Korteksi de içine alan büyük enfarktlar sonrası ortaya çıkan multi enfarkt demans, sıklıkla inme ya da geçici iskemik ataklarla yakın zamansal ilişki içindedir.[3] Basamaklı ya da dalgalanan bir seyir göstermesi önemli bir özelliğidir ve hastalığa sıklıkla asimetrik nörolojik belirtiler eşlik eder. [38, 39] Bu tablonun ve stratejik beyin bölgelerinde (iki taraflı talamik, iki taraflı kaudat başı ya da angüler girus...) yerleşmiş küçük infarktlar sonrası oluşan tabloların bilişsel özellikleri sıklıkla enfarktın yerleşim yerine bağlıdır. Bazen hastada gelişen afazi demans tablosunun diğer ögelerinin araştırılmasını zor hale getirdiğinden; ek olarak bazen de afazilere davranışsal ya da psikiyatrik belirtiler eşlik edebildiğinden tanı daha da zor hale gelir. Demans tablosunu inmenin, geçici ya da bazen kalıcı olabilen klinik sekellerinden ayırt etmek için sıklıkla hastaların inme sonrası 3-6 ay sonunda değerlendirilmesi önerilir. İnme sonrası demansa sıklıkla fokal motor ya da duysal belirti ve bulgular eşlik eder. Hastalarda konuşma akıcılığı bozulmuştur ve disprozodi vardır. Alzheimer hastalarına göre daha fazla perseverasyon gösterirler.[40, 41]

Stratejik enfarktlar sonrası ortaya çıkan demans birçok lokalizasyondaki lezyonlar sonucu gözlenebilmekle beraber, sol angüler girus, talamus kaudat nükleus ve pallidum tutulumu en sık gözlenenleridir. Sol angüler girus tutulumu sonrası Gerstmann sendromu (agrafi, akalküli, parmak agnozisi ve sağ-sol ayrımı bozukluğu), afazi, agrafisiz aleksi ya da görsel yapılandırma bozuklukları ortaya çıkabilir.[42] Bilateral tutulumlarda daha belirgin olmak üzere talamik lezyonlar da demansa yol açabilir. Baskın taraftaki lezyonlarda verbal bellek etkilenmesi, yürütücü işlev bozuklukları ve transkortikal afazi sık gözlenirken; karşı taraf talamik lezyonlar, hemispasyal ihmal, görsel uzamsal yeti bozuklukları, yürütücü işlev bozuklukları ve davranışsal bozukluklara yol açar.[43, 44] Dikkat bozukluğu, uyanıklıkta dalgalanmalar ve apati de özellikle akut dönemde gözlenebilir.[45]

Kaudat nükleus lezyonları da bilişsel kayıpla prezante olabilirler. Ön planda tutulan bilişsel alanlar; yürütücü işlevlerdir ve bu tutuluma apati, hipokinezi, dizinhibisyon ve impulsif davranışlar eşlik edebilir.[46]

Pallidum tutulumları da; özellikle iki taraflı olduklarında; yürütücü işlev bozukluklarının ön planda olduğu bir bilişsel tabloya yol açabilirler. Ek olarak; inisiyasyon kaybı, umursamazlık, stereotipik aktiviteler ve obsesif-kompulsif davranışlar tabloya eşlik edebilir.[47]

İnme sonrası ortaya çıkan demansın aksine subkortikal iskemik vasküler demansın gidişi ise yavaş ilerleyici bir seyir gösterir. İlkinde gözlenen afazi, apraksi, agnozi gibi heteromodal korteks tutulumunu gösteren belirtilerin yerine daha çok yürütücü işlevlerin ön planda etkilendiği bir tablo söz konusudur. Gerek stratejik enfarkt demansının, gerekse subkortikal iskemik vasküler demansın daha çok yürütücü işlev bozukluğu ile gitmesi her ikisinin de frontal subkortikal döngüleri ve uzun asosiyasyon liflerini kesen bölgelerin tutulumuyla ortaya çıkmasıdır. Lezyonların yerinden ilişiksiz olarak; ak madde lezyonlarının yaygınlığı dorsolateral prefrontal korteks glikoz metabolizması bozukluğuna yol açar. 48 Sessiz ak madde lezyonları ve enfarktların yaygınlığının bilişsel bozukluğun şiddeti ile ilişkisinin gösterilmesi, yukarıda sözü edilen ölçüt setlerine; kendine özgü görüntüleme ölçütleri de olan; subkortikal iskemik vasküler demans (SİVD) ölçüt setinin eklenmesi gerekliliğini göstermiştir. Bu ölçüt setine göre bilişsel sendrom; yürütücü işlev bozukluğunun yanı sıra; hafif şiddette de olabilecek daha çok geri çağırmanın bozulduğu bellek kusurunu içerir. Serebrovasküler olay ise görüntüleme, anamnez ya da muayene bulgularının varlığı ile saptanır. Tekrarlayan hafif üst motor nöron tutulumu atakları, erken yerleşimli küçük adımlı yürüme, sık düşmelerin varlığı, erken yerleşimli üriner enkontinans, dizartri, disfaji, ekstarpiramidal bulgular; depresyon, emosyonel labilite, psikomotor retardasyon gibi davranışsal ve psikiyatrik belirtiler bu tanıyı destekler. Görüntülemede serebrovasküler lezyon yoksa ya da bellek bozukluğunun erken dönemde baskın olduğu ve diğer bilişsel belirtilerle beraber yavaş ilerleyici seyrettiği bir tablo söz konusu ise tanıdan şüphe duymak gerekir. Görüntüleme ölçütleri olarak ise; kompüterize tomografide yaygın periventriküler ve derin ak madde lezyonları varlığı söz konusudur ve buna en az bir laküner enfarkt eşlik eder. Manyetik rezonans görüntülemede, yaygın ak madde lezyonlarının ve derin gri madde lakünlerinin birlikteliği ya da birden çok derin gri madde lakünü ile beraber orta derecede ak madde tutulumu varlığı gereklidir. Büyük damar alanı enfarktları, sınır bölge enfarktları, büyük hematomlar, hidrosefali ya da diğer ak madde tutulumu nedenleri (MS, lökodistrofi..) olmaması gereklidir.[49] SİVD gidişi sırasında bazen, Meynert'in bazal nükleusundan gelen kolinerjik liflerin tutulumu nedeniyle Alzheimer benzeri bir klinik tablo da gözlenebilir. Nöropsikolojik özellikler açısından belirtilerin yavaş başlangıcı ve ilerlemesi önemlidir. Kortikal olanın aksine her bir inme ile basamaklı kötüleşme gözlenmez. Bellek bozukluğu ve düşünce akışında yavaşlamanın yanı sıra; dikkat, planlama ve konsantrasyon bozukluğu, apati, kelime bulma güçlüğü, konuşma akıcılığında azalma, görsel uzamsal ve yapılandırma yetisinde bozukluk gözlenebilir. Bellek bozukluğu Alzheimer hastalığında gözlenen, kayıt bozukluğu tarzında (limbik tipte) değil daha çok kaydedilmiş bilginin geri çağırma bozukluğu tarzındadır.[50, 51, 52]

Yukarıda da sözü edildiği üzere, şimdiye kadarki vasküler nedenli bilişsel bozukluk tanımları sıklıkla "demans" aşamasına vardıktan sonra tanı koydurucudur. Ek olarak buradaki demans tanısı çoğu zaman Alzheimerize (bellek bozukluğunun gerek koşul olduğu) bir tablodur. Klinik tablonun; günlük yaşam aktivitelerinin etkilenmemiş olduğu hafif bilişsel bozukluk aşaması ya da se-

rebrovasküler olay sonrasında gelişen ancak sonradan düzelebilen "geri dönebilir" tipi bu tanımlar içinde yer almaz. Ayrıca bu tanımlamalar, hemen tamamen iskemik lezyonlar göz önüne alınarak yapılmıştır ve büyük ya da mikro kanamaların bilişsel tablo üzerine rolü dikkate alınmamıştır.

2011 yılında Amerikan Kalp Birliği/Amerikan İnme Birliği (AHA/ASA); " Bilişsel Bozukluklar ve Demansa Vasküler Katkılar" başlıklı bir bilimsel durum tespiti ve yeni ölçüt seti önerisi yayınlamıştır. Bu ölçüt seti Vasküler Bilişsel Bozukluk ana başlığı altında; vasküler demans, vasküler hafif bilişsel bozukluk ve stabil olmayan vasküler hafif bilişsel bozukluk alt başlıklarını tanımlamaktadır.

Deliryum sırasında ya da alkol-madde kullanımı sırasında olmamak kaydıyla; vasküler bilişsel etkilenme terimi vasküler hafif bilişsel bozukluktan (VaHBB) vasküler demansa kadar giden tüm şiddetteki bilişsel etkilenmeleri içerir.

Demans için; kişinin günlük yaşamını etkileyecek ölçüde olan ve 2 ya da daha fazla bilişsel işlevde daha önce edinilen düzeyden düşüşle giden bir klinik tablo gereklidir. Tanı bilişsel testlere dayanmalıdır ve en az; bellek, görsel-uzamsal yetiler, lisan, dikkat-yürütücü işlevler alanları test edilmelidir. Günlük yaşam aktivitesi bozukluğu inmenin motor ya da duysal sekellerine bağlı olmamalıdır.

Olası demans tansı için hastada bilişsel bozulmanın yanı sıra serebrovasküler olaya ait görüntüleme kanıtı bulunmalıdır. Ek olarak vasküler olayla (inme) bilişsel bozukluk arasında açık bir zamansal ilişki ya da; bilişsel bozukluğun şiddeti ve şekli ile yaygın, subkortikal vasküler hastalık (CADASIL; SAA..) arasında açık bir ilişki varlığı gereklidir. Ayrıca inme öncesi ya da sonrası dejeneratif bir süreci düşündürür tarzda yavaş ilerleyen bir bilişsel bozukluğun olmaması gereklidir.

VaHBB, 4 alt tipi içerir; amnestik tek alan, amnestik çoklu alan, non amnestik tek alan, non amnestik çoklu alan tutulumu söz konusu olabillir. Minimum 4 alan test edilmelidir; yürütücü işlev/dikkat, bellek, viziyospasyal yetiler, lisan.

Olası VaHBB tanısı için, en azından bir bilişsel alanda bozukluk olmalıdır, enstrümental GYA normal veya hafif bozuk bulunmalı ancak bu bozukluk motor ve duysal semptomlardan bağımsız olmalıdır.[1]

AHA-ASA ölçütlerinden sonra birden çok ölçüt seti önerisi yapılmıştır. 2009, 2011 ve son olarak 2013'te toplanan uluslararası Vasküler Davranışsal ve Kognitif Bozukluklar Topluluğu (VASCOG) bir ölçüt seti yayınlamıştır.[53] Gene buna yakın zamanlarda Amerikan psikiyatri birliği DSM V' te Majör Vasküler Nörokognitif bozukluk ölçüt setini ve son olarak da Vasküler Bilişsel Etkilenme Klasifikasyon Konsensüs Çalışması Grubu (VICCCS) da hafif ve major vasküler bilişsel etkilenme ölçüt setlerini tanımladı.

DSM V ölçütlerine göre hafif ya da majör vasküler nörokognitif bozukluk; inme ile zamansal ilişkili bir bilişsel kaybı ya da frontal-yürütücü işlevler veya karmaşık dikkatin etkilendiği bir bilişsel tabloyu tanımlar. Hikaye, fizik muayene, görüntüleme ya da genetik (CADASIL gibi) ile kanıtlanmış serebrovasküler hastalık varlığını gerektirir.[6]

VICCCS2 ölçütlerinde ise en az bir bilişsel alanda günlük yaşamı etkileyecek ölçüde kötüleşme ve enstrümental ve/veya temel günlük yaşam aktivitelerinde ciddi bozukluk olması halinde majör vasküler bilişsel etkilenme (VBE) tanısı konur. Yürütücü işlevler, dikkat, bellek, dil ve viziyospasyal yetiler dikkate alınan ana bilişsel alanlardır. Serebrovasküler hastalığın gösterilmesinde MRG altın standarttır. Major VBE tanısı alan hastalar da kendi aralarında; inme sonrası demans, karma patolojiye bağlı demans (AH+VD gibi), subkortikal iskemik vasküler demans ve multi infarkt demans olarak ayrılırlar.[7]

Yardımcı Tanı Yöntemleri / Biyoişaretleyiciler

Görüntüleme

Vasküler bilişsel bozukluğun tanısı için en önemli yöntem; birçok ölçüt setinde gereklilik olarak öne sürülen beyin görüntülemesidir. Ayrıca yine birçok ölçüt seti vasküler lezyonun gösterilemediği durumlarda en azından olası vasküler demans tanısı konmasını engeller.

Gerek kraniyal bilgisayarlı tomografi (BT) ve gerekse kraniyal MRG vasküler lezyonları görüntülemede oldukça yeterli tetkikler olmasına karşın; MRG'nin duyarlılık ve özgüllük olarak tomografiye üstün olduğu kabul edilir. Geniş enfarktlar, derin ve yüzeyel büyük hematomlar, lakünler ve bir noktaya kadar ak madde değişiklikleri her iki tetkik tarafından gösterilebilirse de; kortikal mikro infarktlar için 3Tesla ve üzeri MRG gerekirken, mikro kanamalar ve perivasküler boşluklar gibi bazı değişiklikler ancak belli MRG sekanslarının (mikrokanamalar için gradiyent eko gibi) kullanımını gerektirir.

Laküner enfarktlar yuvarlak ya da oval kavite şeklinde, 15 mm çapının altında ve 3 mm çapından büyük lezyonlardır. BT'de hipodens, T2 ağırlıklı ve FLAIR MRG incelemelerinde hiperintens gözükürler. Lakünlerin bir kısmı klinik bulgu verirken bir kısmı ise sessiz kalabilmektedir. Akut laküner infarktlar DWI (difüzyon ağırlıklı görüntüleme) sekansı ile % 28-98 oranında tanınabilirler. Bunların bir kısmı sonradan sıvı dolu lakünler haline gelirken bir kısmı T2 ağırlıklı MRG'de ak madde hiperintensitelerine dönüşür. Laküner infarktların bir kısmı ise uzun süreli izlemlerde görüntülemede görülmez hale gelebilir.

Yukarıda sözü edilen ve önceleri lökoareozis olarak adlandırılan ak madde lezyonları BT'de hipodens olarak gözlenirken, T2 ağırlıklı ve FLAIR MRG incelemelerinde hiperintens olarak gözlenir. T1 ağırlıklı incelemeler ise bu bölgeleri hipointens olarak gözlenir. Bu lezyonları derecelendirmek için çeşitli skalalar önerilmiştir. Bunlardan biri olan Fazekas derecelendirmesi; hem periventriküler ve hem de derin lezyonları 0: lezyon yok; 1: tek tük lezyonlar, 2: birleşme eğiliminde lezyonlar 3: yaygın birleşmiş lezyonlar tarzında tanımlar.

Bu lezyonlar sıklıkla simetriktir ve beyin sapına yayılmadan öce uzun süreler serebral hemisferlerde gözlenirler. Hem serebral ak madde ve hem de serebral derin gri maddede gözlenebilen ve zaman içinde birleşme eğilimi gösteren bu lezyonların bu iki bölgedeki ortaya çıkma nedenlerinin aynı olup olmadığı halen tartışılmaktadır. Ak madde hiperintensiteleri akut laküner inmeleri olan kişilerde diğer inme tiplerini geçirmiş olanlara göre daha fazla görülür. Ayrıca bu lezyonlar mikro kanamalar, perivasküler boşluklar

ve beyin atrofisi ile daha fazla ilişki gösterirler.

MRG'de vasküler tutulumu olan ya da olmayan hastalarda gözlenen bir başka olgu da yukarıda belirtildiği gibi ak madde hiperintensiteleri ve laküner infarktlarla sıklıkla birliktelik gösteren perivasküler boşluklardır. Derin ak ve gri maddeye giden küçük derin perforan arteriyoller; Virchow-Robin boşlukları olarak da adlandırılan bu bölgelerden geçerler. Bu bölgeler BOS dansitesinde sıvı içerdiklerinden T2 ağırlıklı incelemelerde hiperintens ve T1 ağırlıklı incelemelerde ise hipointens olarak gözlenirler. Laküner inmelerin yanı sıra MS hastalarında da aktif enflamasyon dönemlerinde görünür hale gelebilirler.

