

Cilt 4

Kumandaş & Canpolat

# Temel Pediatrik Nöroloji

## Tanı ve Tedavi



© Copyright 2022

*Bu kitabın, basım, yayın ve satış hakları Akademisyen Kitabevi A.Ş.'ne aittir. Anılan kuruluşun izni alınmadan kitabın tümü ya da bölümleri mekanik, elektronik, fotokopi, manyetik kağıt ve/veya başka yöntemlerle çoğaltılamaz, basılamaz, dağıtılamaz. Tablo, şekil ve grafikler izin alınmadan, ticari amaçlı kullanılamaz. Bu kitap T.C. Kültür Bakanlığı bandrolü ile satılmaktadır.*

<b>ISBN</b>	<b>Sayfa ve Kapak Tasarımı</b>
978-625-8299-16-8 (Tk)	Bekir YÖNEÇ
978-625-8299-20-5 (4.c)	Remziye YILDIRIM
<b>Kitap Adı</b>	<b>Yayıncı Sertifika No</b>
Kumandaş & Canpolat	47518
Temel Pediatrik Nöroloji: Tanı ve Tedavi	<b>Baskı ve Cilt</b>
<b>Editörler</b>	Vadi Matbaacılık
Sefer KUMANDAŞ	<b>Bisac Code</b>
ORCID iD: 0000-0003-0117-1218	MED069000
Mehmet CANPOLAT	<b>DOI</b>
ORCID iD: 0000-0002-2197-8433	10.37609/akya.2033
<b>Yayın Koordinatörü</b>	Yasin DİLMEN

## UYARI

*Bu üründe yer alan bilgiler sadece lisanslı tıbbi çalışanlar için kaynak olarak sunulmuştur. Herhangi bir konuda profesyonel tıbbi danışmanlık veya tıbbi tanı amacıyla kullanılmamalıdır. Akademisyen Kitabevi ve alıcı arasında herhangi bir şekilde doktor-hasta, terapist-hasta ve/veya başka bir sağlık sunum hizmeti ilişkisi oluşturmaz. Bu ürün profesyonel tıbbi kararların eşleniği veya yedeği değildir. Akademisyen Kitabevi ve bağlı şirketleri, yazarları, katılımcıları, partnerleri ve sponsorları ürün bilgilerine dayalı olarak yapılan bütün uygulamalardan doğan, insanlarda ve cihazlarda yaralanma ve/veya hasarlardan sorumlu değildir.*

*İlaçların veya başka kimyasalların reçete edildiği durumlarda, tavsiye edilen dozunu, ilacın uygulanacak süresi, yöntemi ve kontraendikasyonlarını belirlemek için, okuyucuya üretici tarafından her ilaca dair sunulan güncel ürün bilgisini kontrol etmesi tavsiye edilmektedir. Dozun ve hasta için en uygun tedavinin belirlenmesi, tedavi eden hekimin hastaya dair bilgi ve tecrübelerine dayanarak oluşturması, hekimin kendi sorumluluğundadır.*

*Akademisyen Kitabevi, üçüncü bir taraf tarafından yapılan ürüne dair değişiklikler, tekrar paketlemeler ve özelleştirmelerden sorumlu değildir.*

## GENEL DAĞITIM

### Akademisyen Kitabevi A.Ş.

Halk Sokak 5 / A Yenışehir / Ankara

Tel: 03123163

siparis@akademisyen.com

www.akademisyen.com

# ÖNSÖZ

Çocuk Nörolojisi uzmanlığı ayrıcalıklı bir konumdur. Altı yılı aşabilen bir tıp eğitiminden sonra, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Çocuk Nörolojisi eğitimlerine ek olarak kadınlarda altı, erkeklerde askerlik ile beraber sekiz yılı bulabilen zorunlu hizmeti yapmaları şartı getirilmiştir.

Tıp fakültesinde ve eğitim sırasında edinilen bilgilerin yüzde ellisinin her beş yılda yarısının değiştiği (bu sürenin zamanla kısaldığı) varsayılmaktadır.

Tıptaki süratli ilerleme nedeni ile mezuniyet sonrası eğitime ağırlık verilmesi zorunluğu vardır.

Her hasta karşısında ayrı bir sınav geçiren uzmanlar çok defa yaşantımızın bir uzantısı olan bilgisayar, eğitim toplantılarında elektronik aletlere (çok defa cep telefonuna) çekilen görüntülerden edinilen bilgiler ve algoritmalarla tanışmaya ulaşmaktadır.

Tıbbi perodik yayınların ve kitapların eğitime katkıları tartışmasız ön planda olması her zaman vurgulanır. Uygulamadaki yeri ise birkaç nedenle tartışmalıdır. Zaman bulamamak ve tıbbi perodik yayınlara ve kitaplara ulaşmadaki maddi olanakları geliştirmek ve alışkanlık haline getirmedeğimiz sürece çözümlenemez. Tıbbi yayınların büyük çoğunluğunun ikinci bir lisanı yeteri kadar öğrenmeye zaman ayırmamış olmakta diğer bir engel kabul edilebilir.

Çocuk Nörolojisi uzmanlarının karşılaştıkları zorluk nörolojik hastalıkların anatomi, fizyoloji, farmakoloji gibi temel bilimlerin yanında genetik, enfeksiyon, immünoloji, patoloji, biyokimya vb. alanlara dayanan, laboratuvar metodları ile çözümlenmesi gereken birçok konu vardır.

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nörolojisi Bölümünden Prof. Dr. Sefer Kumandaş'ın önderliğinde 500'den fazla yazarın katkısıyla 361 bölüm 4576 sayfa tutan bir Çocuk Nörolojisi kitabının sadece İÇİNDEKİLER listesini gördükten sonra izlenimlerimizi sizlerle paylaşmak istedik.

Çocuk Nörolojisi kapsamı içine giren konuların bu kadar fazla olması eğitiminin zorluğunu işaret ettiği gibi kitaptaki konuların okunabilir, öğrenilebilir, faydalanılabilir ve geçerliliğinin de bir göstergesi olacaktır.

Tıbbi konularda Türkçe yayınların dünya literatürü ile kıyaslanabilir bir düzeye gelmesi hepimizin hedefi olmalıdır.

Çocuk Nörolojisine katkıları için teşekkürlerimizle.

**Prof. Dr. Kalbiye YALAZ**  
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Çocuk Nörolojisi Kurucu Üyesi

**Prof. Dr. Selçuk APAK**  
İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Çocuk Nörolojisi Kurucu Üyesi



# SUNUŞ

Çocuk nörologları intrauterin dönemden başlayarak adölesan dönemin sonuna kadar çocukların mental-motor gelişimlerini takip etmek ve nörolojik sorunlarıyla ilgilenmek zorundadır. Bilindiği üzere bu kadar uzun sürede çocukların mental ve motor gelişimlerini etkileyecek intrauterin-ekstrauterin asfiksiler, intrakraniyal kanamalar, enfeksiyonlar, kas hastalıkları, kazalar, gelişimsel bozukluklar, zehirlenmeler, sistemik hastalıklar, metabolik ve genetik hastalık gibi bir çok neden söz konusu olabilmektedir.

Son yıllarda diğer bilim dallarında olduğu gibi Pediatrik nöroloji alanındaki bilgilerde hızlı bir değişme ve yenilenme gözlenmekte; yeni enzim ve gen replasmanı tedavileri tedavi protokollerine eklenmektedir.

Çocuk nöroloji ile ilgili tüm konulardaki gelişmeleri eşit ağırlıkta yer veremediğimiz bu kitapta son gelişmelerin ışığında çocuk nörolojisinin hemen hemen tüm konularını alanlarında uzmanlaşmış, ülkemizin değerli öğretim üyeleriyle yeniden değerlendirme fırsatı bulduk.

Bu kitap Türkiye’de bugüne kadar Çocuk Nörolojisi konusunda yayınlanmış en kapsamlı eser olmuştur. Kitabın Çocuk Nörologları, Pediatri uzmanları, Acil uzmanları ve ilgili diğer bölümlerin hekimlerinde başucu referans kitabı olacağını düşünmekteyiz.

Ayrıca bu eserin Cumhuriyetin 100. yılında yayınlanmasını sağlayarak, “Hayatta en hakiki mürşit ilimdir” diyen ve kendini Türk hekimlerine emanet eden Gazi Mustafa Kemal Atatürk’ün izinde olduğumuzu ve onun gösterdiği bilimsel hedeflere ulaşmak için büyük gayretler sarf ettiğimizi göstermek, yetişmemizde maddi ve manevi imkanları sağlayan milletimize olan vefa borcumuzu bir nebze de olsa ödemek istedik. Bizi yetiştiren hocalarımızı saygı ve minnetle anıyoruz. Eserin hazırlanmasında emeği geçen saygıdeğer bilim insanlarımızı, yayına hazırlayan ve emeği geçen herkese şükranlarımızı sunuyoruz.

*Saygılarımızla...*

## **EDİTÖRLER**

**Prof. Dr. Sefer KUMANDAŞ**  
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD.,  
Çocuk Nörolojisi BD.,  
Emekli Öğretim Üyesi

**Prof. Dr. Mehmet CANPOLAT**  
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD.,  
Çocuk Nörolojisi BD., Öğretim Üyesi

## Editörden,

Saygıdeğer meslektaşlarım;

Türkiye’de çocuk nörolojisi bilim dalları ilk kez 1963 yılında Hacettepe Tıp Fakültesinde kurulmuş olup daha sonra 1966 yılında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi ve 1972 yılında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesinde kurulmuştur. Bu üniversitelerden yandal ihtisası alan değerli çocuk nörolojisi hocalarımız Türkiye’nin çeşitli tıp fakültelerinde ve Sağlık Bakanlığının eğitim kurumlarında çocuk nörolojisi bilim dallarını kurmuş ve yeni çocuk nörologları yetiştirmişlerdir.

Bugün itibarıyla çocuk nörologlarının sayısı yaklaşık 400 kişiye ulaşmış olup büyük bir çocuk nörolojisi ailesi olarak Türkiye’ye hizmet vermekteyiz.

Bu bağlamda ben de 1993-1996 yılında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesinde yandal ihtisasımı tamamlayıp 1997 yılında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesinde Çocuk Nörolojisi Bilim Dalını kurdum ve onlarca çocuk nöroloğu yetiştirdim. Bilim dalı olarak 24 yıl süreyle yüz binlerce çocuk nörolojisi hastasına hizmet verdik. On bir yıl Türkiye’nin değişik tıp fakülteleri ve devlet hastanelerinde pratisyen doktor ve Çocuk Sağlığı Hastalıkları uzmanı olarak çalıştım ve son 30 yılımı akademik kadroda hizmet verdiğim Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesinden 2 yıl önce emekli oldum. Halen serbest hekim olarak çocuk nörolojisi hastalarına hizmet vermekteyim.