Vasküler bilişsel etkilenmesi olan hastalarda gözlenen bir diğer lezyon ise mikrokanamalardır. Bu lezyonlar gradient echo, T2 ve SWI(susceptibility ağırlıklı görüntüleme) MRG sekanslarında hipointens olarak gözlenen 10 mm'ye kadar olan lezyonlardır. Hemosiderin fagosite etmiş makrofaj içerirler. Laküner enfarktlar ve ak madde hiperintensiteleri ile beraber de gözükebilirler. Özellikle lober yerleşimli olduklarında serebral amiloid anjiyopati ile ilişkili oldukları düşünülebilir. Bu lezyonlar da bilişsel etkilenmeye katkıda bulunabilirler. Mikro kanamalar bir diğer genetik geçişli tablo olan CADASIL'de de yaygın ve özellikle ön temporal bölgeleri de tutan ak madde hiperintensiteleri ile beraberdir.[54, 55, 56, 57, 58, 59] Ak madde hiperintensiteler ve sessiz infarktlar normal yaşlılarda da gözlenebilen bulgulardır. Bununla beraber bu lezyonların varlığı, lokalizasyonu ve özellikle de yaygınlığı uzun dönemde kişilerde ilerleyici bilişsel kayıpların, yürüme, sfinkter kontrol sorunları ve hatta demansın habercisidir. Ayrıca bu kişilerde depresyon da sık görülen bir klinik tablodur.[60]

Görüntülemede yardımcı olabilecek diğer iki özellik ise DTI (Difüzyon tensor görüntüleme) ve lokal ya da global atrofi varlığıdır. Global atrofi vasküler bilişsel bozuklukta özellikle yaygın küçük damar hastalığı varlığında daha sık gözükürken, DTI kullanılarak yapılan bir çalışmada transkallozal prefrontal yolaklarda (özellikle forceps minörde) fraksiyonel anizotropi azalması ve Fazekas skorlamasının bir arada kullanılmasının vasküler demansı Alzheimer demansından % 100 duyarlılık ve % 93 özgüllükle ayırabildiği gösterilmiştir.[61]

Diğer Biyoişaretleyiciler

Alzheimer hastalığı demansını diğer demanslardan ayırmak için kullanılmakta olan ve gün geçtikçe değerleri daha da artan BOS total tau ve fosfo tau düzeyleri yükselmesi ve beta amiloid düzeyi düşüklüğü gibi biyoişaretleyicilerin saptanması; diğer demanslar için de benzeri belirteçlerin aranmaya başlanmasına yol açmıştır.[62, 63] Bununla diğer demanslarda tutarlı bir biyobelirteç profilinin henüz oluşturulamaması; demansların BOS biyobelirteçleri ile ayrılması için daha çok Alzheimer benzeri profilin varlığının saptanarak ayırıcı tanı yapılmasına yol açmaktadır.

Akut inme geçiren hastalarda bazen düşük amiloid düzeyleri ve yüksek tau düzeyleri saptanabildiğinden bu hastaların yanlışlıkla Alzheimer hastalığı tanısı almasını önlemenin yolu belli bir süre sonra mikst hastalığın araştırılması için tetkikin tekrarlanmasıdır.[64]

Yakın zamanda yapılan ve serebral küçük damar hastalığı olan bir grup hastanın dahil edildiği bir çalışmada, hastalar amiloid beta 1-42/1-40 oranına göre iki gruba ayrılmış ve bilişsel profil, BOS/serum albümin oranı ve tau-fosfo tau düzeyleri açısından kendi aralarında ve bir Alzheimer demansı grubu ile karşılaştırılmıştır. Amiloid beta 1-42/1-40 oranı 0.975'in üzerinde olan grup normal kabul edilirken altındaki grup Alzheimer profiline yakın kabul edilmiştir. Albumin BOS/serum oranları açısından bakıldığında 1. gruptakilerin yüksek bir orana sahip olduğu ve bunun da kan beyin bariyeri bozukluğuna bağlı olduğu düşünülmüştür. Bu hasta grubunun tortal tau ve fosfo tau düzeyleri 2. Grup ve Alzheimer hastalarına göre daha düşüktür. 1. gruptaki hastaların görüntülemelerinde ak madde lezyon yükü de diğer gruplardan daha fazladır.[65]

Nöronal ölüm ve aksonal kaybın bir göstergesi olan ağır ve hafif nörofilament (NfH ve NfL) BOS düzeylerine bakılmış bir meta-analizde; vasküler demansı olanlarda NfH düzeyleri kontrollerden anlamlı olarak yüksek bulunurken, NfL düzeylerine ilişkin veriler çelişkili olmakla berber kontrollerden yüksek olma eğiliminde bulunmuştur. Bu çalışmada Nf düzeyleri frontotemporal demans ve Alzheimer hastalarında da incelenmiş ve bu iki grubu da normallerden ayırt edebilmiştir. Yine bir diğer çalışmada ilerlemeyen HBB hastaları VaD'a gideceklerden BOS NfL düzeyleri ile, Alzheimer demansına döneceklerden ise tau ve amiloid beta düzeyleri ile ayrılabilmiştir.[66, 67]

BOS amiloid beta, total tau ve fosfo tau düzeylerinin, Alzheimer demanslı, mikst demanslı ve vasküler demanslı hastalarda bakıldığı bir çalışmada; VaD hastalarında; kontrollerle karşılaştırıldığında; total tau düzeylerinin hafif artmış olduğu ve amiloid beta düzeyleri açısından ise fark olmadığı gözlenmiştir. Beklendiği üzere mikst demans ve Alzheimer demanslı hastalarda amiloid beta düzeylerinin % 36 oranında azaldığı, total tau ve 181 fosfo tau düzeylerinin ise arttığı saptanmıştır. Total tau/amiloid beta 42 ve Total tau x 181 fosfo tau/ amiloid beta 42 oranları ise hem kontrollere göre ve hem de VaD hastalarına göre 3-4 kat yüksek olarak saptanmıştır.[68]

LADIS çalışmasının bir alt grubunda; ak madde hiperintensiteleri olan bir grup hastada; kan- beyin bariyeri yıkımını gösteren matriks metalloproteinazlarına (MMP) ve bunların doku inhibitörlerine (TIMP), ayrıca erken dönem doku hasarını gösterdiği düşünülen; MMP, Nf-L, miyelin baz proteini (MBP) ve çözünebilir amiloid prekürsör protein beta (sAPP) düzeylerine bakılmıştır. Ayrıca bu hastalarda serebral atrofinin bir göstergesi olarak ventriküllerdeki dilatasyona bakılmış ve hastalara ayrıntılı nöropsikolojik değerlendirme uygulanmıştır. Çalışma sonucunda; ak madde hiperintensitesi yoğunluğunun; ventriküler dilatasyon, yürütücü işelvler, dikkat ve serebral işlemleme hızı ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Buna ek olarak, BOS TIMP-1, MBP ve Nf-L düzeylerinin artışının ventriküler dilatasyon ve ak madde hiperintensitesi ile ilişkisi olduğu saptanmıştır. Çalışmanın bir diğer bulgusu da MMP-9 düzeylerindeki artışın ak madde hiperintensitesi artışı ile körele bulunmasıdır.[66] Vasküler bilişsel bozuklukla ilişkili kan bazlı biyobelirteç çalışmalarınd bakıldığında, BOS bazlı olanlara göre daha sınırlı sayıda çalışma göze çarpmaktadır.

Bunlardan birinde kandaki amiloid beta türevlerine bakılmış olup; VaD olan bir grup hasta; Alzheimer demanslı, Parkinson hastası ya da Parkinson demanslı, Alzhemer demanslı ve inme geçirmiş hastalar ile karşılaştırılmıştır. Kontrol grubu olarak da aynı yaşta depresyonlu hastalar kullanılmıştır. Ek olarak hastalarda BOS

amiloid 1-42 ve tau düzeylerine de bakılmıştır. VaD hastalarının plazma amiloid beta 1-40 düzeyleri artmış ve amiloid beta1-38/1-40 oranları azalmış bulunmuştur. Bu sonuçlar VaD hasta grubunu kontrollerden % 85 ve diğer hasta gruplarından % 80 oranında ayırt edebilmiştir. Ayrıca VaD hastalarındaki plazma Amiloid beta 1-38/1-40 oranının ayırt etme gücü, Alzheimer hastalarının BOS incelemelerinde bulunan, düşük amiloid 1-42 ve yüksek tau oranlarına benzer bulunmuştur.[69]

Bir diğer çalışmada ise bir grup Alzheimer hastası ve bir grup VaD hastası, kontrollerle karşılaştırılmış ve gruplar plazma vizkozitesi ile ayrıştırılmaya çalışılmıştır. Çalışma sonucunda her iki demanslı hasta grubunun kontrollerden daha yüksek plazma vizkozitesitesine sahip olduğu saptamıştır. Her iki demans grubu kendi aralarında karşılaştırıldığında ise VaD hastalarının Alzheimer hastalarından daha yüksek plazma viskozitesi değerlerine sahip olduğu gözlenmiştir.[70]

Tedavi

Vasküler demans tedavisi birkaç başlık altında incelenebilir. Bunlardan bir tanesi bilişsel bozukluk ve sonucunda yitirilen günlük yaşam aktivitelerini sürdürebilme yetisine yönelik tedavi, diğeri ise etyolojiye ve modifiye edilebilecek risk faktörlerine yönelik tedavidir.

Kolinerjik medikasyonun vasküler demans tedavisine girmesinde önemli katkılardan biri Selden ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarla; Meynert'in bazal nükleusundan kaynaklanan yolakların kortekse gidişinin anatomisinin tanımlanmasıdır. Özellikle subkortikal iskemik vasküler demans patolojisinin ve bazı stratejik nokta enfarktlarının yerleşim yerleri bu yolakların gidişini engelleyecek lokalizasyonlardadır. Ek olarak kolinerjik aktivite artışı belleğin depolanması ile yakından ilişkili hipokampal bölgelerde kanlanmayı artıran bir etki yapar.[71]

Kolin esteraz inhibitörleri ile yapılan ilk çalışmada % 50 si NINDS-AIREN ölçütlerine göre vasküler demans olan ve kalan grubun ek olarak vasküler bozukluğu da olan Alzheimer hastalarından oluştuğu 592 hasta galantamin ve plasebo verilerek 6 ay izlenmiş. Hafif-orta dereceli demansı olan bu iki grup ADAS-cog (Alzheimer hastalığı değerlendirme skalası bilişsel alt skala), MMSE (Mini mental durum değerlendirme), CIBIC-plus (Klinisyenin görüşmeye dayalı değişim izlenimleri) ve NPI (nöropsikiyatrik envanter) ile değerlendirilmiş. 6 ay sonunda, günlük yaşam aktiviteleri (GYA) için olanlar da dahil, tüm ölçeklerde aktif ilaç grubu; plasebo grubu görece stabil kalmasına karşın; istatistiksel anlamlı olarak daha iyi durumda bulunmuş. 12 aylık açık etiketli uzatmada da bu etkinlik sürmüştür.[72, 73] Yapılan bir diğer çalışmada ise yürütücü işlevler de dahil olmak üzere bilişsel düzelme gözlenirken; bağımsız GY aktivitelerinde ve global ölçeklerde bir fark gözlenmemiştir.[74]

Saf VD hastalarında yapılan en fazla sayıda hasta içeren iki çalışma donepezil kullanarak yapılmıştır. Toplam 1219 hasta. 24 hafta süreyle 5mg.ya da 10 mg. donepezil ve plasebo verilerek izlenmiştir. Hastaların çoğu inme sonrası VaD, küçük bir grup hasta ise SİVD olarak değerlendirilmiştir. Bilişsel ölçek ADAS-cog ve MMSE, global ölçek CIBIC-plus kullanılmıştır. İki ayrı çalışmanın birleşmesi ile ortaya çıkan bu çalışmanın ilk kısmında ADAS-cog, MMSE ve GYA ölçeklerinde aktif ilaç grubu 5 ve 10 mg. dozlarının her ikisinde de plaseboya göre daha iyi durumdayken, CIBIC-plus için bu iyilik hali sadece 5 mg grubunda istatistik anlamlı bulunmuştur. [75] Çalışmanın ikinci kısmında ise tüm ilaç dozları tüm ölçeklerde plaseboya üstünlük göstermiştir. İkinci kısımdaki hastaların plasebo alanları da Alzheimer hasta çalışmalarına göre daha az bir kötüleşme göstermiştir.[76]

Bir diğer randomize çift kör plasebo kontrollü çalışmada; biopsi yapılarak ve NOTCH3 gen mutasyonu saptanarak seçilmiş CADASIL hasta grubu alınmıştır. Hastaların MMSE skorları 10-27 arasında ve iz sürme testi B skorları ise yaştaş ve eğitimdaşlarından 1.5 standart sapma kötü olarak ölçülmüştür. 70 yaş üzeri hastalar olası AH bulaşmasını engellemek için çalışma dışı bırakılmıştır. 161 hastaya 18 hafta boyunca 10 mg donepezil ve plasebo verilmiştir. Primer değerlendirme ölçütü olan V-ADAS-cog (yürütücü ileşlerin daha ağırlıklı değerlendirildiği vasküler demans hastaları için düzenlenmiş versiyon) herhangi bir düzelme göstermezken; ikincil sonlanım ölçütlerinden iz sürme testi A ve B zamanlarında ve EXIT-25 (yürütücü işlev değerlendirme görüşmesi) skorlarında belirgin iyileşme saptanmıştır.[77]

Rivastigmin kullanılarak 710 hasta üzerinde yapılan bir çift kör plasebo kontrollü randomize çalışmada; 24 hafta boyunca 12 mg/gün aktif ilaç ya da plasebo almıştır. V-ADAS-cog, ADAS-cog ve MMSE ile ölçülen bilişsel bir düzelme saptanırken bu düzelme global ölçekler (CGIC-klinisyenin global değişim izlenimi), davranış (NPI) ve GYA (ADCS-ADL- Alzheimer Hastalığı Kooperatif Çalışması-GYA) ölçeklerine yansımamıştır.[78]

Bir non-kompetitif NMDA (N-Metil D-Aspartat) antagonisti olan memantin; vasküler demanslı hastalarda toplam 815 hasta içeren 2 randomize çift kör plasebo kontrollü çalışmada kullanılmıştır. 20 mg dozunda aktif ilaç kullanılan 28 haftalık çalışmalarda davranışsal ölçekler (NOSGER-geriatrik hastalar için hemşire gözlem formu davranış alt skoru) ve bilişsel ölçeklerde (ADAS-cog) düzelme gözlenirken, global (CGIC, CIBIC+) ve GYA (NOSGER-öz bakım) ölçeklerinde düzelme saptanmamıştır.[79, 80]

Doğal olarak bulunan bir kolin esteraz inhibitörü ve NMDA antagonisti olan Huperzin A ile yapılmış 14 kişilik 6 aylık bir çalışmada bilişsel ölçeklerde düzelme saptanmazken, GYA düzelmeleri rapor edilmiştir.[81]

Anti hipertansif ajanların kullanımının bilişsel yıkım ya da demans sıklığını azalttığına ilişkin birçok gözlemsel toplum izlem çalışması vardır. Bununla beraber ancak dört randomize plasebo kontrollü çift kör çalışmada (SYST-EUR I ve II-Avrupa Sistemik Hipertansiyon Çalışması, HOPE- Kalp Sonlanımlarının Önlenmesi ve Değerlendirilmesi ve PROGRESS-Tekrarlayıcı İnmelere Karşı Perindopril Koruması) bu kanıtlanmıştır.[82, 83]

Son zamanlardaki meta analizlerde VaD riski ve ilerleyişi konusu incelenmiş, ancak tutarsız sonuçlar bildirmiştir. Bunun en önemli nedeni olarak, hasta seçim ölçütlerinin farklılığı, kullanılan antihipertansiflerin çeşitliliği ve son olarak da meta analizde ele alınan çalışmaların aynı olmaması belirtilebilir.[84, 85]

Orta yaş hiperlipidemisinin de bir demans risk faktörü olduğu ortaya çıktıktan sonra, statin kullanımının bilişsel yıkım ve demans gelişimini önleyip önlemeyeceği konusundaki çalışmalar çeşitli meta analizlerde derlenmiştir. Bunların son yapılan üç tanesinde, geç yaşta serebrovasküler hastalık için verilen statin tedavisinin

vasküler demans ya da herhangibir demansı önlemediğini göstermiştir. Ayrıca vasküler demansın tedavisinde de statinlerin yerinin olmadığına dair bir Cochrane derlemesi söz konusudur.[86, 87, 88]

Tüm bu etkin maddeler ek olarak; ASA, nisergolin, nimodipin, gingko biloba ekstresi ve daha birçok madde ile yapılan çalışmalarda küçük bilişsel yararlar gösterilmiş ise de; çoğu 2000 yılı öncesinde yapılan bu çalışmaların metodolojik sorunları ve doğrulayıcı çalışmaların yapılmaması nedeni ile bilişsel sonlanımda bu maddelerin etkisine ilişkin kesin bir şey söylemek çok doğru değildir.[89]

Sonuç olarak VBB tedavisinde erken yaştaki değiştirilebilir risk faktörlerinin azaltılması halen elimizdeki en önemli silah olarak gözükmektedir. Kolin estereraz inhibitörleri ve memantinin hastalık üzerine ılımlı bir etkisi olmakla beraber, bu etki Alzheimer demansı olan hastalardaki büyüklüğe ulaşmamaktadır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemiştir.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Declaration of Interests: The authors declare that there are no competing interests.

Kaynaklar

1. Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, Decarli C, Greenberg SM, Iadecola C, et al.Vascular Contributions to Cognitive Impairment and Dementia : A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011; 42: 2672-2713. **[Crossref]**
2. Hachinski VC, Iliff LD, Zihka E, DuBoulay GH, McAllister VL, Marshall J, et al. Cerebral blood flow in dementia. *Arch Neurol*. 1975; 32: 632-637. **[Crossref]**
3. Hachinski VC. Multi-infarct dementia. *Neurol Clin*.1983; Feb;1(1):27-36. **[Crossref]**
4. Enciu AN, Constantinescu SN, Popescu LM, Muresanu DF, Popescu BO. Neurobiology of Vascular Dementia. *Journal of Aging Research*. 2011; 11 **[Crossref]**
5. Seshadri, S. Vascular Dementia and Vascular Cognitive Decline. In: Mohr, J.P, Wolf, P.A, Grotta J. C, Moskowitz, M. A, Mayberg, M, von Kummer, R. eds. *Stroke Pathophysiology, Diagnosis, and Management*. 5. Ed. Philadelphia: Elsevier-Saunders; 2011. 257-267.
6. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*, 5th ed (DSM-5). Washington, DC: American Psychiatric Association, 2013. **[Crossref]**
7. Skrobot OA, O'Brien J, Black S, Chen C, DeCarli C, Erkinjuntti T et al. (2017)TheVascular Impairment of Cognition Classification Consensus Study. *Alzheimers Dement*. 2017; 13, 624-633.
8. Bogousslavsky J, Ghika J, Joray S. Vascular Dementia,. In: Fischer M ed. Handbook of Clinical Neurology, Volume 93, Stroke Part II, *Clinical Manifestations and Pathogenesis*. 1st ed. Elsevier-Saunders, Amsterdam, Netherlands; 2009. 653-665. **[Crossref]**
9. Van der Flier WM, Skoog I, Schneider JA, Pantoni L, Mok V, Chen CL. et al. Vascular cognitive impairment. *Nat. Rev. Dis. Primers* 4, 2018 Feb 15;4:18003. **[Crossref]**
10. Fitzpatrick AL, Kuller LH, Lopez OL, Kawas CH, Jagust W. Survival following dementia onset: Alzheimer's disease and vascular dementia. *Journal of the Neurological Sciences*. 2005; 229- 243. **[Crossref]**
11. Eichner JE, Dunn ST, Perveen G, Thompson DM, Stewart KE, Stroehla BC. (2002). Apolipoprotein E polymorphism and cardiovascular disease: a HuGE review. *Am J Epidemiol*. 2005;155: 487- 495. **[Crossref]**
12. Ott A, Monique MB, Breteler M, Van Harskamp F, Claus JJ, van der Cammen TJM, et al. Prevalance of Alzheimer's disease and vascular dementia:association with education.The Rotterdam study. *BMJ;* 1995 310:970. **[Crossref]**
13. Morris MC, Evans DA, Tangney CC, Bienias JL, Wilson RS. Association of vegetable and fruit consumption with age-related cognitive change. *Neurology*. 2006; 67:1370-1376. **[Crossref]**
14. Prins ND, Den Heijer T, Hofman A, Koudstaal PJ, Jolles J, Clarke R, Breteler MM. Homocysteine and cognitive function in the elderly The Rotterdam Scan Study, *Neurology*. 2002;59:1375-1380. **[Crossref]**
15. Larson EB, Wang L, Bowen JD, McCormick WC, Teri L, Crane P, et al. Exercise is associated with reduced risk for incident dementia among persons 65 years of age and older. *Ann Intern Med*. 2006; 144:73-81. **[Crossref]**
16. Ganguli M, Vander BJ, Saxton JA, Shen C, Dodge HH. Alcohol consumption and cognitive function in late life: A Longitudinal community study. Neurology. 2005; 65:1210-1217. **[Crossref]**
17. Gustafson DR, Karlsson C, Skoog I, Rosengren L, Lissner L, Blennow K. Mid-life adiposity factors relate to blood-brain barrier integrity in late life. *J Intern Med*. 2007; 262:643- 650. **[Crossref]**
18. Kivipelto M, Helkala EL, Hänninen T, Laakso MP, Hallikainen M, Alhainen K, et al. Midlife vascular risk factors and late- life mild cognitive impairment:A population-based study. *Neurology*. 2001; 56:1683-1689. **[Crossref]**
19. Nilsson SE, Read S, Berg S. Johansson B, Melander A, Lindblad U. Low systolic blood pressure is associated with impaired cognitive function in the oldest old:Longitudinal observations in a population-based sample 80 years and older. *Aging Clin Exp Res*. 2007; 19:41-47. **[Crossref]**
20. Zuccalà G, Onder G, Pedone C, Carosella L, Pahor M, Bernabei R, Cocchi A. for the GIFA-ONLUS Study Group. Hypotension and cognitive impairment. Selective association in patients with heart failure. *Neurology*. 2001; 57:1986-1992. **[Crossref]**
21. Khachaturian AS, Zandi PP, Lyketsos CG, Hayden KM, Skoog I, Norton MC, et al. Antihypertensive medication use and incident Alzheimer disease: The Cache County Study. *Arch Neurol*. 2006; 63:686-692. Tan Z.S., **[Crossref]**
22. Tan ZS, Seshadri S, Beiser A, Wilson PW, Kiel DP, Tocco M, et al. Plasma total cholesterol level as a risk factor for Alzheimer disease: The Framingham Study. *Arch Intern Med*. 2003; 163:1053-1057. **[Crossref]**
23. Roman GC. Epidemiology of Vascular Dementia. In: Duyckaerts C, Litvan, I eds. Handbook of Clinical Neurology, Volume 89, Dementias, Elsevier-Saunders, Amsterdam, Netherlands. 2008; 639-658. **[Crossref]**
24. Tan ZS, Seshadri S. Inflammation in the Alzheimer"s disease cascade: culprit or innocent bystander? *Alzheimers Res Ther*. 2010; 2:6. **[Crossref]**
25. Ravaglia G, Forti P, Maioli F, Chiappelli M, Montesi F, Tumini E, et al. Blood inflammatory markers and risk of dementia: The Conselice Study of Brain Aging. *Neurobiol Aging*. 2007; Dec;28(12):1810-20. **[Crossref]**
26. Vidal JS, Sigurdsson S, Jonsdottir MK, Eiriksdottir G, Thorgeirsson G, Kjartansson O, et al. Coronary artery calcium, brain function and structure.The AGES -Reykjavik Study. *Stroke*. 2010; 41:891-897. **[Crossref]**
27. Selnes OA, Grega MA, Bailey MM, Pham LD, Zeger SL, Baumgartner WA, et al. (2008). Cognition 6 years after surgical or medical therapy for coronary artery disease. 2008; *Ann Neurol;* 63:581-590. **[Crossref]**
28. Kurella TM, Wadley V, Yaffe K, McClure LA, Howard G, Go R, et al.

Kidney function and cognitive impairment in US adults:the Reason for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) Study. *Am J Kidney Dis*. 2008; 5:227-234. **[Crossref]**

29. Mead GE, Keir S. Association between cognitive impairment and atrial fibrillation: A systematic review. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2001; 10:35-43. **[Crossref]**
30. Hoth KF, Poppas A, Moser DJ, Paul RH, Cohen RA. Cardiac dysfunction and cognition in older adults with heart failure. *Cogn Behav Neurol*. 2008; 21:65-72. **[Crossref]**
31. Diener HC, Sacco RL, Yusuf S, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA, et al. Effects of aspirin plus extended-release dipyridamole versus clopidogrel and telmisartan on disability and cognitive function after recurrent stroke in patients with ischemic stroke in the Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes (PRoFESS) trial: a double-blind ,active and placebo-controlled study. *Lancet Neurol*. 2008; 7:875-884. **[Crossref]**
32. Fukutake T. (2011). Cerebral Autosomal Recessive Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy (CARASIL): From Discovery to Gene Identification. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2011; Vol. 20, No. 2 (March-April): 85-93. **[Crossref]**
Wallin A, Milos V, Sjögren M, Pantoni L, Erkinjuntti T. Classification and Subtypes of Vascular Dementia. *Int Psychogeriatr*. 2003; 15(s1):27-37. **[Crossref]**
33. Rosen WG, Terry RD, Fuld PA, Katzman R, Peck A. Pathological verification of ischemic score in differentiation of dementias. *Ann. Neurol*. 1980; 7: 486-488. **[Crossref]**
34. Chui HC, Victoroff JI, Margolin D, Jagust W, Shankle R, Katzman R. Criteria for the diagnosis of ischemic vascular dementia proposed by the State of California Alzheimer's Disease Diagnostic and Treatment Centers. *Neurology*. 1992; 42: 473-480. **[Crossref]**
35. Román GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, Cummings JL, Masdeu JC, Garcia JH, et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology*. 1993; 43: 250-260. **[Crossref]**
36. Gold G, Giannakopoulos P, Montes-Paixao Júnior C, Herrmann FR, Mulligan R, Michel JP, et al. Sensitivity and specificity of newly proposed clinical criteria for possible vascular dementia. *Neurology*. 1997; 49: 690-694. **[Crossref]**
37. Erkinjuntti T. Types of multi-infarct dementia. *Acta Neurol Scand*. 1987; 75: 391-399. **[Crossref]**
38. Moroney JT, Bagiella E, Desmond DW, Hachinski VC, Mölsä PK, Gustafson L, et al. Metaanalysis of the Hachinski Ischemic Score in pathologically verified dementias. *Neurology*. 1997; 49: 1096-1105. **[Crossref]**
39. Shindler AG, Caplan LR, Hier DB. Intrusions and perseverations. *Brain Lang*. 1984; 23: 148-158. **[Crossref]**
40. Powell AL, Cummings JL, Hill MA, Benson DF. Speech and language alterations in multi-infarct dementia. *Neurology*. 1988; 38: 717-719. **[Crossref]**
41. Benson DF, Cummings JL. Angular gyrus syndrome simulating Alzheimer's disease. *Arch Neurol*. 1982; 39: 616-620. **[Crossref]**
42. Bogousslavsky J, Ferrazzini M, Regli F, Assal G, Tanabe H, Delaloye-Bischof A. Manic delirium and frontal-like syndrome with paramedian infarction of the right thalamus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1988; 51: 116-119. **[Crossref]**
43. Carrera E, Michel P, Bogousslavsky J. Anteromedian, central, and posterolateral infarcts of the thalamus: three variant types. *Stroke*. 2004; 35: 2826-2831. **[Crossref]**
44. Tatemichi TK, Desmond DW, Prohovnik I, Cross DT, Gropen TI, Mohr JP, et al. Confusion and memory loss from capsular genu infarction: a thalamocortical disconnection syndrome? *Neurology*. 1992; 42: 1966-1979. **[Crossref]**
45. Mendez MF, Adams NL, Lewandowski KS. Neurobehavioral changes associated with caudate lesions. *Neurology*. 1989; 39: 349-354. **[Crossref]**
46. Laplane D, Levasseur M, Pillon B, Dubois B, Baulac M, Mazoyer B, et al. Obsessive-compulsive and other behavioural changes with bilateral basal ganglia lesions. A neuropsychological, magnetic resonance imaging and positron tomography study. *Brain*. 1989; 112: 699-725. **[Crossref]**
47. Tullberg M, Fletcher E, DeCarli C, Mungas D, Reed BR, Harvey DJ, et al. White matter lesions impair frontal lobe function regardless of their location. *Neurology*. 2004; 63:246-53. **[Crossref]**
48. Erkinjuntti T, Inzitari D, Pantoni L, Wallin A, Scheltens P, Rockwood K, et al. Research criteria for subcortical vascular dementia in clinical trials. *J Neural Transm*. 2000; 59(Suppl 1):23-30. **[Crossref]**
49. Bennett DA, Gilley DW, Lee S, Cochran EJ. White matter changes: neurobehavioral manifestations of Binswanger's disease and clinical correlates in Alzheimer's disease. *Dementia*. 1994; 5: 148-152. **[Crossref]**
50. Babikian V, Ropper AH. Binswanger's disease: a review. *Stroke*. 1987; 18: 2-12. **[Crossref]**
51. Román GC, Erkinjuntti T, Wallin A, Pantoni L, Chui HC. Subcortical ischaemic vascular dementia. *Lancet Neurol*. 2002; 1: 426-436. **[Crossref]**
52. Sachdev P, Kalaria R, O'Brien J, Skoog I, Alladi S, Black SE, et al. Diagnostic criteria for vascular cognitive disorders: a VASCOG statement. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2014; 28(3):206-18. **[Crossref]**
53. Wahlund LO, Barkhof F, Fazekas F, Bronge L, Augustin M, Sjögren M, et al. for European Task Force on Age-Related White Matter Changes. A new rating scale for age-related white matter changes applicable to MRI and CT. *Stroke*. 2001; Jun;32(6):1318-22. **[Crossref]**
54. Norrving B. Evolving Concept of Small Vessel Disease through Advanced Brain Imaging. *Journal of Stroke*. 2015;17(2):94-100**[Crossref**
55. Hachinski VC, Potter P, Merskey H. Leuko-araiosis: An ancient term for a new problem. *The Canadian journal of neurological sciences*. 1986; 13 (4 Suppl): 533-4. **[Crossref]**
56. Scheltens P, Erkinjunti T, Leys D, Wahlund LO, Inzitari D, del Ser T, et al. White matter changes on CT and MRI: an overview of visual rating scales. European Task Force on Age-Related White Matter Changes. *Eur Neurol*. 1998; 39(2):80-9. **[Crossref]**
57. Moran C, Phan TG, Srikanth VK. Cerebral small vessel disease: a review of clinical, radiological, and histopathological phenotypes. *Int J Stroke*. 2012; Jan;7(1):36-46. **[Crossref]**
58. Wardlaw JM, Smith C, Dichgans M. Mechanisms of sporadic cerebral small vessel disease: insights from neuroimaging. *Lancet Neurol*. 2013; May;12(5):483-97. **[Crossref]**
59. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol*. 2010; Jul, 9(7):689-701. **[Crossref]**
60. Zarei M, Damoiseaux JS, Morgese C, Beckmann CF, Smith SM, Matthews PM, et al. Regional white matter integrity differentiates between vascular dementia and Alzheimer disease. *Stroke*. 2009; Mar;40(3):773-9. **[Crossref]**
61. Zetterberg H, Wahlund LO, Blennow K. Cerebrospinal fluid markers for prediction of Alzheimer's disease. *Neurosci Lett*. 2003; Nov 27, 352(1):67-9. **[Crossref]**
62. Hansson O, Zetterberg H, Buchhave P, Londos E, Blennow K, Minthon L. Association between CSF biomarkers and incipient Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment: a follow-up study. *Lancet Neurol*. 2006; Mar;5(3):228-34. Erratum in: Lancet Neurol. 2006; Apr;5(4):293. **[Crossref]**
63. Kaerst L, Kuhlmann A, Wedekind D, Stoeck K, Lange P, Zerr I. Cerebrospinal fluid biomarkers in Alzheimer's disease, vascular dementia and ischemic stroke patients: a critical analysis. *J Neurol*. 2013; 260:2722-2727 **[Crossref]**
64. Hermann P, Romero C, Schmidt C, Reis C, Zerr I. CSF Biomarkers and Neuropsychological Profiles in Patients with Cerebral Small-Vessel Disease. *PLOS ONE*. 2014; August, Volume 9, Issue 8. **[Crossref]**