Bizlerin yetişmesinde emeği geçen ve ikinci baharını yaşayan saygı değer hocalarımıza “Bana bir harf öğretenin kölesi olurum mantığı ile” saygı, minnet ve şükranlarımı sunuyor, ebediyete intikal edenlere Allah’tan rahmet diliyorum.

Bu eserin hazırlanmasında emeklerini esirgemeyen değerli bilim insanları arkadaşlarıma, yayınevi çalışanlarına ve emeği geçen herkese teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Bu eserin çocuk doktorları, acil hekimleri, yoğun bakım doktorları, erişkin nörologları ve çocuk nörologlarına faydalı olacağını ümit ediyorum.

*Saygılarımla*

**Prof. Dr. Sefer KUMANDAŞ**

*Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi*

*Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD.,*

*Çocuk Nörolojisi BD., Emekli Öğretim Üyesi*

## Editörden,

“Kumandaş & Canpolat Temel Pediatrik Nöroloji: Tanı ve Tedavi” kitabının 1. baskısında yer alarak katkı sağlayan değerli hekimlerimize, bilim insanlarımıza, Akademisyen yayınevinin çok değerli yönetici ve çalışanlarına teşekkürlerimi sunuyorum. Bu kitabın Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı araştırma görevlilerinin, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları uzmanlarının, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı yan dal araştırma görevlilerinin ve Çocuk Nörolojisi uzmanlarının hem eğitim süreçlerine katkı sağlayacağını hem de günlük hasta pratiğinde bir başucu kitabı olacağını umut ediyorum. Bu eser, bizleri yetiştiren Türk Milletine ve Ailelerimize karşı olan vefa borcu ve şükranlarımızı bir nebze de olsa sunma imkânı vermiştir. Türkiye Cumhuriyeti’nin kuruluşunun 100. yılı olan 2023’e emin ve kararlı adımlarla ilerlerken, kitabımızın 1. baskısının “Beni Türk Hekimlerine Emanet Ediniz” diyen Cumhuriyetin kurucu lideri Gazi Mustafa Kemal ATATÜRK’ün bizlere emanetleri olan ülkemiz çocuklarını “Her bir Türk evladının, birer Türk Bayrağı olduğu” ülküsü, hekimlik mesleğinin evrensel ilkeleri ve modern tıbbın bilimsel gereklilikleri doğrultusunda tedavi edecek kıymetli hekimlerimize hayırlı olmasını temenni ediyor, Cumhuriyetimizin 99. yılını kutluyor ve bu eseri Türkiye Cumhuriyeti’nin 100. yılına ithaf ediyorum.

*Saygılarımla*

**Prof. Dr. Mehmet CANPOLAT**  
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD.,  
Çocuk Nörolojisi BD., Öğretim Üyesi

*29 Ekim 2022*



# İÇİNDEKİLER

## KISIM 26 NÖROİMMÜNOLOJİ

BÖLÜM 255	Nöroimmünolojik Hastalıkların Ortaya Çıkış Mekanizmaları.....	3325
	<i>İsmail SOLMAZ</i> <i>Bahadır KONUŞKAN</i>	
BÖLÜM 256	Çocuklarda Santral Sinir Sistemi Demiyelinizan Hastalıklarında Tanımlamalar ve İzole Klinik Sendrom .....	3331
	<i>İsmail SOLMAZ</i> <i>Bahadır KONUŞKAN</i>	
BÖLÜM 257	Akut Dissemine Ensefalomyelit (ADEM).....	3341
	<i>Elif Nurdan ÖZMANSUR</i> <i>Mehmet CANPOLAT</i> <i>Sefer KUMANDAŞ</i>	
BÖLÜM 258	Transvers Miyelit .....	3353
	<i>Özge DEDEOĞLU</i>	
BÖLÜM 259	Optik Nörit.....	3359
	<i>Hamit ÖZYÜREK</i>	
BÖLÜM 260	Multipl Skleroz .....	3369
	<i>Muhittin BODUR</i> <i>Bahadır KONUŞKAN</i>	
BÖLÜM 261	Ergenlikten Erişkinliğe Geçişte Multipl Skleroz .....	3387
	<i>Mehmet Fatih YETKİN</i> <i>Merve AKCAKOYUNLU</i>	
BÖLÜM 262	Nöromiyelitis Optika Spektrum Bozuklukları .....	3395
	<i>İbrahim ÖNCEL</i>	
BÖLÜM 263	MOG Antikor İlişkili Hastalıklar .....	3405
	<i>Bahattin SAYINBATUR</i> <i>Bahadır KONUŞKAN</i>	
BÖLÜM 264	Guillain Barre Sendromu .....	3413
	<i>Çelebi YILDIRIM</i> <i>Elif Nurdan ÖZMANSUR</i> <i>Mehmet CANPOLAT</i>	

<b>BÖLÜM 265</b>	<b>Kronik İnflamatuar Demiyelinizan Polinöropati .....</b>	<b>3433</b>
	<i>Rojan İPEK</i> <i>Mustafa KÖMÜR</i>	
<b>BÖLÜM 266</b>	<b>Otoimmün Ensefalitler.....</b>	<b>3441</b>
	<i>Merve YAVUZ</i> <i>Serdar PEKUZ</i> <i>Ünsal YILMAZ</i>	
<b>BÖLÜM 267</b>	<b>Rasmussen Ensefaliti.....</b>	<b>3459</b>
	<i>Sevgi YİMENİCİOĞLU</i>	
<b>BÖLÜM 268</b>	<b>Opsoklonus Miyoklonus Sendromu ve Diğer Paraneoplastik Hastalıklar .....</b>	<b>3465</b>
	<i>Didem ARDIÇLI</i> <i>Filiz MIHÇI</i>	
<b>BÖLÜM 269</b>	<b>Postenfeksiyöz Serebellar Ataksi ve Serebellit .....</b>	<b>3475</b>
	<i>Elif Nurdan ÖZMANSUR</i> <i>Mehmet CANPOLAT</i>	
<b>BÖLÜM 270</b>	<b>Otoimmün Bazal Gangliyon Hastalıkları .....</b>	<b>3481</b>
	<i>Emine GÖÇER ÇELİK</i> <i>Esra SERDAROĞLU</i>	
<b>BÖLÜM 271</b>	<b>Hemofagositik Lenfohistiyositoz ve Makrofaj Aktivasyon Sendromları.....</b>	<b>3493</b>
	<i>Ebru YILMAZ</i> <i>Alper ÖZCAN</i> <i>Musa KARAKÜKÇÜ</i>	
<b>BÖLÜM 272</b>	<b>Otoimmün Myastenia Gravis.....</b>	<b>3501</b>
	<i>Nesibe Gevher EROĞLU ERTUĞRUL</i> <i>Bahadır KONUŞKAN</i>	
<b>BÖLÜM 273</b>	<b>Santral Sinir Sistemi Vaskülitleri .....</b>	<b>3517</b>
	<i>Hatice BEKTAŞ</i> <i>İbrahim ÖNCEL</i>	
<b>BÖLÜM 274</b>	<b>Çocuklarda İmmünomodülatör Tedavi ve IVIG Uygulamaları.....</b>	<b>3527</b>
	<i>Edibe PEMBEGÜL YILDIZ</i> <i>Mine ÇALIŞKAN</i>	
<b>BÖLÜM 275</b>	<b>Çocuklarda Nöroimmünolojik Hastalıklarda Nöroradyolojik Yaklaşım ve Görüntüleme Bulguları.....</b>	<b>3541</b>
	<i>Mehmet H. ATALAR</i>	

## **KISIM 27 NÖROONKOLOJİ VE NÖROŞİRÜRJİ**

<b>BÖLÜM 276</b>	<b>Nöroonkoloji.....</b>	<b>3555</b>
	<i>Alper ÖZCAN</i> <i>Serdal Sadet ÖZCAN</i> <i>Ekrem ÜNAL</i>	

<b>BÖLÜM 277</b>	<b>Pediyatrik Beyin Tümörleri</b> .....	<b>3563</b>
	<i>Murat ÇİFTÇİ</i>	
	<i>Ahmet KÜÇÜK</i>	
	<i>Ali KURTSOY</i>	
<b>BÖLÜM 278</b>	<b>İntramedüller Tümörler</b> .....	<b>3579</b>
	<i>Rahmi Kemal KOÇ</i>	
	<i>Mehmet MERAL</i>	
<b>BÖLÜM 279</b>	<b>Benign İntrakraniyal Kistler</b> .....	<b>3593</b>
	<i>Ali ŞAHİN</i>	
	<i>Rahmi Kemal KOÇ</i>	
<b>BÖLÜM 280</b>	<b>Konjenital Spinal Kistler</b> .....	<b>3609</b>
	<i>Mehmet MERAL</i>	
	<i>Rahmi Kemal KOÇ</i>	
<b>BÖLÜM 281</b>	<b>Fokal Kortikal Displazi ve Cerrahi Yaklaşım</b> .....	<b>3623</b>
	<i>Halil ULUTABANCA</i>	
	<i>Aykut İLİKHAN</i>	
<b>BÖLÜM 282</b>	<b>Pediyatrik Beyin Tümörleri: Radyolojik Görüntüleme</b> .....	<b>3627</b>
	<i>Gökalp ÇIKMAN</i>	
	<i>Abdulkhakim COŞKUN</i>	

## **KISIM 28 SEREBROVASKÜLER HASTALIKLAR**

<b>BÖLÜM 283</b>	<b>Servikoserebral Vasküler Anatomi</b> .....	<b>3649</b>
	<i>Merve Feyza YÜKSEL</i>	
	<i>Ömer BEKTAŞ</i>	
<b>BÖLÜM 284</b>	<b>Arteriyel İskemik İnme (Alı)</b> .....	<b>3655</b>
	<i>Ömer BEKTAŞ</i>	
	<i>Merve Feyza YÜKSEL</i>	
<b>BÖLÜM 285</b>	<b>Arteriyopatiler</b> .....	<b>3669</b>
	<i>Ömer BEKTAŞ</i>	
	<i>Merve Feyza YÜKSEL</i>	
<b>BÖLÜM 286</b>	<b>Serebral Sinovenöz Tromboz</b> .....	<b>3679</b>
	<i>Özben AKINCI GÖKTAŞ</i>	
	<i>Ömer BEKTAŞ</i>	
<b>BÖLÜM 287</b>	<b>Yenidoğan İnmeleri</b> .....	<b>3697</b>
	<i>Ömer BEKTAŞ</i>	
	<i>Süleyman ŞAHİN</i>	
<b>BÖLÜM 288</b>	<b>Hemorajik İnmeler</b> .....	<b>3701</b>
	<i>M. Gültekin KUTLUK</i>	
	<i>E. Naz KADEM</i>	