65. Petzold A, Keir G, Warren J, Fox N, Rossor MN. A Systematic Review and Meta-Analysis of CSF Neurofilament Protein Levels as Biomarkers in Dementia. *Neurodegenerative Dis.* 2007; 4:185-194. **[Crossref]**
66. Bjerke M, Jonsson M, Nordlund A, Eckerström C, Blennow K, Zetterberg H, et al. Cerebrovascular Biomarker Profile Is Related to White Matter Disease and Ventricular Dilation in a LADIS Substudy. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra.* 2014; Oct 21;4(3):385-94. **[Crossref]**
67. Paraskevas GP, Kapaki E, Papageorgiou SG, Kalfakis N, Andreadou E, Zalonis I, et al. CSF biomarker profile and diagnostic value in vascular dementia. *European Journal of Neurology.* 2009; 16: 205-211. **[Crossref]**
68. Bibl M, Esselmann H, Mollenhauer B, Weniger G, Welge V, Liess M, et al. Blood-based neurochemical diagnosis of vascular dementia: a pilot study. *Journal of Neurochemistry.* 2007; Volume 103 October, Issue 2, pages 467-474. **[Crossref]**
69. Aras S, Tek I, Varli M, Yalcin A, Cengiz OK, Atmis V, et al. Plasma viscosity: is a biomarker for the differential diagnosis of Alzheimer's disease and vascular dementia? *Am J Alzheimers Dis Other Demen.* 2012; Feb;28(1):62-8. **[Crossref]**
70. Selden NR, Gitelman DR, Salamon-Murayama N, Parrish TB, Mesulam MM. Trajectories of cholinergic pathways within the cerebral hemispheres of the human brain. *Brain.* 1998; Dec;121 (Pt 12):2249-57. **[Crossref]**
71. Erkinjuntti T, Kurz A, Gauthier S, Bullock R, Lilienfeld S, Damaraju CV. Efficacy of galantamine in probable vascular dementia and Alzheimer's disease combined with cerebrovascular disease: a randomised trial. *Lancet.* 2002; 359: 1283-1290. **[Crossref]**
72. Erkinjuntti T, Kurz A, Small GW, Bullock R, Lilienfeld S, Damaraju CV; GAL-INT-6 Study Group. An open label extension trial of galantamine in patients with probable vascular dementia and mixed dementia. *Clin Ther.* 2003; 25: 1765-1782. **[Crossref]**
73. Auchus AP, Brashear HR, Salloway S, Korczyn AD, De Deyn PP, Gassmann-Mayer C; GAL-INT-26 Study Group. Galantamine treatment of vascular dementia: a randomized trial. *Neurology.* 2007; 69:448-458. **[Crossref]**
74. Black S, Roman GC, Geldmacher DS, Salloway S, Hecker J, Burns A, et al. ; Donepezil 307 Vascular Dementia Study G. Efficacy and tolerability of donepezil in vascular dementia: positive results of a 24-week, multicenter, international, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Stroke.* 2003; 34:2323-2330. **[Crossref]**
75. Wilkinson D, Doody R, Helme R, Taubman K, Mintzer J, Kertesz A, et al. ; Donepezil 308 Study Group. Donepezil in vascular dementia: A randomized, placebo controlled study. *Neurology.* 2003; 61:479-486. **[Crossref]**
76. Dichgans, M, Markus, HS, Salloway, S, Verkkoniemi, A, Moline, M, Wang, Q, et al. Donepezil in patients with subcortical vascular cognitive impairment: a randomised double-blind trial in CADASIL. *Lancet Neurol.* 2008; 7 (4), 310-318. **[Crossref]**
77. Ballard, C, Sauter, M, Scheltens, P, He, Y, Barkhof, F, van Straaten, EC, et al. Efficacy, safety and tolerability of rivastigmine capsules in patients with probable vascular dementia: the VantagE study. *Curr. Med. Res. Opin.* 2008; 24 (9), 2561-2574. **[Crossref]**
78. Orgogozo JM, Rigaud AS, Stöffler A, Möbius HJ, Forette F. Efficacy and safety of memantine in patients with mild to moderate vascular dementia: a randomized, placebo-controlled trial (MMM 300). *Stroke.* 2002; 33 (7), 1834-1839. **[Crossref]**
79. Wilcock G, Möbius HJ, Stöffler A; MMM 500 group. A double-blind, placebo-controlled multicentre study of memantine in mild to moderate vascular dementia (MMM500). *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2002; 17 (6), 297-305. **[Crossref]**
80. Li J, Wu HM, Zhou RL, Liu GJ, Dong BR. (2008). Huperzine A for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008; Apr 16;(2):CD005592. **[Crossref]**
81. Baskys A, Cheng J. Pharmacological prevention and treatment of vascular dementia: Approaches and perspectives. *Exp Gerontol.* 2012; 47: 887-891. **[Crossref]**
82. Rouch L, Cestac P, Hanon O, Cool C, Helmer C, Bouhanick B, et al. Antihypertensive drugs, prevention of cognitive decline and dementia: a systematic review of observational studies, randomized controlled trials and meta-analyses, with discussion of potential mechanisms. *CNS Drugs.* 2015; Feb;29(2):113-30. **[Crossref]**
83. McGuinness B, Todd S, Passmore P, Bullock R. Blood pressure lowering in patients without prior cerebrovascular disease for prevention of cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009; Oct 7;2009(4):CD004034. **[Crossref]**
84. Shah K, Qureshi SU, Johnson M, Parikh N, Schulz PE, Kunik ME. Does use of antihypertensive drugs affect the incidence or progression of dementia? A systematic review. *Am. J. Geriatr. Pharmacother.* 2009; 7 (5), 250-261. **[Crossref]**
85. McGuinness B, Craig D, Bullock R, Passmore P. Statins for the prevention of dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; Jan 4;(1):CD003160. **[Crossref]**
86. Ligthart SA, Moll van Charante EP, Van Gool WA, Richard E. Treatment of cardiovascular risk factors to prevent cognitive decline and dementia: a systematic review. Vasc. *Health Risk Manag.* 2010; 6, 775-785. **[Crossref]**
87. Muangpaisan W, Brayne C; Alzheimer's Society Vascular Dementia Systematic Review Group. Systematic review of statins for the prevention of vascular dementia or dementia. *Geriatr. Gerontol. Int.* 2010; 10 (2), 199-208. **[Crossref]**
88. Baskys A, Hou AC. Vascular dementia: pharmacological treatment approaches and perspectives. *Clin. Interv. Aging.* 2007; 2 (3), 327-335.

BÖLÜM 6.5
FRONTOTEMPORAL LOBER DEMANS

Esra KOÇHAN KIZILKILIÇ
Melda BOZLUOLCAY

DOI: 10.5152/5865

Frontotemporal Lober Demans

Frontotemporal Lobar Dementia

BÖLÜM HAKKINDA

Frontotemporal lober demans (FTLD), Alzheimer hastalığından (AD) sonra en sık görülen ikinci dejeneratif demanstır. Ortalama başlangıç yaşı genel olarak 55-65 yaş arasıdır. Hastalık yaygın olarak davranış, kişilik ve/veya dil bozuklukları ile karakterizedir. Hastalığın davranışsal ve dil varyantı olmak üzere iki ana alt tipi vardır. Alt tiplerinin her birinin farklı klinik, görüntüleme ve patolojik bulguları olmakla birlikte klinikte örtüşmeler de olabilmektedir. Semptomların başlangıcından ölüme kadar ortalama hastalık süresi 6-8 yıldır. Bu bölümde FTLD alt tipleri, tanı kriterleri ve tedavileri ile ayrıntılı anlatılacaktır.

Anahtar kelimeler: Davranış, yürütücü işlev, dil, frontotemporal demans, primer progresif afazi

ABOUT the CHAPTER

Frontotemporal lobar dementia (FTLD) is the second most common degenerative dementia after Alzheimer's disease (AD). The average age of onset is generally between 55 and 65 years. The disease is commonly characterized by behavioral, personality, and/or language disorders. There are two main subtypes of the disease: behavioral and language variants. Although each subtype may have different clinical, imaging, and pathological findings they may sometimes clinically overlap. The average duration of the disease from the onset of symptoms to death is 6-8 years. In this section, FTLD subtypes, diagnostic criteria, and treatments will be explained in detail.

Keywords: Behavior, executive function, language, frontotemporal dementia, primary progressive aphasia

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ T.C. CERRAHPAŞA 1453

Frontotemporal lober demans (FTLD) klinik bulguları ilk kez 1892'de Pick tarafından tanımlanmıştır. FTLD beynin frontal ve temporal bölgelerini tutarak, farklı klinik fenotipleri olan heterojen, nörodegeneratif bir hastalıktır. FTLD davranış, dil, yürütücü işlevlerdeki değişiklikleri içeren, entelektüel işlevlerin kaybıyla karakterize bir hastalıktır. Hastalığın davranışsal ve dil varyantı olmak üzere iki ana alt tipi vardır. Alt tiplerinin her birinin farklı klinik, görüntüleme ve patolojik bulguları olmakla birlikte klinikte örtüşmeler de olabilmektedir.

Alt tipleri

* Davranışsal varyant FTLD (dvFTLD)
* Dil varyantı (primer progresif afazi-PPA)
- Akıcı olmayan/ agramatik PPA
- Semantik varyant PPA (svPPA)
- Logopenik varyant (logopenik afazi)

FTLD ilişkili hastalıklar

*FTLD- motor nöron hastalığı (FTLD-MNH)
*Progresif supranükleer palsi sendromu (PSP-S)
*Kortikobazal sendrom (KBS)

Epidemiyoloji

FTLD'nin genel popülasyonda prevalansının yaklaşık 15-20/100.000 olduğu düşünülmektedir. İnsidans ise 40-49 yaş arasında 2.2/100.000, 50-59 yaş arasında 3.3/100.000 ve 60-69 yaş arasında 8.9/100.000 kadardır [1]. Ancak yanlış tanılar nedeniyle gerçek değerlerin daha fazla olduğu düşünülmektedir. FTLD 65 yaş altı kişilerde Alzheimer hastalığı

CC BY 4.0: Telif hakkı yazarlardadır. Bu kitabın içeriği Creative Commons Atıf 4.0 Uluslararası lisans altında lisanslanmıştır.

Esra Koçhan Kızılkılıç[1]
Melda Bozluolcay[2]

[1]Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye
[2]İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
E-posta: dr.kochanesra@gmail.com
melda56@gmail.com

Bu bölümü alıntıla / Cite this chapter as:
Koçhan Kızılkılıç E. Bozluolcay M. Frontotemporal lober demans. Siva A, Kızıltan M, Yeni SN, Karaali Savrun F, ed. *Nöroloji Ders Kitabı II: Sinir Sistemi Hastalıkları ve Tedavi* içinde. İstanbul: İÜC Üniversite Yayınevi; 2024: 340-346 . Cilt II.

(AH) sonrası en sık görülen ikinci ve 65 yaş üstünde AH ve Lewy cisimcikli demanstan sonra en sık görülen üçüncü demans nedenidir [1].

FTLD tüm demansların %5-10'unu ve 65 yaş altı vakaların %10-20'sini temsil eder. Vakaların %20 ila %50'si aileseldir ve %10'unda otozomal dominant kalıtım paterni vardır 2. Ortalama başlangıç yaşı genel olarak 55-65 yaş arasıdır. Ancak nadir de olsa 30 yaş altı genç hastalar da bildirilmiştir. Genel olarak cinsiyetler arasında belirgin fark gözlenmemekle birlikte davranış varyantı ve semantik varyant erkeklerde daha yaygınken, akıcı olmayan PPA varyantı ağırlıklı olarak kadınlarda görülür [1]. Hastalık sosyal ve mesleki işlevsellik üzerinde yıkıcı bir etkiye sahiptir ve ortalama hayatta kalma süresi 7,5 yıldır. Davranışsal varyantın PPA'den dört kat daha sık görüldüğü düşünülmektedir. Davranışsal varyantın tüm FTLD içinde %60'lık oran oluşturduğu düşünülmektedir. %40'lık dilimi ise dilsel varyantlar oluşturmaktadır.[3,4]

Etiyoloji- Patofizyolojisi

Hastalığın etiyopatogenezinde nöronların dejenerasyonu, mikrovakuol oluşumu ve astrositoz ile sonuçlanan, frontal ve temporal loblarda anormal protein kümelerinin hücre içi birikimi yer alır. FTLD vakalarında biriken proteinler, Tau (%40-%45), transaktif yanıt DNA-bağlayıcı protein 43 (TDP-43) (%40-%45) veya FUS (fused in sarcoma) proteinlerinden biri olabilir 5. Tau proteini, 17. Kromozomun üzerindeki MAPT geni tarafından kodlanır ve tübülin monomerlerinin hücre şeklini koruyan, aksonal taşıma için görev gören mikrotübüllere birleştirilmesinde rol oynar ve mikrotübülleri diğer proteinlere bağlar. TDP-43 esas olarak DNA ve RNA düzenlenmesinde rol oynayan bir proteindir. Sitoplazmada biriktiğinde, hiperfosforile olur ve patolojik olarak kabul edilir. TDP-43'e benzer şekilde FUS da bir DNA ve RNA bağlayıcı proteindir ve FTLD vakalarında sitoplazmada birikimi görülür.

Hastalık genelde sporadik olmakla birlikte vakaların %40'ında genetik rol oynar.1 En kalıtsal olanı dvFTLD ve en az kalıtsal olan svPPA'dır. FTLD hastalarının yaklaşık %20-30'unun birinci derece akrabalarında nörodejeneratif bozukluk saptanır 6. FTLD gelişiminde birçok genetik mutasyon tanımlanmıştır. Kromozom 17q21 üzerinde yer alan protein tau ile ilişkili mikrotübüller (microtubule-associated protein tau (MAPT), kromozom 17q21 üzerinde yer alan granülin (GRN) ve 9p21.2 kromozomda yer alan C9orf72 geni hastalığın gelişiminde başlıca rol alan mutasyonlardır. C9orf72 geni FTLD ve amniyotofik lateral sklerozda ortak gendir. MAPT, GRN ve C9orf72'deki mutasyonlar, ailesel FTLD vakalarının %60'ında bulunur. C9orf72 mutasyonları en yaygın olanıdır ve %25'ini oluşturur 2. MAPT ve GRN mutasyonları TDP-43 patolojileri ile ilişkilidir. Bu iki gen mutasyonu parkinsonizm ile ilişkili olmakla birlikte MNH ilişkisi nadirdir.

C9orf72

C9orf72 geni, 9. kromozomda yer almakta ve kesin işlevi hala bilinmemektedir. Gen içinde protein kodlamayan bölümlerden biri olan GGGGCC hekzanükleotidin tekrarı sonucu mutasyon meydana gelmektedir. Ailesel FTLD'nin yaklaşık %25'ini ve sporadik vakaların %1 ila %5'ini oluşturmaktadır[3]. bvFTLD'nin en yaygın genetik nedenidir. Patolojik C9orf72 heksanükleotid genişlemesi, ailesel ALS'nin (%23,5) de en sık görülen genetik nedenidir.[4] C9orf72 taşıyıcılarında da nöropsikiyatrik semptomlar görülür ve taşıyıcıların aile üyeleri, şizofreni ve otistik dahil olmak üzere psikiyatrik bozukluklar açısından da risk altındadır.

GRN

GRN mutasyonları, ailesel FTLD vakalarının %5-20'sinden ve sporadik FTLD vakalarının %1-5'inden sorumludur. 50'den fazla mutasyon bildirilmiştir. Otozomal kalıtım paterni mevcuttur. GRN ile ilişkili nöropatoloji ağırlıklı olarak TDP-43'tür. GRN mutasyonlu hastalar, MAPT mutasyonlu hastalardan daha geç yaşta ortaya çıkma eğilimindedir.6 Ortalama hastalık süresi 5 yıl kadardır. GRN gen mutasyonu, progranülin proteinin plazma ve beyin omurilik sıvısı (BOS) düzeylerinin azalmasına yol açar. Progranülinin kesin etkileri hala iyi anlaşılmamakla birlikte bu proteinin merkezi sinir sisteminde nörotrofik ve sinaptik etkilere sahip olduğu düşünülmektedir. GRN mutasyonları olan hastalar en sık olarak dvFTLD veya akıcı olmayan/agramatik PPA ile başvurur. KBS yaygın olmakla birlikte MNH nadir olarak görülür. GRN mutasyonu fenotipi apati ve sosyal geri çekilme gibi davranış paternleri nedeni ile bvFTLD ile benzerdir. Bu mutasyonda ilgisizlik baskın bir sendromdur. Hastaların %40'ında ekstrapiramidal belirtiler- parkinsonizm bildirilmiştir. Görsel halüsinasyonlar %25'inde ortaya çıkar ve ayrıca hastaların %10-30'unda hafıza eksikliği veya paryetal lob disfonksiyonu özellikleri vardır.

MAPT

Mikrotübül ilişkili protein tau, mikrotübüllerin stabilize edilmesinde rol oynar ve tau'yu kodlayan gendeki (MAPT) mutasyonlar, tau'nun tübüline bağlanmasını bozarak hiperfosforile tau'nun patolojik birikintilerine neden olur. MAPT genindeki mutasyonlar da ailesel FTLD'ta önemli bir genetik etkendir ve 40'tan fazla mutasyon tanımlanmıştır. Otozomal kalıtım paterni sergiler. MAPT mutasyonları familyal FTLD vakalarının %20-30'unu oluşturur.[6]

Klinik fenotip, davranış ve kişilik değişikliği, daha sonra bunama veya parkinsonizm ile değişebilir. Motor nöron hastalığı nadiren MAPT mutasyonları ile ilişkilidir. MAPT mutasyonlarına sahip hastalarında dvFTLD, akıcı olmayan PPA, PSP-S ve KBS gelişebilir.

Klinik Varyantlar

a. Davranışsal varyant frontotemporal demans (dvFTLD)

En yaygın görülen FTLD tipidir. Sosyal ve duygusal işlevlerin yavaş yavaş azaldığı dvFTLD, tüm FTLD hastalarının yaklaşık %50'sini oluşturan en yaygın FTLD sendromudur.1 Başlangıç yaşı ortalama 58 yaş olmakla birlikte 20-90 yaş aralığında da ortaya çıkabilir.[6] Hastalık altmışlı yılların başında pik yapar ve prevelans 13/100.000 olur.[7]

dvFTLD'nin erken belirtileri sinsidir ve sıklıkla depresyon veya diğer psikiyatrik hastalıklarla karıştırılır. dvFTLD, sosyal ve duygusal işlevlerde yavaş ilerleyen düşüşle kendini gösterir. Davranışsal değişikllikler ön planda olup ileri aşamalara kadar hafıza genelde korunur. Hastalık kişilik ve davranış değişiklikleri, duygu-durum bozuklukları, yürütücü işlev fonksiyonlarında kayıp ile karakterizedir. Davranış değişiklileri apati, empati kaybı, kompülsiyonlar, yürütücü işlev kaybı, yeme-içme alışkanlıklarında değişiklik ve disinhibisyon gibi altı semptom ile şekillenir. Bu altı semptomdan üçünün olması dvFTLD tanısını destekler. Hastalığın semptomları ve tanı kriterleri tablo 1 ve 2'de sunulmuştur.[1,8]

Bu şikayetler nedeni ile hastalar çoğu zaman psikiyatrik hastalık tanısı alırlar. Hastalıkta singulat, orbitofrontal, dorsolateral frontal korteks ve anterior insular bölge en çok etkilenen frontal bölgelerdir. dvFTLD'nin davranışsal semptomları, medial frontal, orbito-frontal, anterior singulat ve fronto-insular korteksler dahil olmak üzere paralimbik alanlardaki işlev bozukluğu ile ilişkilidir. Dorsal lateral prefrontal korteksin etkilenmesi ile yürütücü işlev fonksiyonlarında kayıp gözükür. Disinhibisyon uygun olmayan davranışları içerir. Yeni başlayan karakter değişikliği, uygunsuz davranışlar, kumar oynama, dürtüsel eylemleri, değişik şakalar yapmak, kaba davranmak ve suça meyil gibi davranışları içerir. Disinhibisyon, sağ orbital frontal korteks dejenerasyonu ile ilişkilidir.[4] Apati afektif, motor, kognitif apati gibi değişik şekillerde ortaya çıkabilir. Motor apatide hastaların hareket etme azlığı ile şekillenirken, afektif tipte olaylara ilgisizlik olur. Apatik hasta sosyal yaşamdan çekilmeye başlar. Apati nedeni ile hastaların çoğu depresyon tanısı alır. Hastalar genelde iş yapmak konusunda desteğe/teşviğe ihtiyaç duyarlar. Medial prefrontal loblardaki atrofi ve anterior singulat girustaki atrofi apati ile ilişkilendirilmiştir. bvFTLD hastaları başkalarıyla empati kurma yeteneğini de kaybedebilir, başkalarının duygusal ifadelerine ve ihtiyaçlarına karşı duyarsız hale gelebilir, ilişkilerde mesafeli, soğuk ve kayıtsız olurlar. Çoğu zaman, davranışlarının etkisi konusunda çok az endişe vardır veya hiç yoktur. Empati eksikliği, sağ ön temporal ve medial frontal bölgelerdeki atrofi ile ilişkilendirilmiştir. Kompülsif hareketler basit/karmaşık tekrarlayan motor davranışlar, vurma, alkışlama, ovalama, toplama ve dudak şapırdatma hareketleri ile ısrarcı, basmakalıp veya zorlayıcı davranışlar içerebilir. Konuşma bile belirli tekrarlayan kalıplar ile sterotipik hale gelebilir. Bu klinik çeşitli beyin bölgeleri ile ilişkilendirilmiştir. Hiperoralite ve beslenme alışkanlıklarındaki büyük değişiklikler de bvFTLD'de kendini gösterebilir. Özellikle tatlılara veya karbonhidratlara eğilim yaygındır ve kilo alımına yol açar. Tok olmalarını rağmen yemek yeme, yenmeyen nesneleri yeme, yiyecekleri ağzına tıkama gibi davranışlar sergileyebilirler. Yeme davranışındaki değişiklikler orbital frontal korteks, sağ insular korteks ve striatum ve hipotalamus atrofisi ile ilişkilendirilmiştir. İlk başvuruda hastaların %60'ından fazlasında rapor edilmiştir.[6]

Görüntülemede manyetik rezonans (MR) ve bilgisayarlı tomografi (BT) görüntülemede ön temporal lob atrofisi, mezial frontal, orbitofrontal ve anterior insula kortekslerini içeren atrofi sergilerler. Hastalık ilerledikçe striatum, hipokampus, posterior insula ve parietal loblaın tutulumu da görülebilir.

b. Dilsel varyantlar (PPA)

İlk aşamalarda bilişsel ve davranışsal beceriler nispeten korunduğu halde, aşamalı ve izole edilmiş bir dil fonksiyonunun zaman içinde bozulması bu hastalığın temel özelliğidir[9]. Günlük konuşmalarda, kelime bulma, kullanma, anlama ve cümle kurmadaki eksiklikler olarak kendini gösterir. Hastalığın ilerleyen zamanlarında diğer bilişsel işlevler de etkilenmekle birlikte dil bozukluğu hastalığın seyri boyunca baskınlığını korur. PPA tanısının konabilmesi için dil bozukluğunun en az 2 yıl süreyle yeti yitiminin önde gelen nedeni olması gerekmektedir. Dil kaybına göre akıcı olmayan/agramatik, semantik ve logopenik varyantları mevcuttur. Akıcı olmayan/agramatik ve semantik varyant daha çok FTLD patolojisi ile ilişkili iken logopenik varyant daha çok AD patolojisi ile ilişkilidir.

Tablo 1. dvFTLD semptomlarının anatomi ve sıklığı[a]

Semptom	Anatomi	Sıklık
Disinhibisyon	Ventral anterior insula, orbitofrontal	%80
Apati	Medial frontal, anterior singulat korteks	%80
Kompülsiyon	Ventral striato- pallidum	%80
Yeme değişikliği	Anterior insula, ventral striatum, hipotalamus	%80
Sempati/empati kaybı	Anterior temporal, ventral anterior insula	%50
Yürütücü işlev kaybı	Dordolateral prefrontal	%30

[a]Khan I, De Jesus O. Frontotemporal Lobe Dementia. 2021 Aug 30. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan kaynağından uyarlanmıştır.[1]

Tablo 2. dvFTLD tanı kriterleri[a]

I. Nörodejeneratif hastalık
bvFTLD kriterlerini karşılamak için aşağıdaki belirti mevcut olmalıdır
A. Davranış ve/veya bilişte ilerleyici bozulma gösterir.

II. Olası dvFTLD
Aşağıdakilerden üçünün mevcut olması
1- Davranışsal disinhibisyon
2- Apati
3- Erken sempati veya empati kaybı
4- Erken perseveratif, basmakalıp veya zorlayıcı davranış
5- Hiperoralite ve diyet değişiklikleri
6- Yürütücü işlev kaybı

III. Muhtemel dvFTLD
Aşağıdakilerin tümü:
A -Olası dvFTLD kriterlerini karşılar
B -İşlevsel regresyon (bakıcı raporu ya da testlerde)
C -dvFTLD ile tutarlı görüntüleme sonuçları:
C1 -MRG veya BT'de ön ve/veya ön temporal atrofi
C2 -PET veya SPECT'te ön ve/veya ön temporal hipoperfüzyon veya hipometabolizma

IV. Kesin dvFTLD
Aşağıdakilerin tümü:
A- muhtemel dvFTLD için A kriteri karşılanması
B -Biyopsi veya ölüm sonrası FTLD'nin histopatolojik kanıtı
C- FTLD'ye neden olduğu bilinen bir patojenik mutasyonun varlığı

V. Dışlama kriterleri
dvFTLD tanısı için A ve B kriterleri negatif olmalıdır.
C kriteri olası tanı için için pozitif olabilir olsa da muhtemel tanı için negatif olmalıdır.
A- Diğer dejeneratif olmayan sinir sistemi veya tıbbi bozukluklarla daha iyi açıklanır.
B- Davranış bozukluğu, bir psikiyatrik tanı ile daha iyi açıklanır
C- Biyobelirteçler Alzheimer hastalığı veya diğer nörodejeneratif hastalıkları güçlü bir şekilde gösterir.

[a]Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, Mendez MF, Kramer JH, Neuhaus j, et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. Brain. 2011 Sep;134(Pt 9):2456-77 kaynağından uyarlanmıştır.[8]

i. Semantik varyant primer progresif afazi (svPPA)

Semantik (anlamsal) belleğin yani nesneler ve kelimeler hakkında bilgi depolayan bellek sisteminin aşamalı olarak bozulması ile karakterizedir. Klinik olarak sol temporal svPPA'da hastalarda anomi ve tek kelime anlama eksikleri görülür. Hastalık ilerledikçe

kelimelerin anlamsal bilgileri de kaybolur. Bu hastalarda konuşma apraksisi yoktur, gramer bilgisi korunur. Konuşma, normal dilbilgisi ve konuşma sesleriyle akıcıdır, ancak sözcük anlamlarının anlaşılmasında bozulma vardır. Parafazi (bozulmuş kelime bulma yeteneği veya kelime dağarcığı kaybı), kelimelerin anlamlarını anlamada zorluk, yanlış anlama ve tanıdık olmayan nesneleri veya yüzleri tanımada zorluk ile karakterize dil güçlükleri gösterirler. Konuşmaları akıcı ama bir anlam ifade etmez. Bellek hastalıkta geç etkilenir. Çoğu zaman kelimeler, "şey" gibi daha yaygın terimlerle değiştirilir. Eğer mezial temporal lob etkilenimi olursa hafıza etkilenebilir ama yürütücü işlev fonksiyonları korunur. svFTLD tanı kriterleri tablo 3'te sunulmuştur.

Bu tür hastalarda, sağdan daha fazla solu tutan anterior temporal lobların asimetrik atrofisi vardır. Sağ temporal lobun en çok tutulduğu hastalarda davranış problemleri mevcuttur. svFTLD diğer FTLD tiplerine göre daha yavaş seyirlidir ve hastalık başlangıcından itibaren 10 sene ve daha uzun yaşabilirler. Genetik geçiş bu formda en azdır.

Başlıca sol antero-mezial temporal lobu etkileyen fokal atrofi ile karakteristik olarak ilişkilidir. Sol temporal etkilendiği durumlarda daha çok semantik bilgi kaybı olurken sağ temporal etkilenimde davranışsal semptomlar daha baskın olmaktadır. Hastalık ilerlemesi ile her iki lob etkilenimi olup, semptomlar örtüşür. [5-7] sene içinde frontal lob etkilenimi ile de dvFTLD gelişir. Görüntülemede anterior temporal loblarda bilateral, tipik olarak sol baskın asimetrik atrofi görülür. Hastalık ilerledikçe, dejenerasyon posterior temporal loblara ve posterior, inferior frontal loblara uzanır.