<b>BÖLÜM 289</b>	<b>Arteriyovenöz Malformasyonlar .....</b>	<b>3713</b>
	<i>Yavuz SAYAR</i> <i>Miraç YILDIRIM</i> <i>Ömer BEKTAŞ</i>	
<b>BÖLÜM 290</b>	<b>Serebral Kavernöz Malformasyonlar .....</b>	<b>3721</b>
	<i>Çiğdem İLTER UÇAR</i> <i>Miraç YILDIRIM</i> <i>Ömer BEKTAŞ</i>	
<b>BÖLÜM 291</b>	<b>Gelişimsel Venöz Anomaliler .....</b>	<b>3729</b>
	<i>Arife Derda YÜCEL ŞEN</i> <i>Miraç YILDIRIM</i> <i>Ömer BEKTAŞ</i>	
<b>BÖLÜM 292</b>	<b>Çocukluk Çağının İntrakranial Anevrizmaları .....</b>	<b>3735</b>
	<i>Nurşah YENİAY SÜT</i> <i>Miraç YILDIRIM</i> <i>Ömer BEKTAŞ</i>	
<b>BÖLÜM 293</b>	<b>Galen Ven Malformasyonu .....</b>	<b>3741</b>
	<i>Özben AKINCI GÖKTAŞ</i> <i>Ayşe Tuğba KARTAL</i> <i>Ömer BEKTAŞ</i>	
<b>BÖLÜM 294</b>	<b>Vasküler Hastalıklar, Venöz Anjiomlar ve Vasküler Anomalilerde Cerrahi Yaklaşım .....</b>	<b>3749</b>
	<i>Halil ULUTABANCA</i> <i>Berat ERTURHAN</i>	
<b>BÖLÜM 295</b>	<b>Pediyatrik İnmede Radyolojik Yaklaşım ve Görüntüleme Bulguları.....</b>	<b>3757</b>
	<i>Figen PALABIYIK</i>	
<b>BÖLÜM 296</b>	<b>Pediyatrik Yaş Grubunda Girişimsel Nöroradyoloji Uygulamaları.....</b>	<b>3779</b>
	<i>Halil DÖNMEZ</i> <i>İzzet ÖKÇESİZ</i>	
<b>BÖLÜM 297</b>	<b>Çocuklarda Serebrovasküler Hastalıklarda Medikal Tedavi .....</b>	<b>3825</b>
	<i>Alper ÖZCAN</i> <i>Şefika AKYOL</i> <i>Musa KARAKÜKÇÜ</i>	
<b>BÖLÜM 298</b>	<b>Ergenlikten Erişkinliğe Geçiş Döneminde Serebrovasküler Hastalıklar ve Yönetimi .....</b>	<b>3831</b>
	<i>Recep BAYDEMİR</i>	
<b>BÖLÜM 299</b>	<b>İntrakranial Kanamalarda Cerrahi Yaklaşım.....</b>	<b>3841</b>
	<i>Halil ULUTABANCA</i> <i>Berat ERTURHAN</i>	
<b>BÖLÜM 300</b>	<b>Çocuklarda Serebrovasküler Hastalıklarda Rehabilitasyon.....</b>	<b>3845</b>
	<i>İlker Fatih SARI</i> <i>Canan ÇELİK</i>	

**KISIM 29 SANTRAL SİNİR SİSTEMİ ENFEKSİYONLARI**

<b>BÖLÜM 301</b>	<b>Santral Sinir Sisteminin Bakteriyel Enfeksiyonları.....</b>	<b>3857</b>
	<i>Benhur Şirvan ÇETİN</i>	
<b>BÖLÜM 302</b>	<b>Santral Sinir Sisteminin Fungal Enfeksiyonları .....</b>	<b>3887</b>
	<i>Merve KILIÇ ÇİL</i>	
	<i>Tamer ÇELİK</i>	
	<i>Ümit ÇELİK</i>	
<b>BÖLÜM 303</b>	<b>Santral Sinir Sisteminin Viral Enfeksiyonları (Viral Menenjit ve Ensefalitler) .....</b>	<b>3903</b>
	<i>Özgür CEYLAN</i>	
	<i>Mehmet CANPOLAT</i>	
<b>BÖLÜM 304</b>	<b>Akut Flask Miyelit.....</b>	<b>3913</b>
	<i>Olca ÜNVER</i>	
<b>BÖLÜM 305</b>	<b>Subakut Sklerozan Panensefalit ve Santral Sinir Sisteminin Diğer Yavaş Virüs Enfeksiyonları .....</b>	<b>3921</b>
	<i>Mehmet Deniz ERHAN</i>	
	<i>Tamer ÇELİK</i>	
	<i>Ümit ÇELİK</i>	
<b>BÖLÜM 306</b>	<b>Prionlar ve Yavaş Virüs Enfeksiyonları.....</b>	<b>3927</b>
	<i>Mehmet Deniz ERHAN</i>	
	<i>Tamer ÇELİK</i>	
	<i>Ümit ÇELİK</i>	
<b>BÖLÜM 307</b>	<b>Progresif Multifokal Lökoensefalopati .....</b>	<b>3937</b>
	<i>Mehmet Deniz ERHAN</i>	
	<i>Tamer ÇELİK</i>	
	<i>Ümit ÇELİK</i>	
<b>BÖLÜM 308</b>	<b>Covid-19'da Nörolojik Tutulum .....</b>	<b>3943</b>
	<i>Özgür CEYLAN</i>	
	<i>Mehmet CANPOLAT</i>	
<b>BÖLÜM 309</b>	<b>Mikoplazma Enfeksiyonlarının Sinir Sistemi Bulguları ve Tedavisi .....</b>	<b>3949</b>
	<i>Benhur Şirvan ÇETİN</i>	
<b>BÖLÜM 310</b>	<b>Nöroborelyoz.....</b>	<b>3957</b>
	<i>Benhur Şirvan ÇETİN</i>	
<b>BÖLÜM 311</b>	<b>Nörobruselloz.....</b>	<b>3965</b>
	<i>Özgür CEYLAN</i>	
	<i>Mehmet CANPOLAT</i>	
<b>BÖLÜM 312</b>	<b>Nörotüberküloz.....</b>	<b>3971</b>
	<i>Ahmet YARAMIŞ</i>	
<b>BÖLÜM 313</b>	<b>Nörosistiserkozis.....</b>	<b>3991</b>
	<i>Özgür CEYLAN</i>	
	<i>Mehmet CANPOLAT</i>	

<b>BÖLÜM 314</b>	<b>İdiopatik Hipertrofik Pakimenezjit .....</b>	<b>3997</b>
	<i>Tamer ÇELİK</i>	
	<i>Tuğba KANDEMİR GÜLMEZ</i>	
	<i>Ümit ÇELİK</i>	
<b>BÖLÜM 315</b>	<b>Sistemik Enfeksiyonlarda Santral Sinir Sistemi Bulguları .....</b>	<b>4001</b>
	<i>Tamer ÇELİK</i>	
	<i>Elif Afat TURGUT</i>	
	<i>Ümit ÇELİK</i>	
<b>BÖLÜM 316</b>	<b>Sepsis Ensefalopatisi .....</b>	<b>4007</b>
	<i>Tamer ÇELİK</i>	
	<i>Elif Afat TURGUT</i>	
	<i>Ümit ÇELİK</i>	
<b>BÖLÜM 317</b>	<b>Nöroşirürjikal Müdahale Gerektiren Pediatrik Enfeksiyon Hastalıkları.....</b>	<b>4011</b>
	<i>Mete ZEYNAL</i>	
<b>BÖLÜM 318</b>	<b>Çocuklarda Ventriküler Şant Enfeksiyonlarının Yönetimi ve Cerrahi Yaklaşım .....</b>	<b>4017</b>
	<i>Caner SARILAR</i>	
<b>BÖLÜM 319</b>	<b>Kist Hidatik: Medikal ve Cerrahi Tedavi .....</b>	<b>4023</b>
	<i>Merve TÜRKAY KARAAVCI</i>	
	<i>Mehmet Kürşat KARADAĞ</i>	
	<i>Hakan Hadi KADIOĞLU</i>	
<b>BÖLÜM 320</b>	<b>Pediatrik Santral Sinir Sistemi Enfeksiyonları: Nöroradyolojik Yaklaşım ve Görüntüleme Bulguları.....</b>	<b>4029</b>
	<i>Ayşe SELCAN KOÇ</i>	
	<i>Abdulkim COŞKUN</i>	

### **KISIM 30 PEDIATRİK NÖRO-OFTALMOLOJİ**

<b>BÖLÜM 321</b>	<b>Pediatrik Nöro-Oftalmoloji .....</b>	<b>4051</b>
	<i>Osman Ahmet POLAT</i>	
	<i>Hatice ARDA</i>	
<b>BÖLÜM 322</b>	<b>Çocuklarda Strabismusa Yaklaşım .....</b>	<b>4065</b>
	<i>Esra SARIGEÇİLİ</i>	
	<i>Mustafa KÖMÜR</i>	
<b>BÖLÜM 323</b>	<b>Nistagmus .....</b>	<b>4075</b>
	<i>Peren PERK YÜCEL</i>	

### **KISIM 31 PEDIATRİK NÖROLOJİ VE KBB**

<b>BÖLÜM 324-A</b>	<b>Çocuklarda Dil ve Konuşma Bozuklukları - Nörolojik Yaklaşım .....</b>	<b>4083</b>
	<i>Hande GAZETECİ TEKİN</i>	
<b>BÖLÜM 324-B</b>	<b>Çocuklarda Dil ve Konuşma Bozuklukları - Psikiyatrik Yaklaşım .....</b>	<b>4099</b>
	<i>Melike Kevser GÜL</i>	
	<i>Esra DEMİRCİ</i>	

BÖLÜM 325	Pediyatrik Nöroloji Hastalıklarında Görülen Kulak Burun Boğaz Problemleri.....	4109
	<i>Gül Demet KAYA ÖZÇORA</i> <i>Engin ÖZÇORA</i>	
BÖLÜM 326	Çocuklarda Fasiyal Paraliziyeye Kulak Burun Boğaz Yaklaşımı .....	4121
	<i>Kerem KÖKOĞLU</i> <i>İbrahim KETENCİ</i>	
BÖLÜM 327	Çocuklarda Vestibüler Fonksiyon Bozuklukları.....	4131
	<i>Gül Demet KAYA ÖZÇORA</i> <i>Engin ÖZÇORA</i>	
BÖLÜM 328	Çocuklarda İşitme Kaybına Tanısal Yaklaşım ve Tedavi .....	4139
	<i>Korhan KILIÇ</i> <i>Muhammed Sedat SAKAT</i> <i>Abdulkadir ŞAHİN</i>	
BÖLÜM 329	Pediyatrik Nöroloji Hastalarında Salya Yönetimi .....	4147
	<i>Mehmet İbrahim TURAN</i>	

## KISIM 32 SİSTEMİK HASTALIKLARIN NÖROLOJİK BULGULARI VE KONSÜLTASYON NÖROLOJİSİ

BÖLÜM 330	Nefrolojik Hastalıkların Nörolojik Bulguları.....	4153
	<i>Sibel YEL</i> <i>M. Hakan POYRAZOĞLU</i>	
BÖLÜM 331	Nörolojik Hastalıklarda İşeme ve Defekasyon Bozuklukları.....	4161
	<i>Mehmet İbrahim TURAN</i>	
BÖLÜM 332	Sistemik Lupus Eritematosus'un Nöropsikiyatrik Tutulumu .....	4167
	<i>Sümeyra ÖZDEMİR ÇİÇEK</i> <i>Şeyda DOĞANTAN</i> <i>Ayşenur PAÇ KISAARSLAN</i>	
BÖLÜM 333	Diğer Bağ Doku Hastalıklarında Nörolojik Tutulum.....	4187
	<i>Sema Nur TAŞKIN</i> <i>Ayşenur PAÇ KISAARSLAN</i>	
BÖLÜM 334	Vaskülitlerin Nörolojik Tutulumu.....	4199
	<i>Sümeyra ÖZDEMİR ÇİÇEK</i>	
BÖLÜM 335	Otoinflamatuvar Hastalıklarda Nörolojik Tutulum.....	4215
	<i>Nihal ŞAHİN</i>	
BÖLÜM 336	Nörolojik Bulguları Olan Primer İmmün Yetmezlik Hastalıkları .....	4229
	<i>Demet HAFIZOĞLU</i> <i>Türkan PATIROĞLU</i>	
BÖLÜM 337	Pediyatrik Nöroloji Hastalarında İlaç Döküntüleri (Erüpsiyonları) .....	4245
	<i>Halime ERMİŞTEKİN</i> <i>Fulya TAHAN</i>	

<b>BÖLÜM 338</b>	<b>Pediyatrik Nöroloji Hastalıklarında Endokrin Aciller ve Endokrin Hastalıkların Nörolojik Bulguları .....</b>	<b>4263</b>
	<i>Ülkü Gül ŞİRAZ</i> <i>Nihal HATİPOĞLU</i>	
<b>BÖLÜM 339</b>	<b>Pediyatrik Hematoloji ve Kemik İliği Transplantasyonu Yapılan Hastalarda Nörolojik Bulgular .....</b>	<b>4281</b>
	<i>Ebru YILMAZ</i> <i>Alper ÖZCAN</i> <i>Musa KARAKÜKCÜ</i>	
<b>BÖLÜM 340</b>	<b>Gastrointestinal Hastalıkların Nörolojik Bulguları .....</b>	<b>4297</b>
	<i>Derya ALTAY</i>	
<b>BÖLÜM 341</b>	<b>Malnutrisyon ve Nutrisyonel Bozukluklarda Görülen Nörolojik ve Nöropsikiyatrik Bulgular .....</b>	<b>4305</b>
	<i>Buket DALDABAN SARICA</i> <i>Duran ARSLAN</i>	
<b>BÖLÜM 342</b>	<b>Sıvı – Elektrolit Tedavisi .....</b>	<b>4313</b>
	<i>Aynur GENCER BALABAN</i> <i>İsmail DURSUN</i>	
<b>BÖLÜM 343</b>	<b>Sıvı – Elektrolit Düzensizliklerinde Nörolojik Bulgular .....</b>	<b>4323</b>
	<i>Neslihan GÜNAY</i> <i>İsmail DURSUN</i>	
<b>BÖLÜM 344</b>	<b>Nutrusiyonel Vitamin Eksikliklerinin Nörolojik Bulguları ve Tedavisi .....</b>	<b>4339</b>
	<i>Mustafa ÇALIK</i> <i>Abit DEMİR</i> <i>Tahir KURTULUŞ YOLDAŞ</i>	
<b>BÖLÜM 345</b>	<b>Biyoelement (Mineral ve Eser Element) Hastalıklarının Nörolojik Bulguları ve Tedavisi .....</b>	<b>4357</b>
	<i>Mustafa ÇALIK</i> <i>Nurgül ATAŞ</i> <i>Hasan BÜYÜKASLAN</i>	
<b>BÖLÜM 346</b>	<b>Nörolojik Hastalıklarda Kardiyak Problemler .....</b>	<b>4369</b>
	<i>Ali BAYKAN</i> <i>Alper DOĞAN</i>	
<b>BÖLÜM 347</b>	<b>Göğüs Hastalıklarının Nörolojik Bulguları .....</b>	<b>4383</b>
	<i>Melih HANGÜL</i> <i>Mehmet KÖSE</i>	
<b>BÖLÜM 348</b>	<b>Pediyatrik Nöroloji Hastalarında Solunum Yolu Sorunları .....</b>	<b>4387</b>
	<i>Melih HANGÜL</i> <i>Mehmet KÖSE</i>	
<b>BÖLÜM 349</b>	<b>Çocuklarda Otonom Sinir Sistemi Bozuklukları .....</b>	<b>4395</b>
	<i>Erdem ŞİMŞEK</i> <i>Hepsen Mine SERİN</i>	

BÖLÜM 350	Nörolojik Bozukluğa Sahip Çocuk Hastalarda Dental Tedavi Yaklaşımları ..... 4407
	<i>Salih DOĞAN</i>
	<i>Gülce ÖZTÜRK</i>

### KISIM 33 AŞILAR VE PEDIATRİK NÖROLOJİ

BÖLÜM 351	Pediatric Nöroloji Hastalarında Aşılama ..... 4427
	<i>Zehra KARDAŞ</i>
	<i>Meda KONDOLOT</i>
BÖLÜM 352	Aşılama Sonrası Nörolojik İstenmeyen Etkiler ..... 4437
	<i>Nagihan ERDOĞ ŞAHİN</i>
	<i>Meda KONDOLOT</i>

### KISIM 34 TOKSİKOLOJİ VE PEDIATRİK NÖROLOJİ

BÖLÜM 353	İntoksikasyonlar, Ağır Metal Zehirlenmeleri ve Nörolojik Bulgular ..... 4451
	<i>Arife Derda YÜCEL ŞEN</i>
	<i>Kürşat BORA ÇARMAN</i>
BÖLÜM 354	İlaç ilişkili Nörolojik Bozukluklar ..... 4457
	<i>C. Nil ARSLAN KARADEMİR</i>
	<i>Kürşat Bora ÇARMAN</i>

### KISIM 35 ALGOLOJİ VE PEDIATRİK NÖROLOJİ

BÖLÜM 355	Pediatric Nöroloji Hastalarında Ağrı Yönetimi ..... 4477
	<i>Emel GÜLER</i>
	<i>Hüseyin DEMİR</i>

### KISIM 36 PEDIATRİK NÖROLOJİ HASTALARINDA FİZİK TEDAVİ VE REHABİLİTASYON UYGULAMALARI

BÖLÜM 356	Pediatric Nöroloji Hastalarında Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Uygulamaları ..... 4495
	<i>Havva TALAY ÇALIŞ</i>
	<i>Fatma Gül ÜLKÜ DEMİR</i>

### KISIM 37 PEDIATRİK NÖROLOJİ HASTALARINDA ORTOPEDİK SORUNLAR

BÖLÜM 357	Pediatric Nöroloji Hastalarında Ortopedik Sorunlar ..... 4531
	<i>İbrahim KARAMAN</i>
	<i>Ali Eray GÜNAY</i>

## KISIM 38 PEDIATRİK NÖROLOJİ HASTALARINDA ANESTEZİ UYGULAMALARI

- BÖLÜM 358**    **Pediyatrik Nöroloji Hastalarında Perioperatif Anestezi Yönetimi..... 4545**  
*Dilek GÜNAY CANPOLAT*
- BÖLÜM 359**    **Pediyatrik Nöroloji Hastalarının Yoğunbakım Sürecinde**  
**Ağrı ve Sedasyon Uygulamaları ..... 4555**  
*Ayşe ÜLGEY*  
*Dilek GÜNAY CANPOLAT*
- BÖLÜM 360**    **Pediyatrik Nöroloji Hastalarında Ameliyathane Dışı Anestezi Uygulamaları..... 4567**  
*Dilek GÜNAY CANPOLAT*  
*Karamehmet YILDIZ*

## KISIM 39 PEDIATRİK NÖROLOJİ HASTALARININ AİLE HEKİMLİĞİ TAKİBİ

- BÖLÜM 361**    **Pediyatrik Nöroloji Hastalarının Aile Hekimliğinde Takibi..... 4581**  
*Mustafa BAYRAKTAR*  
*Yasemin ÇAYIR*

# YAZARLAR

**Dr. Fatih Can ABA**

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği

 0000-0001-7787-7669

**Uzm. Dr. Hamit ACER**

Denizli Devlet Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Kliniği

 0000-0002-0767-5751

**Uzm. Dr. Salih AKBAŞ**

Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD.

 0000-0001-9116-7831

**Dr. Öğr. Üyesi Yılmaz AKBAŞ**

Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD.

 0000-0003-3919-4685

**Arş. Gör. Hakkı AKBEYAZ**

Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Nörolojisi Kliniği

 0000-0001-6400-2775

**Arş. Gör. Merve AKCAKOYUNLU**

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji BD.

 0000-0003-3311-3602

**Uzm. Dr. Ünal AKÇA**

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Samsun Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Kliniği

 0000-0001-5480-1805

**Uzm. Dr. Ayfer ARDUÇ AKÇAY**

Koç Üniversitesi Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Çocuk Nörolojisi Kliniği

 0000-0002-2976-7112

**Prof. Dr. Rıdvan AKIN**

Lösante Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Kliniği

 0000-0001-6008-3512

**Prof. Dr. Ayşe AKSOY**

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD.

 0000-0001-7533-1638

**Prof. Dr. Gül AKTAN**

Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk Nörolojisi BD, (Emekli Öğretim Üyesi)

 0000-0002-5367-2236

**Arş. Gör. Şefika AKYOL**

T.C. Sağlık Bakanlığı Buca Seyfi Demirsoy Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Kliniği

 0000-0003-0051-4274

**Uzm. Dr. Mehmet ALÇI**

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD.