Tablo 3. Semantik varyant FTLD tanı kriterleri

Klinik tanı svPPA Aşağıdaki temel özelliklerin her ikisi de mevcut olmalıdır a-bozulmuş adlandırma (anomi) b-tek kelimeyi anlama bozukluğu Aşağıdaki diğer tanı özelliklerinden en az üçü mevcut olmalıdır: 1- bozulmuş nesne bilgisi (özellikle düşük frekanslı kelimelerde) 2- Yüzey disleksi: Yazılı kelimeleri hızlı ve otomatik olarak tanıyamama 3- korunmuş tekrarlama 4- korunmuş konuşma üretimi
Görüntü destekli svPPA Aşağıdaki kriterlerin her ikisi de mevcut olmalıdır: A. Klinik tanı kriterleri karşılanmalı B. Ve aşağıdakilerden bir ya da ikisi olmalı 1- dominant anterior temporal lob atrofisi 2- SPECT veya PET'te dominant anterior temporal hipoperfüzyon veya hipometabolizma
Patoloji kanıtlı svPPA A + (B ve C tanı kritelerinden en az biri) A. Klinik tanı svPPA B. Spesifik bir nörodejeneratif patolojinin histopatolojik kanıtı C. Bilinen bir patojenik mutasyon varlığı

ii. Akıcı olmayan/ agramatik varyant primer progresif afazi

Akıcı olmayan/agrammatik varyant PPA, ağırlıklı olarak sol anterior perisilvian atrofi ile ilişkili olup bozulmuş motor konuşma üretimi ve cümle yapısı ile kendini gösterir. Akıcı olmayan/agramatik PPA olan hastalar ilk önce çaba gerektiren konuşma ve kelime bulma güçlüğü ile başvururlar. Agrammatizm tipik olarak, kısa, basit ifadeler ve gramer ihmallerinden oluşur. Hastalığın temel özelliği zorlu kelime üretimidir. Bu tip PPA'nın temel kriterleri agrammatizm ve zahmetli konuşmadır ve tanı için en az birinin mevcut olması gerekir (tablo 4). Zamanla, konuşma zahmetli, yavaş, karışık, dalgalı ve tereddütlü hale gelir. Hastalar karmaşık ve uzun cümleleri anlamada, telaffuz etmede ve nesneleri adlandırmada zorluk yaşarlar. Tutarsız konuşma ve ses hataları yapmaya başlar. Zamanla dil bilgisi yanlış kullanımı da kliniğe eklenir. Hafıza ve hesap yetenekleri hastalığın başlangıcında korunur. Hastalığın ilerleyen dönemlerinde hastalar sözel çıktıyı azaltır ve sonunda kelime çıkışı olmaz. Anlama, daha uzun karmaşık cümleler dışında, genellikle bozulmadan kalır. Korunmuş tek kelime anlama ve nesne bilgisi diğer varyantlardan ayrıcı tanıda önemlidir. Bu tipteki semptomlar sol alt frontal girustaki Broca alanı ve ön insula gibi nöroanatomik yapılar ile ilişkilidir. Diğer FTLD tiplerine göre daha ileri yaşlarda ortaya çıkar.[3] Hastaların önemli bir kısmında parkinsonizm ve KBS-PSP spektrumunun özellikleri gelişir ve yutma sıklıkla etkilenir. MND bu varyanta daha az sıklıkta eşlik eder. Görüntüleme bulguları heterojendir olmakla birlikte daha çok sol hemisferin anterior perisilvian ve inferior operkular ve insular kısımlarını içeren atrofi görülür.

Tablo 4. Akıcı olmayan/ agramatik varyant primer progresif afazi

I. Klinik tanı Aşağıdaki temel özelliklerden en az biri mevcut olmalıdır: A. Dil üretiminde agrammatizm B. Zahmetli ve duraksamalı konuşma (konuşma apraksisi) Aşağıdaki diğer özelliklerden en az 2'si mevcut olmalıdır: A. Karmaşık cümlelerin anlaşılmasında bozulma B. Korunmuş tek kelimelik anlama C. Korunmuş nesne bilgisi
II. Görüntüleme destekli akıcı olmayan/agrammatik varyant PPA'nın Aşağıdaki kriterlerin her ikisi de mevcut olmalıdır: A. Akıcı olmayan/agrammatik varyant PPA'nın klinik teşhisi B. Görüntüleme, aşağıdaki sonuçlardan bir veya daha fazlasını göstermelidir: 1. MRG'de predominat sol posterior frontoinsular atrofi veya 2. SPECT veya PET'te predominant sol posterior frontoinsular hipoperfüzyon veya hipometabolizma
III. Kesin patolojiye sahip akıcı olmayan/agrammatik varyant PPA Klinik tanı (aşağıdaki A kriteri) ve B veya C kriterlerinden biri mevcut olmalıdır: A. Akıcı olmayan/agrammatik varyant PPA'nın klinik teşhisi B. Spesifik bir nörodejeneratif patolojinin histopatolojik kanıtı C. Bilinen bir patojenik mutasyonun varlığı

iii. Logopenik varyant

Bu tipte sözdizimsel olarak basit cümlelerle akıcı, ancak sık sık kelime bulma aramaları nedeni ile duraksamalar ile spontan konuşma azalır. Logopenik varyantta da akıcı olmayan varyantta olduğu gibi cümlede anlam bozulur fakat akıcı olmayan varyantta cümlenin anlamındaki bozulma, gramer yapısının etkilenmesinden kaynaklıdır. Yani logopenik varyantta kelime bulma duraklamaları nedeni ile konuşma akıcılığını kaybeder. PPA'nın logopenik varyantı, ağırlıklı olarak AD patolojisi ile ilişkilendirilmiştir. Hastalıkta svPPA'ya göre daha az ölçüde olmak üzere adlandırma bozulmuştur ve tek kelime anlama sağlamdır. İşitsel sözel kısa süreli hafıza ile ilgili sorunlara ikincil olarak cümle ve cümle tekrarında belirgin bozulma saptanır. Cümlelerin anlaşılması, zayıf kısa süreli hafızası nedeniyle de zayıftır. Tablo 5'te tanı kriterleri sunulmuştur.

FTLD alt tipleri tablo 6'da ve PPA çeşitleri özet şeklinde tablo 7 ve 8'de sunulmaktadır.

Tablo 5. Logopenik PPA tanı kriterleri

I.Klinik tanı Aşağıdaki temel özelliklerden en az biri mevcut olmalıdır: A. spontan konuşma ve isimlendirmede tek kelime çağırmada bozulma olması B. cümlelerde ve ifadelerde bozulmuş tekrarlama Aşağıdaki diğer özelliklerden en az 3'si mevcut olmalıdır: A. spontan konuşma ve isimlendirmede fonolojik hatalar B. korunmuş tek kelime anlama C. korunmuş motor konuşma D. korunmuş nesne bilgisi
II. Görüntüleme destekli Aşağıdaki kriterlerin her ikisi de mevcut olmalıdır: A. logopenik PPA'nın klinik teşhisi B. Görüntüleme, aşağıdaki sonuçlardan bir veya daha fazlasını göstermelidir: 1. MRG'de sol posterior perisilviyan ya da parietal atrofi 2. SPECT veya PET'te sol posterior perisilviyan ya da parietal hipoperfüzyon veya hipometabolizma
III. Kesin patolojiye sahip Klinik tanı (aşağıdaki A kriteri) ve B veya C kriterlerinden biri mevcut olmalıdır: A. logopenik PPA'nın klinik teşhisi B. Spesifik bir nörodejeneratif patolojinin histopatolojik kanıtı C. Bilinen bir patojenik mutasyonun varlığı

Tablo 6. FTLD sendromları özellikleri[a]

FTLD sendromları	bvFTLD	svPPA	Akıcı olmayan/ agramatik PPA
Klinik	Disinhibisyon, apati, empati kaybı, kompülsiyonlar, yeme değişiklikleri	Kelime anlamını yitiren akıcı konuşma Sağ taraflı vakalar: belirgin davranışsal özellikler	Akıcı olmayan konuşma, agrammatizm, konuşma apraksisi, anomi
Görüntüleme	Orbito-medial frontal ve anterior temporal loblarda atrofi	anterio temporal lob atrofisi, asimetrik	Sol silvian fissür, asimetrik
Genetik	c9orf72, MAPT, GRN	Genetik ilişkisi az	MAPT, GRN

[a]Devenney EM, Ahmed RM, Hodges JR. Frontotemporal dementia. Handb Clin Neurol. 2019;167:279-299 kaynağından uyarlanmıştır.[6]

Tablo 7. Primer progresif afazi çeşitleri

Başka herhangi nedenle açıklanamayan progresif dil işlev bozukluğu varlığında;	
Gramer hataları olması Zorlu eforlu konuşma	akıcı olmayan/agramatik PPA
Cümle tekrarlamasında bozulma Anlamada bozulma	logopenik PPA
Anomi	semantik PPA

Tanı

Tanıda ayrıntılı kognitif değerlendirme ve hastalığın seyri sırasında sıklıkla gelişen ekstrapiramidal veya motor nöron defisitlerini belirlemek için ayrıntılı bir nörolojik muayene gereklidir. Hastalığın tanısında görüntüleme önemli yer tutar. Ayrıca genetik faktörler nedeni ile özellikle dvFTLD'de anamnezde aile öyküsünün araştırılması da gerekir. Klinik uygulamada FTLD'yi kesin teşhis etmek için kullanılacak serum ve beyin-omurilik sıvısı (BOS) biyoişaretleyicisi henüz bulunmamakla birlikte bu konuda çalışmalar devam etmektedir. BOS ve serum protein biyobelirteçleri şu aşamada daha çok FTLD değerlendirilmesinde Alzheimer hastalığını dışlamak için kullanılmaktadır. Yüksek BOS tau proteinleri ve düşük beta-amiloid 42 protein konsantrasyonları Alzheimer demansını doğrulayabilir ve frontotemporal demanstan ayırmamızda yardımcı olabilir. BOS nöroflament hafif zincirin FTLD'de AD'ye göre daha yüksek olduğu ve hastalık şiddeti ile korele olduğu gösterilmiştir.[5] BOS'taki TDP-43 seviyeleri spesifik olmamakla birlikte serum ve BOS'ta fosforile edilmiş TDP-43, C9orf72 ve GRN mutasyonunda diğer FTLD alt tipleri ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında daha yüksek bulunmuştur.[5]

Tablo 8. Progresif afazi alt tipi özellikleri[a]

PPA çeşitleri	Konuşma üretimde bozulma			Anlamada Bozulma		Tekrarlamada Bozulma	
	Fikir	İçerik	Yapı	Algı	Anlama	Kelime	Cümle
Agramatik	+/-	+/-	+	+/-	+/-*	+	+
Semantik	-	+	-	-	+	-	-
Logopenik	+/-	+**	+***	+/-	+/-*	+/-	+

*tek kelime anlama korunmuş, karışık cümle anlama bozuk
**uzun kelime bulma duraklamaları
***gramer korunmuş, konuşma sesi hataları mevcut
[a]Marshall CR, Hardy CJD, Volkmer A, Russell LL, Bond RL, Fletcher PD, et al Primary progressive aphasia: a clinical approach. J Neurol. 2018 Jun;265(6):1474-1490 kaynağından uyarlanmıştır.[9]

Görüntüleme

Yapısal ve fonksiyonel nörogörüntüleme ile FTLD tanısını destekleyebilecek atrofi ve hipometabolizma saptanması tanıya yardımcı olabilir. Bu amaçla kranial MR, pozitron emisyon tomografisi (PET) ve spect (single-photon emission tomography) görüntüleme yapılabilir. Anterior insula, anterior singulat, orbitofrontal, dorsolateral prefrontal ve anterior temporal lob gibi FTLD'de yaygın olarak görülen alanlarda fokal atrofi görüntüsünü incelemek hayati önem taşır. Nörogörüntüleme hem tanıyı destekler hem de diğer nedenler ekarte edilebilir.

Ayırıcı Tanı

FTLD diğer nörodejeneratif hastalıklar ve psikiyatrik hastalıklar ile karışabilir. Özellikle FTLD'yi taklit edebilecek tedavi edilebilir veya geri döndürülebilir süreçleri belirlemek önemlidir. Dikkatli ayrıntılı bir anamnez ve muayene ve elde edilen bulgularla ilişkişi nörogörüntüleme genellikle ayırıcı tanıda yardımcı olur. FTLD sıklıkla psikiyatrik hastalıklarla karıştırılır ve en çok da bvFTLD hastaları davranış bozuklukları nedeni ile yanlış tanı açısından en yüksek risk altındadır. bvFTLD hastaları genellikle başlangıçta majör depresif bozukluk, bipolar afektif bozukluk veya şizofreni ile yanlış tanı alır ve tanıda gecikme yaşanır. Bu yüzden 40 yaşından sonra yeni başlayan davranışsal, duygusal veya bilişsel değişiklikler gösteren hastalarda bvFTLD veya başka bir nörodejeneratif hastalığı akla gelmeli ve ekarte etmek için daha kapsamlı bir değerlendirme yapılmalıdır.

Ayırıcı tanıda özelikle psikiyatrik hastalıklar yer almakla birlikte listede Alzheimer hastalığı, vasküler demans, lewy cisimcik-

li demans, parkinsonizm, supranükleer paralizi de yer alır. Yaşlı hastalarda serebrovasküler hastalık ve Lewy cisimcikli demans bvFTLD'yi taklit edebilirken genç erişkinlerde nadir görülen metabolik ve genetik hastalıklar ayırıcı tanıyı genişletir. Altta yatan olası Alzheimer patolojisi olan hastaları belirlemek, prognoz ve asetilkolinesteraz inhibitörleri ile tedavi planlanması açısından önemlidir. Hafıza ve görsel-uzamsal bozuklukların baskın olması, daha çok Alzheimer demans, görsel halüsinasyonlar ve parkinsonizm durumunda Lewy cisimcikli demans akla gelmelidir.[10]

Prognoz

FTLD ile mortalite riski altı kat daha fazladır.1Bu oran AH hastalığında dört kattır. Hastaların ortalama yaşam ömrü 7,5 yıldır. Semantik varyantta süre 10 yıla kadar uzar iken, motor nöron hastalığı varyantı olan hastalar, tanıdan ölüme kadar geçen iki ila üç yıl ile en kısa hastalık seyrine sahiptir.

Komplikasyonlar

FTLD hastalarında uyku bozuklukları sık bildirilmiştir (%30-70). PPA hastalarında bvFTLD hastalarından daha fazla görülür. İnsomni, uyku ile ilişkili solunum bozuklukları, gündüz aşırı uykululuk ve huzursuz bacak sendromu FTLD hastalarında çok sık görülmektedir.

FTLD ve Motor Nöron Hastalığı (MNH)

FTLD hastalarının %15'e kadarı ve motor nöron hastalığı olan hastaların %30'a kadarı iki sendrom arasında örtüşmektedir.[4] MNH, primer motor korteks, beyin sapı ve medulla spinalisteki motor nöronların dejenerasyonunun sonucu olarak ortaya çıkan kaslarda progresif güçsüzlük, yutma güçlüğü, afazi ile karakterize olan ilerleyici nörodejeneratif bir hastalıktır. Eğer FTLD hastası olan birisinde kas güçsüzlüğü, yutma güçlüğü, fasikülasyonlar, hiperrefleksi, spastisite gibi şikayetler görülür ise, bu durum MNH varlığını akla getirilmeli ve bu açıdan incelemeler yapılmalıdır. Yine aynı şekilde bir MNH hastası FTLD bulguları geliştirirse hasta kognitif açıdan araştırılmalıdır.

Tedavi

FTLD yönetimi multidisipliner yaklaşım gerektirir. FTLD tedavisinde hastalığın seyrini değiştiren şu an için FDA onaylı ilaç olmadığından yönetim büyük ölçüde semptomatik önlemlere odaklanır. Semptomatik tedavi amaçlı farmakolojik ve davranışsal terapiler önerilebilir. FTLD'nin yönetimi, hastaya, aile üyelerine/bakıcılara hastalığın doğası hakkında doğru bilgilerin sağlanmasıyla başlar. Hastalara ve ailelerine genetik testler ve öneriler açısından genetik danışmanlık verilmelidir.

a. Nonfarmakoloijk tedavi

Çevresel değişiklik, bakıcı eğitimi, zihinsel ve fiziksel aktivite, konuşma ve fizik tedavi, bilişsel davranış terapisi hastalık yönetimin temel dayanaklarıdır. Hareketle ilgili sorunları olan hastalarda egzersizler ve fizik tedavi de yardımcı olabilir. Fiziksel egzersiz faydası olup bilişsel gerilemeyi de geciktirmektedir. Demanslı hastalarda düzenli egzersiz rutinleri yapıldığında ruhsal durumda ve bilişte fayda olduğunu gösterilmiştir. Özellikle dil varyantında konuşma terapileri de işe yarayabilir.

b. Farmakolojik tedavi

Asetilkolinesteraz inhibitörlerinin ve N-metil-D-aspartat inhibitörlerinin kanıtlanmış bir faydası yoktur. Çünkü yapılan çalışmalarda bu hastalarda asetilkolin eksikliğini destekleyen hiçbir kanıt yoktur. Asetilkolinesteraz inhibitörlerinin FTLD prognozonu olumsuz etkileyip semptomları kötüleştirdiğinden FTLD hastalarında verilmesi önerilmez. Memantin tolere edilmekle birlikte kognisyon ya da davranış üzerine herhangi olumlu etkisi gösterilmemiştir.