 0000-0003-3284-688X

**Prof. Dr. Füsün ALEHAN**

Çocuk Nöroloji Uzmanı, Özel Muayenehane

 0000-0001-9323-1585

**Uzm. Dr. Defne ALİKILIÇ**

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD., (Yandal araştırma görevlisi)

 0000-0001-7751-0293

**Uzm. Dr. Nargiz ALİYEVA**

SBÜ, Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nörolojisi BD.

 0000-0003-3627-038X

**Doç. Dr. Derya ALTAY**

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Gastroenterolojisi BD

 0000-0002-7415-1595

**Doç. Dr. Hatice ALTUN**

Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları,  
Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp  
Fakültesi

 0000-0002-6802-8216

**Uzm. Dr. Ceren BİBİNOĞLU AMİROV**

İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp  
Fakültesi, Çocuk Nörolojisi

 0000-0001-9296-8884

**Doç. Dr. Hatice ARDA**

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları  
AD.

 0000-0003-1682-2490

**Uzm. Dr. Didem ARDIÇLI**

Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Hastanesi, Çocuk  
Nörolojisi Kliniği

 0000-0001-7054-3623

**Prof. Dr. Ebru ARHAN**

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD.

 0000-0001-8950-8588

**Doç. Dr. Pınar ARICAN**

Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Çocuk  
Nörolojisi Kliniği

 0000-0003-3990-7489

**Prof. Dr. Duran ARSLAN**

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk  
Gastroenterolojisi BD.

 0000-0002-1906-7999

**Doç. Dr. Elif ACAR ARSLAN**

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Çocuk Nörolojisi BD.

 0000-0002-3284-107X

**Dr. Öğr. Üyesi Mutluay ARSLAN**

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi  
Çocuk Nörolojisi BD.

 0000-0002-6520-1810

**Uzm. Dr. Sezai ARSLAN**

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Beslenme  
ve Metabolizma BD.

 0000-0002-3873-3010

**Uzm. Dr. Mahmut ASLAN**

Medical Park Mersin Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve  
Hastalıkları Kliniği

 0000-0002-5355-8994

**Prof. Dr. Mehmet H. ATALAR**

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk  
Radyolojisi BD.

 0000-0003-3076-8072

**Uzm. Dr. Aslı Kübra ATASEVER**

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk  
Nörolojisi AD.

 0000-0003-2608-0443

**Dr. Ergin ATASOY**

Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve  
Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi

 0000-0003-3110-6660

**Dr. Öğr. Üyesi Nurgül ATAŞ**

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve  
Hastalıkları AD.

 0000-0002-7230-0497

**Dr. Öğr. Üyesi Müge AYANOĞLU**

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Çocuk  
Nörolojisi BD.

 0000-0002-0556-1435

**Dr. Öğr. Üyesi Hilal AYDIN**

Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi  
BD.

 0000-0002-2448-1270

**Prof. Dr. Kürşad AYDIN**

Özel Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk  
Nörolojisi BD.

 0000-0003-1513-6149

**Prof. Dr. Nur AYDINLI**

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk  
Nörolojisi BD.

 0000-0002-6419-4743

**Prof. Dr. Adnan AYVAZ**

Yeni Yüzyıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk  
Nörolojisi BD.

 0000-0001-7547-0670

**Arş. Gör. Dr. Aynur GENCER BALABAN**  
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nefroloji BD.  
ID 0000-0002-1984-1091

**Uzm. Dr. Burhan BALTA**  
Kayseri Şehir Hastanesi, Tıbbi Genetik Kliniği  
ID 0000-0003-2672-2493

**Dr. Öğr. Üyesi K. Erdem BAŞARAN**  
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji AD.  
ID 0000-0001-6035-9398

**Uzm. Dr. Günce BAŞARIR**  
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Kliniği  
ID 0000-0001-5887-6468

**Doç. Dr. Osman BAŞTUĞ**  
SBÜ Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Neonatoloji Kliniği  
ID 0000-0002-5753-0075

**Dr. Öğr. Üyesi Recep BAYDEMİR**  
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD.  
ID 0000-0001-9753-8461

**Prof. Dr. Ali BAYKAN**  
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Kardiyoloji BD.  
ID 0000-0002-6760-3936

**Dr. Öğr. Üyesi Mustafa BAYRAKTAR**  
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği AD.  
ID 0000-0001-8486-9915

**Doç. Dr. Erhan BAYRAM**  
Tınaztepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD.,  
ID 0000-0002-1528-7409

**Uzm. Dr. Hatice BEKTAŞ**  
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD.  
ID 0000-0001-6821-330X

**Doç. Dr. Ömer BEKTAŞ**  
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Cebeci Çocuk Hastanesi, Çocuk Nörolojisi, BD.  
ID 0000-0002-2514-8461

**Asis. Dr. Şeyma BENLİ**  
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji AD.  
ID 0000-0001-5110-9768

**Öğr. Gör. Dr. Şeyda BEŞEN**  
Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Nöroloji BD.  
ID 0000-0002-6276-8133

**Uzm. Dr. Olgay BİLDİK**  
SBÜ İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Kliniği  
ID 0000-0002-0861-5267

**Uzm. Dr. Serap BİLGE**  
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD.  
ID 0000-0001-6928-8848

**Uzm. Dr. Hüseyin BİLGİN**  
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Metabolizma BD.  
ID 0000-0002-5946-7356

**Uzm. Dr. Muhittin BODUR**  
Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD.  
ID 0000-0002-2588-8195

**Uzm. Dr. Mehmet Fatih BÜTÜN**  
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi; Çocuk Nörolojisi BD.  
ID 0000-0002-7485-3319

**Doç. Dr. Hasan BÜYÜKASLAN**  
Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp AD.  
ID 0000-0002-4714-7347

**Uzm. Dr. Ender CAN**  
Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Kliniği  
ID 0000-0002-0973-9798

**Uzm. Dr. Abdullah CANBAL**  
Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD.  
ID 0000-0002-4048-1000

**Arş. Gör. İlnur CANKURT**

Gazi Üniversitesi Çocuk Nörolojisi Kliniği

ID 0000-0002-3216-0610

**Doç. Dr. Dilek GÜNAY CANPOLAT**

Erciyes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi AD., Anesteziyoloji ve Reanimasyon BD.

ID 0000-0002-8985-6918

**Prof. Dr. Mehmet CANPOLAT**

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD.

ID 0000-0002-2197-8433

**Uzm. Dr. Murat CANSEVER**

Kayseri Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği

ID 0000-0002-0187-3810

**Prof. Dr. Ali CANSU**

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD.

ID 0000-0002-1930-6312

**Doç. Dr. Nesrin CEYLAN**

Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD.

ID 0000-0001-5844-1261

**Uzm. Dr. Özgür CEYLAN**

Başkent Üniversitesi Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları BD.

ID 0000-0001-6910-7250

**Prof. Dr. Abdulhakim COŞKUN**

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Radyolojisi BD.

ID 0000-0003-3860-5868

**Arş. Gör. Ayşe Nur COŞKUN**

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi Çocuk Nörolojisi BD.

ID 0000-0001-6860-2911

**Dr. Öğr. Üyesi İsa CÜCE**

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon AD.

ID 0000-0002-1290-9540

**Dr. Okan ÇAKIR**

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji AD.

ID 0000-0001-6633-532X

**Prof. Dr. Mustafa ÇALIK**

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD.

ID 0000-0002-6383-3355

**Prof. Dr. Havva TALAY ÇALIŞ**

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kayseri Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon AD.

ID 0000-0002-8897-8921

**Prof. Dr. Mine ÇALIŞKAN**

İstanbul Üniversitesi Çocuk Sağlığı Enstitüsü, Pediatrik Temel Bilimleri AD.

ID 0000-0002-6869-3937

**Prof. Dr. Kürşat BORA ÇARMAN**

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi Kliniği

ID 0000-0002-4629-1873

**Doç. Dr. Dilek ÇAVUŞOĞLU**

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD.

ID 0000-0003-4924-5300

**Prof. Dr. Atilla ÇAYIR**

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Erzurum Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Kliniği

ID 0000-0001-9776-555X

**Prof. Dr. Yasemin ÇAYIR**

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği AD.

ID 0000-0001-9133-5460

**Doç. Dr. Fahri ÇELEBİ**

Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanı, Doğuş Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi, Psikoloji Kliniği

ID 0000-0001-9835-9270

**Prof. Dr. Canan ÇELİK**

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi Ankara Şehir Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon AD.

ID 0000-0002-9838-5329

**Uzm. Dr. Emine GÖÇER ÇELİK**

Gazi Üniversitesi Çocuk Nörolojisi Kliniği

ID 0000-0002-4328-0781

**Uzm. Dr. Hale ATALAY ÇELİK**

SBÜ Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nöroloji Eğitim Kliniği

ID 0000-0003-2664-7868

**Uzm. Dr. Halil ÇELİK**

Konya Şehir Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Kliniği

ID 0000-0002-2022-2909

**Uzm. Dr. Mesut ÇELİK**

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Tıp Fakültesi, Bursa Şehir Hastanesi SUAM

ID 0000-0002-4561-1863

**Uzm. Dr. Tamer ÇELİK**

SBÜ Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Nörolojisi Kliniği

ID 0000-0002-6807-1679

**Prof. Dr. Ümit ÇELİK**

SBÜ Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Kliniği

ID 0000-0002-1200-0142

**Dr. Öğr. Üyesi Benhur Şirvan ÇETİN**

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları BD.

ID 0000-0002-8470-4907

**Uzm. Dr. Gökalep ÇIKMAN**

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Radyolojisi BD.

ID 0000-0003-3110-6791

**Doç. Dr. Salih Levent ÇINAR**

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları AD.

ID 0000-0002-3708-2412

**Dr. Öğr. Üyesi Sevgi ÇIRAKLI**

Ordu Üniversitesi, Çocuk Nörolojisi BD.

ID 0000-0002-7992-1376

**Uzm. Dr. Sümeyra ÖZDEMİR ÇİÇEK**

Kayseri Şehir Hastanesi, Çocuk Romatoloji BD.

ID 0000-0002-3290-4413

**Uzm. Dr. Murat ÇİFTÇİ**

Acıbadem Kayseri Hastanesi Nöroşirürji Kliniği

ID 0000-0003-2780-1804

**Uzm. Dr. Merve KILIÇ ÇİL**

SBÜ Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Kliniği

ID 0000-0002-0924-5739

**Doç. Dr. Turgay ÇOKYAMAN**

Çanakkale 8 Mart Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD.