Selektif serotonin geri alım inhibitörlerinin (SSRI) davranışlar üzerine olan sınırlı olumlu etkisi olmakla birlikte kognisyon üzerine etkisi yoktur. Serotonin disfonksiyonu, bvFTLD'de görülen davranışsal ve bilişsel semptomlara önemli bir katkıda bulunur. Serotonin iletimindeki veya postsinaptik reseptör yoğunluklarındaki azalmalar, FTLD'de görülen saldırganlık, dürtüsellik, iştah artışı ve depresyon gibi çeşitli semptomlarla ilişkilidir. Özellikle bvFTLD hastalarındaki çalışmalarda, azalmış serotonin seviyeleri ve frontotemporal bölgelerde 5-HT1A ve 5-HT2A reseptörleri ve rafe çekirdeklerinde nöronal kayıp ile serotonerjik dengenin bozulması göstermiştir.[11] FTLD'de serotonerjik fonksiyon azaldığından, serotonerjik ilaçların kullanımı uygundur ve fluoksetin, sertralin, paroksetin, sitalopram, fluvoksamin ve trazodon ile disinhibisyon, apati, stereotipler, irritabilite, ajitasyon ve diyet gibi davranışsal semptomların daha iyi kontrolü ve fonksiyonel ölçümlerde iyileşme göstermiştir.[12] Essitalopram ve sitalopram daha iyi tolere edilebilirlik ve antikolinerjik yan etkilerinin az olması nedeni ile daha çok tercih edilir. Antipsikotikler psikoz, inatçı saldırganlık gibi durumları yönetmek için gerekli olabilir ancak olası yan etkiler nedeni ile dikkatli ve düşük dozda verilmelidir.[3] Ketiapin ve risperidon bu amaçla klinik takip ile verilebilir. Genelde SSRI'lar ile başarı sağlanamadığı durumlarda antipsikotikler düşünülmelidir

Ayrıca FTLD hastalarının putamen ve kaudatında düşük dopamin metabolit seviyeleri saptandığından dopaminerjik sistemdeki bozulma, FTLD nörofarmakolojisinin bir parçası gibi görülmektedir.[11] Selektif dopamin agonistleri motivasyon ve apatiyi düzeltmeye, disinhibisyona ve konuşma üretimine katkısı olabilir.

Oksitosin, sosyal davranışta ve bilişte rol oynayan bir nöropeptiddir. Oksitosin, FTLD'deki duygusal değişiklikleri hedefleyen potansiyel bir terapi olarak önerilmiştir ve yapılan çalışmalar ile özellikle yüksek doz intranazal oksitosinin empati ve apatide düzelmelere neden olduğu saptanmıştır.[13] Ancak daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Lityum bipolar tedavisinde kullanılan duygu durum düzenleyicisidir. Düşük dozlarda, glikojen sentaz kinaz-3 ve tau fosforilasyonu üzerindeki inhibitör etkileri nedeniyle AD ve FTLD gibi tauopatilerde nöroprotektif olduğu gösterilmiştir.[5] Ajitasyonu olan hastalarda lityum önerilebilir.

FTLD'de antiepileptik ilaç kullanımı ile literatürde sınırlı bilgi olsa da özellikle topiramat iştah kesici özelliği ile dvFTLD hastalarındaki kompülsif yeme davranışlarını baskılayabilir.

Farklı biyobelirteçleri hedefleyen salsalat (tau asetilasyon inhibitörü) ve gosuraneb (anti-tau monoklonal antikorlar) gibi çeşitli hastalık modifiye edici ilaçlar üzerinde çalışılmakla birlikte henüz net sonuçlara varılmamıştır.[1] FTLD'de tau ve TDP-43'ü hedefleyen umut verici klinik deneyler yapılmaktadır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemiştir.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Declaration of Interests: The authors declare that there are no competing interests.

Kaynaklar

1. Khan I, De Jesus O. *Frontotemporal Lobe Dementia.* 2021 Aug 30. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-.
2. Olszewska DA, Lonergan R, Fallon EM, Lynch T. Genetics of Frontotemporal Dementia. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2016 Dec;16(12):107. **[Crossref]**
3. Sivasathiaseelan H, Marshall CR, Agustus JL, Benhamou E, Bond RL, van Leeuwen JEP et al. Frontotemporal Dementia: *A Clinical Review. Semin Neurol.* 2019 Apr;39(2):251-263. **[Crossref]**
4. Olney NT, Spina S, Miller BL. Frontotemporal Dementia. *Neurol Clin.* 2017 May;35(2):339-374. **[Crossref]**
5. Younes K, Miller BL. Frontotemporal Dementia: Neuropathology, Genetics, Neuroimaging, and Treatments. *Psychiatr Clin North Am.* 2020 Jun;43(2):331-344. **[Crossref]**
6. Devenney EM, Ahmed RM, Hodges JR. Frontotemporal dementia. *Handb Clin Neurol.* 2019;167:279-299. **[Crossref]**
7. Seeley WW. Behavioral Variant Frontotemporal Dementia. *Continuum (Minneap Minn).* 2019 Feb;25(1):76-100. **[Crossref]**
8. Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, Mendez MF, Kramer JH, Neuhaus j, et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain.* 2011 Sep;134(Pt 9):2456-2477. **[Crossref]**
9. Marshall CR, Hardy CJD, Volkmer A, Russell LL, Bond RL, Fletcher PD, et al Primary progressive aphasia: a clinical approach. *J Neurol.* 2018 Jun;265(6):1474-1490. **[Crossref]**
10. Pippin MM, Gupta V. Pick Disease. 2021 Jul 22. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): *StatPearls Publishing;* 2021 Jan-.
11. Murley AG, Rowe JB. Neurotransmitter deficits from frontotemporal lobar degeneration. *Brain.* 2018 May 1;141(5):1263-1285. **[Crossref]**
12. Miller B, Llibre Guerra JJ. Frontotemporal dementia. *Handb Clin Neurol.* 2019;165:33-45. **[Crossref]**
13. Khoury R, Liu Y, Sheheryar Q, Grossberg GT. Pharmacotherapy for Frontotemporal Dementia. *CNS Drugs.* 2021 Apr;35(4):425-438. **[Crossref]**

BÖLÜM 6.6
LEWY CİSİMCİKLİ DEMANS VE PARKİNSON HASTALIĞI DEMANSI

Eser BULUŞ
Gökhan ERKOL

DOI: 10.5152/5866

Lewy Cisimcikli Demans ve Parkinson Hastalığı Demansı

Lewy Body Dementia and Parkinson's Disease Dementia

BÖLÜM HAKKINDA

Lewy Cisimcikli Demans (Lewy Body Dementia, LCD), Alzheimer hastalığından sonra ikinci sıklıkta görülen nörodejeneratif demans tipidir. β-sinükleopatiler grubunda yer alır. Büyük oranda sporadik olarak ortaya çıkar. Görsel halüsinasyonlar, kognitif işlevlerde dalgalı seyir ve progresif azalma, parkinsonizm bulguları ve REM uykusu davranış bozukluğu tetradı ile karakterizedir. Nöropsikiyatrik semptomlar, LCD hastalığının en yaygın başlangıç belirtisidir ve olguların %90'nında görülür. Uyanıklıkta dalgalanmalar, uykuya eğilim, uzun süreli gündüz uyuklamaları, dalmalar ve karmaşık konuşma şekli LCD'yi diğer demanslardan ayırt ettirir. Yineleyen düşmeler, senkop, geçici bilinç kayıpları, nöroleptiklere duyarlılık ve sistemik sanrılar LCD tanısını destekler. Parkinson Hastalığı Demansı ise Parkinson hastalığının gidişi sırasında ortaya çıkan; davranışsal ve bilişsel profili Parkinson hastalığı (PH) ile uyumlu olan bir demans tipidir. Hem PH demansı hem de LCD'de bilişsel işlev bozukluklarının tedavisinde asetilkolinesteraz inhibitörleri kullanılır.

Anahtar kelimeler: Lewy cisimcikleri, demans, Parkinson hastalığı, görsel halüsinasyon

ABOUT the CHAPTER

Lewy Body Dementia (LCD) is the second most common type of neurodegenerative dementia after Alzheimer's disease. It belongs to the group of β-synucleinopathies. It mostly occurs sporadically. It is characterized by a tetrad of visual hallucinations, fluctuating cognitive functions and progressive decline, parkinsonism features, and REM sleep behavior disorder. Neuropsychiatric symptoms are the most common initial manifestation of LCD disease and are seen in 90% of cases. Fluctuations in alertness, tendency to sleep, prolonged daytime napping, episodes of staring, and complex speech patterns distinguish LCD from other dementias. Recurrent falls, syncope, transient loss of consciousness, sensitivity to neuroleptics, and systemic delusions support the diagnosis of LCD. Parkinson's Disease Dementia is a type of dementia that occurs during the course of Parkinson's disease, with a behavioral and cognitive profile consistent with Parkinson's disease (PD). Acetylcholinesterase inhibitors are used in the treatment of cognitive dysfunction in both PD dementia and LCD.

Keywords: Lewy bodies, dementia, Parkinson's disease, visual hallucination

Lewy Cisimcikli Demans

Tanım ve Epidemiyoloji

Lewy cisimcikleri ilk olarak 1912 yılında Alman nörolog Friedrich Lewy tarafından tanımlanmış olup 1990'larda alfa-sinüklein protein yapısında oldukları gösterilmiştir. Lewy Cisimcikli Demans (Dementia with Lewy Body, Lewy Body Dementia, LCD), Parkinson Hastalığı ve Multisistem Atrofi ile birlikte α-sinükleopatiler grubunda yer alır. Görsel halüsinasyonlar, kognitif işlevlerde dalgalı seyir ve progresif azalma, parkinsonizm bulguları ve REM uykusu davranış bozukluğu tetradı ile karakterizedir. İdiyopatik Parkinson hastalığı seyrinde gelişen Parkinson hastalığı demansı ile ortak/benzer nörobiyolojik ve klinik karakteristik özellikler gösterir.[1] Alzheimer hastalığından sonra ikinci sıklıkta görülen nörodejeneratif demans tipidir. 65 yaş üstü genel popülasyonda yapılan epidemiyolojik çalışmalarda LCD prevalansı %21.9, demanslar arasındaki çalışmalarda prevalansı %4.2 ve genel popülasyonda yıllık insidansı %3.8 saptanmıştır.[2] Hastalık başlangıç yaşı 50-75 yaşlar arasında olup erkeklerde biraz daha sık görülmektedir.

Klinik ve Genetik Özellikler

Nöropsikiyatrik semptomlar; LCD hastalığının en yaygın başlangıç belirtisidir ve olgu-

CC BY 4.0: Telif hakkı yazarlardadır. Bu kitabın içeriği Creative Commons Atıf 4.0 Uluslararası lisans altında lisanslanmıştır.

Eser Buluş
Gökhan Erkol
Koç Üniversitesi Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye
E-posta: ebulus2004@hotmail.com
ebulus@kuh.ku.edu.tr
gerkolbdb@gmail.com

Bu bölümü alıntıla / Cite this chapter as:
Buluş E, Erkol G. Lewy cisimcikli demans ve parkinson hastalığı demansı. Siva A, Kızıltan M, Yeni SN, Karaali Savrun F, ed. *Nöroloji Ders Kitabı II: Sinir Sistemi Hastalıkları ve Tedavi* içinde. İstanbul: İÜC Üniversite Yayınevi; 2024: 348-351 . Cilt II.

ların %90'nında görülür. Görsel halüsinasyonlar genellikle hayvan, çocuk ve insan figürleri şeklindedir, ayrıntılı ve renklidir. REM uykusu davranış bozukluğu, depresyon, anksiyete ve apati sıktır. Dikkat bozukluğu LCD'da Alzheimer hastalığına göre fazla görülür. Uyanıklıkta dalgalanmalar, uykuya eğilim, uzun süreli gündüz uyuklamaları, dalmalar ve karmaşık konuşma şekli LCD'yi diğer demanslardan ayırt ettirir.

Hastalığın seyri sırasında parkinsonizm bulguları ortaya çıkar. Yürüyüş anormallikleri ve postural denge bozukluğu belirgindir. Nadir olarak bazı vakalarda istirahat tremoru görülebilir. Motor bulgular üzerine levodopa'nın etkisi azdır. Bu durum psikotik belirtileri tetikleme riski nedeniyle ilaç dozlarının düşük seviyelerde kullanılmasına bağlı olabilir. LCD hastaları nöroleptik ilaçlara karşı aşırı duyarlıdırlar. Nöroleptik ilaçlarla şiddetli parkinsonizm tablosu gelişebilir ve bu durum hayatı tehdit edebilir.

Lewy Cisimcikli Demans'taki kognitif etkilenim Alzheimer hastalığından farklılık gösterir. Görsel-mekansal işlevler, dikkat ve yürütücü işlevlerdeki bozulmalar daha ön plandayken kısa süreli bellek bozuklukları daha geri plandadır.[3]

Yineleyen düşmeler, senkop, geçici bilinç kayıpları, nöroleptiklere duyarlılık ve sistemik sanrılar LCD tanısını destekler. 2017 yılında revize klinik tanı kriterleri bildirilmiştir. [4]

Muhtemel ve Mümkün Lewy Cisimcikli Demans Revize Edilmiş Klinik Tanı Kriterler (2017):[4]

1. Esas Özellik, Demans; Normal sosyal, mesleki işlevselliği ya da günlük aktiviteleri etkileyecek boyutta ilerleyici kognitif bozulma. Erken evrelerde bellek bozukluğu baskın ve kalıcı düzeylerde olmayabilir. Ancak progresyonla birlikte aşikar hale gelir. Erken dönemlerde dikkat, yürütücü işlevler ve görsel-mekansal işlevleri ölçen testlerdeki bozulmalar baskındır.

2. Temel Klinik Özellikler

a. Dikkat ve uyanıklıkta ciddi değişikliklerle birlikte giden kognitif işlevlerde dalgalanma
b. İyi şekillenmiş ve ayrıntılı, tekrarlayıcı görsel halüsinasyonlar
c. REM uykusu davranış bozukluğu
d. Bir veya daha fazla kardinal parkinsonizm bulgusu; bradikinezi, istirahat tremoru veya rijidite

3. Destekleyici Klinik Özellikler

a. Nöroleptiklere aşırı duyarlılık
b. Postural instabilite
c. Tekrarlayan düşmeler ve senkop
d. Ciddi otonomik disfonksiyon (konstipasyon, ortostatik hipotansiyon, üriner inkontinans)
e. Hipersomni
f. Hiposmi
g. Diğer modalitelerde halüsinasyonlar
h. Sistemik hezeyanlar
i. Apati, aksiyete, depresyon

4. İndikatif Biyobelirteçler

a. SPECT veya PET görüntülemelerde azalmış bazal ganglia dopamin taşıyıcı reseptör yoğunluğu
b. MIBG miyokard sintigrafisinde azalmış aktivite
c. Polisomnografide atonisiz REM uykusunun gösterilmesi

5.Destekleyici Biyobelirteçler

a. BT veya MR görüntülemelerde medial temporal lob yapılarının görece korunması
b. SPECT veya PET görüntülemelerinde global olarak azalmış aktivite ile birlikte oksipital aktivitede azalma ± FDG-PET'de singulat ada bulgusu
c. EEG'de posterior yavaş dalga aktiviteleriyle birlikte pre-alfa / teta frekansında periyodik dalgalanma

Muhtemel LCD tanı kriterleri:

A) İki veya daha fazla temel klinik özellik ile birlikte indikatif biyobelirteç varlığı/yokluğu

B) Tek 1 temel kinik özellik ve 1 veya daha fazla indikatif biyobelirteç varlığı

Mümkün LCD tanı kriterleri:

A) İndikatif biyobelirteç yokluğunda tek 1 temel klinik özellik varlığı

B) Temel klinik özellik yokluğunda 1 veya daha fazla indikatif biyobelirteç varlığı

LCD tanı ihtimali aşağıdakilerin varlığı durumunda azalır;

A) Klinik tablonun tamamını veya bir kısmını açıklayabilecek nitelikte fiziksel hastalık ya da serebrovasküler hastalık gibi beyin hastalığının varlığı

B) Parkinsonizm bulgularının tek temel klinik özellik olması ve ciddi demans aşamasında ortaya çıkması

LCD büyük oranda sporadik olarak ortaya çıkmakla birlikte günümüze değin lösin-zengin reseptör kinaz (LRRK), sinüklein alfa, glukoserebrosidaz A, mikrotübül ilişkili tau proteini, SRCBM-2 (scavenger receptor class B member 2) ve apolipoprotein E (APOE) genleri gibi birçok gende genetik mutasyonların varlığı bildirilmiştir.[5]

Patoloji

Temel nöropatoloji aşırı eksprese edilen α-sinüklein oligomerlerinin, nöron stoplazmalarında agregatlar oluşturarak Lewy cisimleri şeklinde birikmesidir. Lewy cisimlerinin birikmesi mitokondriyal hasara neden olur. Hasar sonucu mitokondrilerde meydana gelen fragmantasyon apopitoz kaskadını tetikleyerek hücre ölümüne yol açar. Bu sürecin, kanıtlanamamakla birlikte, enterik sinir sisteminde başladığı, vagal sinir aracılığıyla beyin sapı ve yüksek kortikal bölgelere ulaştığı düşünülmektedir.[3]

Lewy cisimlerinin, Braak ve arkadaşlarının 2003 yılında Parkinson hastalığında göstermiş oldukları patolojik evreleme sisteminde olduğu gibi öncelikle 9. ve 10. kraniyal sinirlerle retiküler sistemde birikmeye başlayarak, buradan beyin sapı ve limbik sisteme yayıldığı ve sonrasında neokortekse ulaştığı düşünülmektedir. Halen α-sinükleinin öncelikli olarak vagal sinir, olfaktör sinir, beyin sapı çekirdekleri, hipotalamus ve retiküler aktive edici sistemdeki nöronlarda biriktiği aydınlatılamamıştır. Bu bölgelerdeki birimkiler hastalık tanısından önceki evrelerde ortaya çıkan anosmi,

konstipasyon ve REM uykusu davranış bozukluğu gibi non-spesifik semptomlardan sorumludur.[6]

Herhangi bir klinik bulgusu olmayan 60 yaş üstü kişilerde yapılan otopsi çalışmalarında, beyinde %10-15 oranında Lewy cisimcikleri olduğu gösterilmiştir.[7] Bu durum kişilerin hastalığın preklinik evresi veya asemptomatik evresinde oldukları şeklinde yorumlanabileceği gibi Lewy cisimlerinin birikiminin yaşla ilişkili bir durum olduğu şeklinde de yorumlanabilir.