ID 0000-0002-7108-6839

**Prof. Dr. Alper İbrahim DAİ**

Gaziantep Üniversitesi Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD. Çocuk Nörolojisi BD.

ID 0000-0003-0702-8965

**Uzm. Dr. Ayşegül DANIŞ**

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzzet Baysal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nörolojisi

ID 0000-0003-0962-2116

**Uzm. Dr. Özge DEDEOĞLU**

Çocuk Nöroloji Departmanı, Mardin Devlet Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Kliniği

ID 0000-0002-7492-5255

**Dr. Öğr. Üyesi Arzu ÇALIŞKAN DEMİR**

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Psikiyatri AD.

ID 0000-0002-0835-380X

**Dr. Öğr. Üyesi Abit DEMİR**

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD.

ID 0000-0002-6400-1841

**Dr. Öğr. Üyesi Arzu ÇALIŞKAN DEMİR**

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Psikiyatri AD.

ID 0000-0002-0835-380X

**Prof. Dr. Ercan DEMİR**

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD.

ID 0000-0003-3431-7316

**Uzm. Dr. Fatma Gül ÜLKÜ DEMİR**

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kayseri Tıp Fakültesi,  
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon AD. (Başasistan)

 0000-0003-4160-8568

**Prof. Dr. Hüseyin DEMİR**

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve  
Rehabilitasyon AD.

 0000-0002-3890-7746

**Doç Dr. Esra DEMİRCİ**

Kayseri Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk ve  
Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD.

 0000-0002-8424-4947

**Uzm. Dr. Adnan DENİZ**

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve  
Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD.,  
(yandal araştırma görevlisi)

 0000-0002-9385-3787

**Uzm. Dr. Hatice DERİN**

Elazığ Fethi Sekin Şehir Hastanesi  
Çocuk Nörolojisi Kliniği

 0000-0002-2695-1459

**Dr. Öğr. Üyesi Beril DİLBİR**

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk  
Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD.

 0000-0002-7633-0060

**Prof. Dr. Cengiz DİLBİR**

Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk  
Nörolojisi BD.

 0000-0003-0691-3591

**Doç. Dr. Tuğçe Damla DİLEK**

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp  
Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Çocuk  
Nörolojisi BD.

 0000-0003-1794-0237

**Dr. Öğr. Üyesi Meltem ÇOBANOĞULLARI  
DİREK**

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve  
Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD.

 0000-0003-1815-7981

**Uzm. Dr. Muhammet Hanefi DİRİCAN**

Tokat Devlet Hastanesi Dermatoloji Kliniği

 0000-0002-7668-3341

**Yan Dal Arş. Gör. Uzm. Dr. Alper DOĞAN**

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve  
Hastalıkları AD., Çocuk Kardiyoloji BD.

 0000-0002-5735-9255

**Dr. Öğr. Üyesi Muhammet Ensar DOĞAN**

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik AD.

 0000-0002-5034-7083

**Doç. Dr. Salih DOĞAN**

Erciyes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Çocuk  
Diş Hekimliği AD.

 0000-0001-6554-295X

**Arş. Gör. Dr. Şeyda DOĞANTAN**

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Çocuk Romatolojisi BD.

 0000-0002-9082-6804

**Prof. Dr. Halil DÖNMEZ**

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji AD.

 0000-0002-7145-4769

**Doç. Dr. Yunus Emre DÖNMEZ**

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Çocuk Psikiyatri AD.

 0000-0002-7785-2805

**Prof. Dr. Özgür DUMAN**

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Çocuk Nörolojisi BD.

 0000-0002-3313-8052

**Uzm. Dr. Şule DUMAN**

Erciyes Üniversitesi Fakültesi, Nöroloji Kliniği

 0000-0002-9638-9553

**Uzm. Dr. Betül DİLER DURGUT**

Giresun Üniversitesi, Kadın Doğum ve Çocuk  
Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Kliniği

 0000-0002-0322-2843

**Op. Dr. Alper DURMUŞ**

Turhal Devlet Hastanesi, Nöroşirürji Kliniği

 0000-0002-7581-790X

**Prof. Dr. İsmail DURSUN**

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve  
Hastalıkları AD., Çocuk Nefroloji BD.

 0000-0002-0191-4344

**Uzm. Dr. Şiar DURSUN**

Özel İstanbul Medipol Hastanesi Çocuk Nörolojisi Kliniği

ID 0000-0001-9778-6748

**Prof. Dr. Munis DÜNDAR**

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik AD.

ID 0000-0003-0969-4611

**Prof. Dr. Nihal OLGAÇ DÜNDAR**

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD.

ID 0000-0002-5902-3501

**Doç. Dr. Arzu EKİCİ**

SBÜ Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nörolojisi BD.

ID 0000-0002-0813-7189

**Doç. Dr. Barış EKİCİ**

Çocuk Nöroloji Uzmanı, Serbest Hekim

ID 0000-0002-0525-2018

**Prof. Dr. Mehmet Ali EKİCİ**

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Tıp Fakültesi, Bursa Şehir Hastanesi SUAM

ID 0000-0002-0035-4867

**Uzm. Dr. Damla BALKAN ERDOĞAN**

Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği

ID 0000-0002-1830-1720

**Uzm. Dr. İrmak ERDOĞAN**

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Nörolojisi Kliniği

ID 0000-0002-3172-3370

**Uzm. Dr. Murat ERDOĞAN**

Kayseri Şehir Hastanesi Tıbbi Genetik Kliniği

ID 0000-0001-8768-4457

**Doç. Dr. Şahin ERDÖL**

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Metabolizma BD.

ID 0000-0003-4402-9609

**Uzm. Dr. Mehmet Deniz ERHAN**

SBÜ Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği

ID 0000-0002-4255-3485

**Uzm. Dr. Halime ERMİŞTEKİN**

Erciyes Üniversitesi Çocuk Allerji BD.

ID 0000-0002-2141-4857

**Uzm. Dr. Mehtap EROĞLU**

Niğde EAH, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği

ID 0000-0002-5879-9412

**Prof. Dr. İlknur EROL**

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi Çocuk Nörolojisi BD.

ID 0000-0002-3530-0463

**Doç. Dr. Atilla ERSEN**

Buca Seyfi Demirsoy Eğitim ve Araştırma Hastanesi

ID 0000-0002-2404-170X

**Uzm. Dr. Nesibe Gevher EROĞLU ERTUĞRUL**

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD.

ID 0000-0003-4995-8992

**Arş. Gör. Berat ERTURHAN**

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği

ID 0000-0003-2833-139X

**Uzm. Dr. Gülnur ESENÜLKÜ**

SBÜ Kanuni Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Nörolojisi BD.

ID 0000-0002-9423-6078

**Dr. Gökçe ESER**

Yeditepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD.

ID 0000-0002-2778-4162

**Dr. Öğr. Üyesi Hülya MARAŞ GENÇ**

İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD.

ID 0000-0001-8869-0277

**Uzm. Dr. Şakir GENÇ**

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi; Çocuk Nörolojisi BD.

ID 0000-0003-0792-1796

**Doç. Dr. Pınar GENÇPINAR**

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD.

ID 0000-0002-3223-5408

**Uzm. Dr. Veysel GÖK**

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji BD.

 0000-0002-7195-2688

**Prof. Dr. Sarenur GÖKBEN**

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nörolojisi BD.

 0000-0001-7896-5716

**Dr. Öğr. Üyesi Gözde Emel GÖKÇEK**

Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları A.D.

 0000-0003-1067-6795

**Uzm. Dr. Özben AKINCI GÖKTAŞ**

Ankara Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Kliniği

 0000-0003-1639-4393

**Doç. Dr. Süreyya Burcu GÖRKEM**

SBÜ Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatrik Radyoloji Kliniği

 0000-0001-8949-6476

**Arş. Gör. Dr. Tuğçe GÖRKEMLİ**

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği

 0000-0003-0824-6251

**Öğr. Gör. Dr. Melike Kevser GÜL**

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD.

 0000-0002-0907-4503

**Uzm. Dr. Ayten GÜLEÇ**

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD.

 0000-0002-4968-9326

**Dr. Öğr. Üyesi Emel GÜLER**

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi FTR AD., Aljoloji BD.

 0000-0002-5049-8770

**Dr. Öğr. Üyesi Muhammet Akif GÜLER**

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nefroloji BD.

 0000-0002-3147-6429

**Uzm. Dr. Serhat GÜLER**

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Çocuk Nörolojisi BD.

 0000-0002-8965-6668

**Uzm. Dr. Tuğba KANDEMİR GÜLMEZ**

SBÜ Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Kliniği

 0000-0001-8079-9534

**Doç. Dr. Murat GÜLTEKİN**

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD.

 0000-0002-0609-4269

**Uzm. Dr. Ali Eray GÜNAY**

Kayseri Şehir Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği

 0000-0002-3496-1155

**Arş. Gör. Dr. Neslihan GÜNAY**

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nefroloji BD.

 0000-0002-0995-8501

**Öğr. Gör. Dr. Ceren GÜNBEY**

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD.

 0000-0003-2244-828X

**Dr. Öğr. Üyesi Mesut GÜNGÖR**

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD.

 0000-0003-1594-0006

**Doç. Dr. Olçay GÜNGÖR**

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nörolojisi BD.

 0000-0001-8665-6008

**Dr. Öğr. Üyesi Bilge ÖZGÖR**

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD.,

 0000-0002-6697-7629

**Prof. Dr. Serdal GÜNGÖR**

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD.

 0000-0003-3875-6770

**Doç. Dr. Esra GÜRKAŞ**

Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Kliniği

 0000-0003-3942-5105

**Prof. Dr. Ahmet Sami GÜVEN**

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD.

 0000-0002-6085-1582

**Doç. Dr. Fadime GÜVEN**

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji AD.

 0000-0002-9598-8458

**Uzm. Dr. Orkide GÜZEL**

Akdeniz Ketojenik Diyet Merkezi

 0000-0003-2185-4067

**Doç. Dr. Nilüfer ELDEŞ HACIFAZLIOĞLU**

Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Kliniği

 0000-0001-8828-8587

**Uzm. Dr. Demet HAFIZOĞLU**

Dörtçelik Çocuk Hastanesi, Çocuk Alerji İmmünoloji BD.

 0000-0001-9437-1918

**Prof. Dr. Göknur HALILOĞLU**

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hastanesi, Çocuk Nörolojisi BD.

 0000-0003-1813-275X

**Doç. Dr. Fatma HANCI**

Abant İzzet Baysal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nörolojisi BD.

 0000-0002-1019-9207

**Uzm. Dr. Melih HANGÜL**

Gaziantep Cengiz Gökçek Kadın Doğum ve Çocuk Hastanesi, Çocuk Göğüs Hastalıkları Kliniği

 0000-0001-6226-0340

**Uzm. Dr. Ceren HASANOĞLU**

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD.

 0000-0002-3009-6846

**Prof. Dr. Şenay HASPOLAT**

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD.

 0000-0003-3596-1816

**Prof. Dr. Nihal HATİPOĞLU**

Erciyes Üniversitesi, Çocuk Endokrinoloji BD.

 0000-0002-0991-6539

**Prof. Dr. M. Özlem HERGÜNER**

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nörolojisi BD.

 0000-0002-2810-5539

**Prof. Dr. Tuğba HIRFANOĞLU**

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD.

 0000-0002-8375-0063

**Prof. Dr. Uğur IŞIK**

Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Pediatrik Nöroloji BD.

 0000-0002-7327-127X

**Doç. Dr. Sedat IŞIKAY**

Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD.

 0000-0003-0103-9612

**Prof. Dr. Dilara Füsün İÇAĞASIOĞLU**

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD.

 0000-0002-7728-2611

**Arş. Gör. Aykut İLİKHAN**

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği

 0000-0003-1746-8972

**Dr. Öğr. Üyesi Ahmet İNAL**

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji AD.

 0000-0002-5917-3729

**Dr. Öğr. Üyesi Hülya İNCE**

Özel Medikal Park Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Kliniği

 0000-0002-8923-0413

**Prof. Dr. Faruk İNCECİK**

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD.

 0000-0003-1901-910X

**Uzm. Dr. Rojan İPEK**

Adıyaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Nörolojisi BD.

 0000-0002-5636-0262

**Prof. Dr. Sevda İSMAİLOĞULLARI**

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji AD.

 0000-0002-7324-7552

**Prof. Dr. Akın İŞCAN**

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD.

 0000-0001-5356-2646

**Uzm. Dr. Selda KAÇAR**

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD.

 0000-0002-2045-9842

**Arş. Gör. Dr. E. Naz KADEM**

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD.

 0000-0002-9294-4206

**Prof. Dr. Hakan Hadi KADIOĞLU**

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroşirurji AD.

 0000-0002-7744-6241

**Dr. Öğr. Üyesi Çiğdem YÜCE KAHRAMAN**

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik AD.

 0000-0003-1957-9596

**Uzm. Dr. Nefise KANDEMİR**

Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Genetik

 0000-0003-2151-7300

**Uzm. Dr. Seda KANMAZ**

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nörolojisi BD.

 0000-0002-8738-1242

**Uzm. Dr. Emre KAPLAN**

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD.

 0000-0002-8314-635X

**Prof. Dr. Bülent KARA**

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD.

 0000-0003-3780-6596

**Doç. Dr. Mustafa KARA**

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Neonatoloji BD.

 0000-0001-6568-1538

**Uzm. Dr. Merve TÜRKAY KARAAVCI**

Erzurum Yakutiye ilçesinde Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği

 0000-0003-1293-9552

**Dr. Öğr. Üyesi Nuh Çağrı KARAAVCI**

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi AD.

 0000-0002-4316-3614

**Dr. Ömer KARACA**

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD.

 0000-0001-8691-5268

**Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Kürşat KARADAĞ**

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi BD.

 0000-0001-9123-0597

**Uzm. Dr. Meral KARADAĞ**

Malatya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nöroloji Kliniği

 0000-0003-4490-387X

**Uzm. Dr. C. Nil ARSLAN KARADEMİR**

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi Kliniği

 0000-0001-8735-0326

**Uzm. Dr. Alev ELÇİ KARADUMAN**

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD.

 0000-0001-9261-8227

**Prof. Dr. Musa KARAKÜKÇÜ**

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kanka Pediatri Hematoloji-Onkoloji, Kemik İliği Nakli Merkezi

 0000-0003-2015-3541

**Doç. Dr. Zeynep Selen KARALÖK**

Memorial Bahçelievler Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Kliniği

 0000-0001-5465-7380

**Prof. Dr. İbrahim KARAMAN**

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji AD.

 0000-0002-0347-9622

**Öğr. Gör. Dr. Zehra Filiz KARAMAN**

Erciyes Üniversitesi Radyoloji AD., Çocuk Radyolojisi BD.

 0000-0003-4552-8098

**Doç. Dr. Pakize KARAOĞLU**

SBÜ Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Nörolojisi Kliniği

ID 0000-0003-2014-8822

**Prof. Dr. Fatih KARDAŞ**

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Beslenme ve Metabolizma BD.

ID 0000-0002-2276-7611

**Uzm. Dr. Zehra KARDAŞ**

Kayseri Şehir Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Sosyal Pediatri Kliniği

ID 0000-0002-3164-8526

**Doç. Dr. Ayşe KARTAL**

Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Kliniği

ID 0000-0002-6964-4387

**Uzm. Dr. Ayşe Tuğba KARTAL**

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Cebeci Çocuk Hastanesi, Çocuk Nörolojisi BD.

ID 0000-0003-4362-8511

**Doç. Dr. Demet KARTAL**

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği

ID 0000-0002-5502-7716

**Uzm. Dr. Eda KENT**

Yozgat Saraykent Şehit Beytullah Yeşilay İlçe Devlet Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği

ID 0000-0001-5335-2753

**Prof. Dr. İbrahim KETENCİ**

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, KBB Hastalıkları Kliniği

ID 0000-0001-9359-4546

**Uzm. Dr. Hüseyin KILIÇ**

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Nörolojisi BD.

ID 0000-0003-1987-507X

**Doç. Dr. Korhan KILIÇ**

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi KBB AD.

ID 0000-0001-6048-034X

**Uzm. Dr. Mehmet Akif KILIÇ**

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD.

ID 0000-0002-6571-8449

**Prof. Dr. Mustafa KILIÇ**

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Metabolizma Hastalıkları Kliniği

ID 0000-0002-1401-5233

**Arş. Gör. Recep Kamil KILIÇ**

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD.

ID 0000-0003-2523-6450

**Doç. Dr. Serkan KIRIK**

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nörolojisi BD.

ID 0000-0002-8658-2448

**Doç. Dr. Ayşenur PAÇ KISAARSLAN**

Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Romatoloji BD.

ID 0000-0002-8658-2448

**Uzm. Dr. Aslıhan KİRAZ**

Kayseri Şehir Eğitim Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Kliniği

ID 0000-0001-7317-2717

**Uzm. Dr. Ayşe Selcan KOÇ**

Erciyes Üniversitesi Çocuk Radyolojisi BD.

ID 0000-0003-1973-0719

**Prof. Dr. Rahmi Kemal KOÇ**

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi AD.

ID 0000-0001-9928-0468

**Prof. Dr. Meda KONDOLOT**

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Sosyal Pediatri BD.

ID 0000-0002-1168-3228

**Doç. Dr. Bahadır KONUŞKAN**

SBÜ Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nörolojisi BD.

ID 0000-0002-9845-6254

**Uzm. Dr. Özlem YAYICI KÖKEN**

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD.

ID 0000-0003-2112-8284

**Doç. Dr. Kerem KÖKOĞLU**

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, KBB Hastalıkları Kliniği

ID 0000-0003-1749-7095

**Doç. Dr. Mustafa KÖMÜR**

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD.

ID 0000-0001-6453-7323

**Prof. Dr. Gülşen KÖSE**

İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD.

ID 0000-0003-1697-7345

**Prof. Dr. Mehmet KÖSE**

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Göğüs Hastalıkları BD.

ID 0000-0002-3003-918X

**Uzm. Dr. Özge KUCUR**

Tekirdağ Şehir Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Kliniği

ID 0000-0002-6597-4549

**Prof. Dr. Sefer KUMANDAŞ**

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD., (Emekli Öğretim Üyesi)

ID 0000-0003-0117-1218

**Prof. Dr. Ali KURTSOY**

Kayseri Memorial Hastanesi Nöroşirürji Kliniği

ID 0000-0002-5777-8871

**Prof. Dr. Semra HIZ KURUL**

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD.

ID 0000-0003-0669-1909

**Uzm. Dr. Fatma KUŞGÖZ**

İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Kliniği

ID 0000-0001-8540-4685

**Uzm. Dr. Muhammet Gültekin KUTLUK**

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nörolojisi BD.

ID 0000-0002-3631-068X

**Doç. Dr. Ahmet KÜÇÜK**

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi AD.

ID 0000-0002-9198-9605

**Prof. Dr. Mehmet Serdar KÜTÜK**

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

ID 0000-0002-9376-4282

**Arş. Gör. Özge CENGİZ MAT**

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji AD.

ID 0000-0003-4638-6116

**Arş. Gör. Deniz MENDERES**

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD.

ID 0000-0002-0485-0593

**Prof. Dr. Cihan MERAL**

Özel Ataşehir Memorial Hastanesi Çocuk Nörolojisi Kliniği

ID 0000-0001-8678-2944

**Uzm. Dr. Mehmet MERAL**

Özel Erciyes Hastanesi, Nöroşirürji Kliniği

ID 0000-0003-3814-3528

**Doç. Dr. Gülen GÜL MERT**

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD.

ID 0000-0002-1160-5617

**Uzm. Dr. Filiz MIHÇI**

Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Kliniği

ID 0000-0002-8827-3323

**Prof. Dr. Mehmet Sait OKAN**

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD.

ID 0000-0002-7155-6634

**Uzm. Dr. Derya OKUR**

SBÜ Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nörolojisi BD.

ID 0000-0002-0188-9732

**Prof. Dr. Çetin OKUYAZ**

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD.

ID 0000-0001-6391-254X

**Doç. Dr. Şükrü ORAL**

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroşirürji AD.

ID 0000-0003-4328-0690

**Doç. Dr. Leman TEKİN ORGUN**

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi Çocuk Nörolojisi BD.

ID 0000-0002-6533-8358

**Dr. Öğr. Üyesi İzzet ÖKÇESİZ**

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji AD.

ID 0000-0002-0257-1769

**Dr. Büşra ÖLÇÜLÜ**

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD.

ID 0000-0002-0858-195X

**Uzm. Dr. Elif Perihan ÖNCEL**

Başkent Üniversitesi Hastanesi, Pediatrik Nöroloji Kliniği

ID 0000-0002-6126-4048

**Uzm. Dr. İbrahim ÖNCEL**

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD.

ID 0000-0002-0710-7818

**Uzm. Dr. Pınar ÖZBUDAK**

Samsun Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Kliniği

ID 0000-0003-3215-1738

**Dr. Öğr. Üyesi Alper ÖZCAN**

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kanka Pediatri Hematoloji-Onkoloji, Kemik İliği Nakli Merkezi

ID 0000-0002-6100-1205

**Prof. Dr. Özlem ÖZCAN**

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Psikiyatri AD.