LCD nöropatolojisinde vakaların yaklaşık %75'inde Alzheimer hastalığı patolojisine benzer şekilde α-sinüklein yanında amiloid plakları ve nörofibriller yumaklar da görülebilir. Ancak bu bulgular Alzheimer hastalığındaki kadar şiddetli değildir. α-sinüklein depositlerinin Meynert'in bazal çekirdeğinde birikmesi demansiyel semptomların, substansiya nigra gibi dominerjik nöronlarda birikmesi ise parkinsonizm bulgularının ortaya çıkmasına neden olur.

Laboratuvar ve Görüntüleme

Günümüz laboratuvar veya görüntüleme yöntemleri ile LCD'yi Alzheimer hastalığından ya da diğer demanslardan kesin olarak ayırt etmek mümkün değildir. Kan tetkikleri veya beyin omurilik sıvısı incelemelerinde LCD'ye özgü bir biyobelirteç yoktur.

Manyetik Rezonans görüntülemede (MRG) LCD'de en belirgin posterior parietal bölgelerde, AH ise temporoparietal kortikal asosiyasyon alanlarında gri madde kalınlıklarında azalma olduğu gösterilmiştir.8 Bir çalışmada, kortikal kalınlık ölçümlerinin %82.1 sensitivite ve %85.7 spesifite ile LCD ile AH ayrımının yapılmasını sağladığı bildirilmiştir.[9] Hipokampal atrofi LCD'de AH göre daha hafif düzeydedir. Diffusion Tensor MRG'de pariyeto-oksipital yolaklar önplanda etkilenmiştir. Fonksiyonel MRG çalışmalarında ise inferior pariyetal korteks ve putamen bağlantılarında artış, fronto-pariyetal operkulum, mediyal prefrontal korteks ve primer vizüel korteks bağlantılarında azalma olduğu saptanmıştır.[10]

Florodeoksiglukoz-Pozitron Emisyon Tomografisinde (FDG-PET) oksipital bölgeler, görsel asosiyasyon korteksi ve posterior pariyeto-temporal bölgelerde glikoz metabolizmasının azaldığı gözlenir. LCD'de ortaya çıkan görsel halüsinasyonlarla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Ayrıca posterior singulat metabolizması prekuneus ve kuneusa göre korunur ve bu durum ''singulat ada bulgusu'' olarak isimlendirilir. [11]

Kardiyak İodin metaiodobenzilguanidin (^{123}I-MIBG) sintigrafisinde AH ile karşılaştırıldığında LCD'de postganglionik sempatik sinirlerde tutulumda azalma gözlenir. Alzheimer hastalığından ayırıcı tanıda sensitivite ve spesifitesi gösterilmiştir. Ancak diyabet ve kalp hastalıkları gibi durumların yanlış pozitif sonuçlara neden olabileceği unutulmamalıdır. [12]

Parkinson Hastalığı Demansı

Tanısı konmuş bir Parkinson hastalığının gidişi sırasında ortaya çıkan; davranışsal ve bilişsel profili Parkinson hastalığı (PH) ile uyumlu olan bir demanstır. Ayrıca demans varlığı ile ya da olmaksızın psikotik belirti ve bulgular da hastalığın gidişi sırasında değişik ağırlıklarda gözlenir. Hastalarda evde biri varmış gibi hissetme, yanından biri geçmiş gibi hissetme gibi minör halüsinasyonlardan, forme canlı halüsinasyonlara ve hezeyanlara kadar uzanan bir spektrumda psikotik belirtiler görülebilir. [13, 14, 15]

Epidemiyoloji

Hastalığın herhangi bir döneminde Parkinson hastalarının % 25-30 kadarında demans gelişebilir. Hastalığın ve kişinin yaşı arttıkça demans gelişme oranı da artar. 20 yılı aşmış Parkinson hastalığı olanlarda bu oran % 80'lere varır ve hastaların ölüme yakın dönemlerinde hemen tamamında demans belirtileri vardır. [16]

Klinik Tanı

Parkinson hastalığı demansı ile Lewy cisimcikli demansın bilişsel profili oldukça benzer olduğu için ayrımlarında önceleri sadece motor belirtiler ile bilişsel alanlar arasındaki zamansal ilişki gözetilirken sonrasında her iki demans türü için ayrı ayrı tanı ölçüt setlerinin yayınlanması ile tanı daha rahat konulabilir hale gelmiştir.[4, 13]

2007 yılında yayınlana Parkinson hastalığı demansı ölçütlerine göre bir kişinin tanı alabilmesi için öncelikle Queen Square Beyin Bankası Ölçütlerine göre Parkinson hastalığı tanısı almış olması gereklidir. PH tanısı almış olan bir hastada en az iki bilişsel alanın tutulumu ile birlikte olan bir demans tablosu gelişmiş olması (motor belirtilerden bağımsız olarak sadece bilişsel nedenli günlük yaşam aktivitesi bozukluğuna yol açan, sıklıkla sinsi başlayıp yavaş ilerleyen tablo) da ikinci gerekli ölçüttür.

Olası PH demansı tanış için; dikkat, yürütücü işlevler, görsel uzamsal yetiler ve bellek (sıklıkla ipucu verilmesi ile düzelen şekilde) alanlarının en az 2 tanesinin tutulmuş olması gereklidir. Ek olarak destekleyici davranışsal belirtilerden en az bir tanesinin varlığı da gereklidir. Bunlar sırası ile apati, depresyon, anksiyete, sıklıkla kompleks forme görsel halüsinasyonlar, sıklıkla paranoid hezeyanlar ve aşırı gündüz uyuklamadır. Klinik tabloyu daha iyi açıklayabilecek bir hastalığın klinik ve biyoişaretleyici kanıtlarının olmaması gereklidir (örneğin manyetik rezonansta çok belirgin vasküler değişikliklerin varlığı, deliryum varlığı, PET'de Alzheimer hastalığını düşündürecek amiloid birikimi varlığı gibi).

Bilişsel özellikler arasında en sık dalgalanmalarla beraber ya da tek başına dikkat etkilenmesi görülür. Yürütücü işlevlerde bozukluk, zihinsel işlevlerde yavaşlama (bradifreni), görsel uzamsal yeti bozuklukları da eşlik eden kayıplardandır. Bellek Alzheimer hastalığındaki kadar ön planda tutulmamıştır ve kayıttan çok geri çağırma etkilenmiştir. Dil sıklıkla korunmuş olup; bazen kelime bulma güçlükler ya da karmaşık cümlelerin anlaşılmasında sorunlar olabilir.[13, 14, 15]

Tedavi

PH demansı ve LCD'de bilişsel işlev bozukluklarının tedavisinde asetilkolinesteraz inhibitörleri kullanılır. Rivastigmin ile yapılan plasebo-kontrollü, çift-kör çalışmada günde 12 mg rivastigminin bilişsel ve davranışsal belirtiler üzerine etkilli olduğu gösterilmiştir.17 Diğer asetilkolinesteraz inhibitörlerinden galantamin ve donepezil ile yapılan daha az sayıda hastayı kapsayan çalışmalarda da bilişsel işlevler üzerine yararlı olduklarına dair bilgiler mevcuttur ancak FDA onayları yoktur.

Memantin kullanımının etkinliğine ait daha az kanıt olmakla beraber; gerek tek başına gerekse kombine olarak iyi tolere edilir.[18, 19]

Psikiyatrik semptomların tedavisinde aşırı duyarlılık nedeniyle

tipik nöroleptiklerin kullanımından kaçınılmalıdır. Sorun yaratmayan halüsinasyonlar ve hezeyanların tedavi edilmesi gerekli değildir. Bazı hastalarda sadece kolin esteraz inhibitörlerinin başlanması bile psikiyatrik belirtiler üzerine olumlu etki yapabilir. Tipik nöroleptiklerin kullanılması durumunda rijidite, konfüzyon, postural düşmeler gibi şiddetli yan etkiler görülebilir. Risperidon ve olanzapin gibi antipsikotiklerle nöroleptik malign sendrom gelişebileceği bildirilmiştir. Gerekli durumlarda düşük doz ketiapin ve klozapin kullanılabilir. 2016 yılında pimavanserin PH demansına bağlı psikozda FDA onayı almıştır.20 Depresyon tedavisinde belirgin antikolinerjik yan etkileri nedeniyle trisiklik antidepresanlar kullanılmamalı, selektif seratonin geri alım inhibitörleri veya selektif noradrenalin geri alım inhibitörleri tercih edilmelidir. [19]

REM uykusu davranış bozukluğu tedavisinde melatonin ve klonazepam denenebilir. [21]

Parkinsonizm bulgularına yönelik olarak düşük doz levodopa tedavisi uygulanabilir. Parkinson hastalarında altın standart olan bu tedavi LCD hastalarında daha az etkilidir. Ayrıca levodopa tedavisinin ve dopaminerjik agonistlerin LCD hastalarında psikotik belirtilere yol açabileceği ve gün içi uykululuğu artırabileceği gibi deliryuma da yol açabileceği akılda tutulmalıdır

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemiştir.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Declaration of Interests: The authors declare that there are no competing interests.

Kaynaklar

1. Kane P. M. J, Surendranathan A, Bentley A, Barker H. A. S, Taylor J-P, Thomas J. A et al. Clinical prevalence of Lewy body dementia. *Alzheimer's Research & Therapy.* 2018;10(1):19. **[Crossref]**
2. Vann Jones S.A, O'Brien J.T. The prevalence and incidence of dementia with Lewy bodies: a systematic review of population and clinical studies. *Psychological Medicine.* 2013;1-11.
3. Sandford M. A. Lewy Body Dementia. *Clin. Geriatr Med.* 2018.
4. McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW, Halliday G, Taylor JP, Weintraub D et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology.* 2017;89(1):88-100. **[Crossref]**
5. Bras J, Guerreiro R, Darwent L, Parkkinen L, Ansorge O, Escott-Price V et al. Genetic analysis implicates APOE, SNCA and suggests lysosomal dysfunction in the etiology of dementia with Lewy bodies. *Human Molecular Genetics.* 2014;23:6139-46. **[Crossref]**
6. Braaka H, Del Tredicia K, Rüba U, de Vosb A.I. R, Jansen Steurb N.H. E, Braaka E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of Aging.* 2003;24:197-211. **[Crossref]**
7. Dickson W. D, Fujishiro H, DelleDonne A, Menke J, Ahmed Z, Klos J. K et al. Evidence that incidental Lewy body disease is pre-symptomatic Parkinson's disease. *Acta Neuropathol.* 2008;115:437-44. **[Crossref]**
8. Watson R, Colloby SJ, Blamire AM, O'Brien JT. Assessment of regional gray matter loss in dementia with Lewy bodies: a surface-based MRI analysis. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2015;23(1):38- 46.**[Crossref**
9. Lebedev AV, Westman E, Beyer MK, Kramberger MG, Aguilar C, Pirtosek Z et al. Multivariate classification of patients with Alzheimer's and dementia with Lewy bodies using high-dimensional cortical thickness measurements: an MRI surface-based morphometric study. *J Neurol.* 2013;260(4):1104-15. **[Crossref]**
10. Galvin JE, Price JL, Yan Z, Morris JC, Sheline YI. Resting bold fMRI differentiates dementia with Lewy bodies vs Alzheimer disease. *Neurology.* 2011;76(21):1797-803. **[Crossref]**
11. Graff-Radford J, Murray ME, Lowe VJ, Boeve BF, Ferman TJ, Przybelski SA et al. Dementia with Lewy bodies: basis of cingulate island sign. *Neurology.* 2014;83(9):801-9 **[Crossref]**
12. Yousaf T, Dervenoulas G, Valkimadi P-E, Politis M. Neuroimaging in Lewy body dementia. *Journal of Neurology.* 2019;266:1-26. **[Crossref]**
13. Emre M, Aarsland D, Brown R, Burn DJ, Duyckaerts C, Mizuno Y, et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007;22(12): 1689-1707. **[Crossref]**
14. Hughes AF, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55(3): 181-184. **[Crossref]**
15. Ravina B, Marder K, Fernandez HH, Friedman JH, McDonald W, Murphy D, et al. Diagnostic criteria for psychosis in Parkinson's disease: report of an NINDS, NIMH work group. *Mov Disord* 2007;22(8):1061-1068. **[Crossref]**
16. Hely MA, Reid WG, Adena MA, Halliday GM, Morris JG. The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Mov Disord* 2008;23(6):837-844. **[Crossref]**
17. McKeith I, Del Ser T, Spano P, Emre M, Wesnes K, Anand R, et al. Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: a randomised,double-blind,placebo-controlled international study. *Lancet.* 2000;356:2031-36. **[Crossref]**
18. Wang HF, Yu JT, Tang SW, Jiang T, Tan CC, Meng XF, et al. Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors and memantine in cognitive impairment in Parkinson's disease, Parkinson's disease dementia, and dementia with Lewy bodies: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015;86(2):135-143. **[Crossref]**
19. Stinton C, McKeith I, Taylor JP, Lafortune L, Mioshi E, Mak E, et al. Pharmacological management of Lewy body dementia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2015; 172(8):731-742. **[Crossref]**
20. Cummings J, Isaacson S, Mills R, Williams H, Chi-Burris K, Corbett, et al. Pimavanserin for patients with Parkinson's disease psychosis: a randomised, placebo-controlled phase 3 trial. [Erratum appears in Lancet 2014 Jul 5;384(9937): 28]. *Lancet* 2014;383(9916):533-540. **[Crossref]**
21. Howell MJ, Schenck CH. Rapid eye movement sleep behavior disorder and neurodegenerative disease. *JAMA Neurol* 2015;72(6):707-712. **[Crossref]**


IUC
UNIVERSITY
PRESS