ID 0000-0003-3267-2648

**Arş. Gör. Serdal Sadet ÖZCAN**

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Kliniği

ID 0000-0002-6272-1220

**Dr. Sermin ÖZCAN**

Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Kliniği

ID 0000-0002-7509-5046

**Uzm. Dr. Duygu GÜNER ÖZCANYÜZ**

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD.

ID 0000-0001-6653-5858

**Doç. Dr. Ayşe Aysima ÖZÇELİK**

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD.

ID 0000-0002-9567-4176

**Uzm. Dr. Engin ÖZÇORA**

5 Aralık Devlet Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Kliniği

ID 0000-0002-1903-3609

**Dr. Öğr. Üyesi Gül Demet KAYA ÖZÇORA**

Hasan Kalyoncu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Pediatrik Nöroloji BD.

ID 0000-0003-3316-8654

**Doç. Dr. Ahmet ÖZDEMİR**

SBÜ Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Neonatoloji Kliniği

ID 0000-0002-7572-069X

**Dr. Öğr. Üyesi Bilge ÖZGÖR**

İnönü Üniversitesi, Çocuk Nörolojisi BD.

ID 0000-0002-6697-7629

**Doç. Dr. Nezir ÖZGÜN**

Mardin Artuklu Üniversitesitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD.

ID 0000-0002-0866-2004

**Doç. Dr. Mehpere ÖZKAN**

VM Medical Park Pendik Hastanesi

ID 0000-0003-0896-8799

**Uzm. Dr. Elif Nurdan ÖZMANSUR**

Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD.

ID 0000-0002-0377-0057

**Uzm. Dr. Abdullah Hakan ÖZMEN**

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD.

ID 0000-0002-0423-0378

**Doç. Dr. Sevgi ÖZMEN**

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği

ID 0000-0002-7545-2824

**Uzm. Dr. Özlem ÖZSOY**

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD.

 0000-0001-8552-0504

**Doç. Dr. Didem Behice ÖZTOP**

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD.

 0000-0003-3189-2112

**Uzm. Dr. Ülkühan ÖZTOPRAK**

SBÜ Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Nöroloji Kliniği

 0000-0002-7309-3215

**Arş. Gör. Dr. Burak ÖZTÜRK**

Erciyes Üniversitesi Çocuk Radyolojisi BD.

 0000-0002-2483-3870

**Öğr. Gör. Dr. Gülce ÖZTÜRK**

Erciyes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Çocuk Diş Hekimliği AD.

 0000-0002-5838-5025

**Dr. Öğr. Üyesi Gülten ÖZTÜRK**

Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatrik Nöroloji Kliniği

 0000-0002-3800-693X

**Uzm. Dr. Ramazan İlater ÖZTÜRK**

Nevşehir Devlet Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği

 0000-0003-0399-2415

**Uzm. Dr. Selcan ÖZTÜRK**

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Nöroloji BD.

 0000-0002-3517-2983

**Doç. Dr. Yusuf ÖZTÜRK**

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Abant İzzet Baysal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı AD.

 0000-0002-3412-9879

**Doç. Dr. Hamit ÖZYÜREK**

Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Kliniği

 0000-0003-4663-7157

**Dr. Öğr. Üyesi Erdal PALA**

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları AD.

 0000-0001-7362-4891

**Doç. Dr. Figen PALABIYIK**

Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Radyolojisi BD.

 0000-0003-0818-7650

**Prof. Dr. Türkan PATIROĞLU**

Ankara Lössante Hastanesi, Doku Tipleme ve Transplantasyon İmmünolojisi ve Çocuk Hematoloji/ Onkoloji ve İmmünoloji Kliniği

 0000-0003-2471-764X

**Uzm. Dr. Serdar PEKUZ**

SBÜ İzmir Tıp Fakültesi, Dr Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi EAH

 0000-0002-1686-7536

**Uzm. Dr. Ayşe İpek POLAT**

SBÜ Dr. Behçet Uz Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ve Çocuk Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Nörolojisi

 0000-0002-8270-3249

**Uzm. Dr. Burçin GÖNÜLLÜ POLAT**

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nörolojisi AD.

 0000-0002-5936-7208

**Prof. Dr. Muzaffer POLAT**

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nörolojisi AD.

 0000-0002-1291-6417

**Dr. Öğr. Üyesi Osman Ahmet POLAT**

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları AD.

 0000-0002-3905-4941

**Doç. Dr. Hatice Gamze POYRAZOĞLU**

İstanbul Aydın Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD.

 0000-0002-6733-4836

**Prof. Dr. M. Hakan POYRAZOĞLU**

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nefrolojisi Kliniği

 0000-0003-4783-4339

**Uzm. Dr. Hüseyin PÜR**

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD.

**ID** 0000-0003-3347-2496

**Doç. Dr. Muhammed Sedat SAKAT**

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi KBB AD.

**ID** 0000-0001-9588-1725

**Prof. Dr. Sema SALTIK**

İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi AD.

**ID** 0000-0002-6749-5795

**Uzm. Dr. M. Bahadır SAMUR**

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları & T.C. Sağlık Bakanlığı, Malatya İl Sağlık Müdürlüğü

**ID** 0000-0003-3226-0504

**Uzm. Dr. Mehmet SARAÇOĞLU**

Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Kliniği

**ID** 0000-0002-1420-9038

**Dr. Öğr. Üyesi İlker Fatih SARI**

Giresun Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon AD.

**ID** 0000-0003-0127-6503

**Uzm. Dr. Ümmü ALAKUŞ SARI**

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Beslenme ve Metabolizma BD.

**ID** 0000-0002-4385-8088

**Uzm. Dr. Buket DALDABAN SARICA**

Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Gastroenteroloji BD.

**ID** 0000-0002-1437-6952

**Uzm. Dr. Esra SARIGEÇİLİ**

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Kliniği

**ID** 0000-0001-8630-4950

**Dr. Öğr. Üyesi Ayşe Çağlar SARILAR**

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji AD.

**ID** 0000-0001-7818-1209

**Uzm. Dr. Caner SARILAR**

Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği

**ID** 0000-0002-3571-1043

**Uzm. Dr. Serdar SARITAŞ**

Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Kliniği

**ID** 0000-0002-3236-4285

**Uzm. Dr. Yavuz SAYAR**

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Cebeci Çocuk Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Kliniği

**ID** 0000-0002-2503-4819

**Prof. Dr. Semra SAYGI**

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Pediatrik Nöroloji BD.

**ID** 0000-0002-8522-5078

**Uzm Dr. Bahattin SAYINBATUR**

Bower Hospital, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği

**ID** 0000-0002-2905-813X

**Uzm. Dr. Turgut SEBER**

Kayseri Şehir Hastanesi, Çocuk Radyolojisi Kliniği

**ID** 0000-0002-4861-4058

**Dr. Öğr. Üyesi Çiğdem GENÇ SEL**

Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD.

**ID** 0000-0002-3644-3124

**Uzm. Dr. Ridvan SELEN**

İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD.

**ID** 0000-0001-5654-0370

**Prof. Dr. Ayşe SERDAROĞLU**

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD.

**ID** 0000-0002-2180-0213

**Dr. Öğr. Üyesi Esra SERDAROĞLU**

Gazi Üniversitesi Çocuk Nörolojisi BD.

**ID** 0000-0001-9925-0859

**Doç. Dr. Hepsen Mine SERİN**

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nörolojisi BD.

**ID** 0000-0002-6296-1048

**Arş. Gör. Dr. Leyla SEVİÇİN**

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği

**ID** 0000-0002-6544-5049

**Doç. Dr. Duygu GÜLMEZ SEVİM**

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları AD.

**ID** 0000-0002-1413-2528

**Prof. Dr. Taner SEZER**

Başkent Üniversitesi Hastanesi,  
Pediatrik Nöroloji Kliniği

 0000-0002-2278-1827

**Dr. Öğr. Üyesi Eda ÖKSÜM SOLAK**

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi  
Hastalıkları AD.

 0000-0002-1362-7801

**Uzm. Dr. İsmail SOLMAZ**

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr. Sami Ulus Kadın  
Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim  
Araştırma Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Kliniği

 0000-0001-7943-9611

**Arş. Gör. Didem SOYDEMİR**

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı  
ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD.

 0000-0002-0832-3512

**Prof. Dr. F. Müjgan SÖNMEZ**

KTÜ Tıp Fakültesi Çocuk Nörolojisi BD.,  
(Emekli Öğretim Üyesi)

 0000-0002-6304-9800

**Uzm. Dr. Süleyman SUNKAK**

T.C. Sağlık Bakanlığı, Kayseri Şehir Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi, Çocuk Kardiyolojisi Kliniği

 0000-0002-6191-9403

**Uzm. Dr. Nurşah YENİAY SÜT**

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Cebeci Çocuk  
Hastanesi, Çocuk Nörolojisi BD.

 0000-0002-8079-7990

**Uzm. Dr. Süleyman ŞAHİN**

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Cebeci Çocuk  
Hastanesi, Çocuk Nörolojisi, BD.

 0000-0001-9673-5826

**Dr. Öğr. Üyesi Abdulkadir ŞAHİN**

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi KBB AD.

 0000-0002-8426-792X

**Öğr. Gör. Dr. Ali ŞAHİN**

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir  
Cerrahisi AD.

 0000-0001-7231-2394

**Dr. Mürşide ŞAHİN**

Kayseri Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk ve  
Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD.

 0000-0002-9719-2920

**Uzm. Dr. Nagihan ERDOĞ ŞAHİN**

Tomarza Yaşar Karayel Devlet Hastanesi  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği

 0000-0002-7144-064X

**Uzm. Dr. Nihal ŞAHİN**

Kocaeli Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Çocuk Romatolojisi Kliniği

 0000-0002-2122-6952

**Doç. Dr. Nilfer ŞAHİN**

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk  
ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD.

 0000-0001-7120-1561

**Uzm. Dr. Arife Derda YÜCEL ŞEN**

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Çocuk Nörolojisi Kliniği

 0000-0002-2656-5611

**Dr. Öğr. Üyesi Esmâ ŞENGENÇ**

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi  
BD.

 0000-0003-4002-785X

**Uzm. Dr. Erdem ŞİMŞEK**

Hatay Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı  
ve Hastalıkları Kliniği

 0000-0002-4413-8779

**Dr. Öğr. Üyesi Ülkü Gül ŞİRAZ**

Erciyes Üniversitesi, Çocuk Endokrinoloji BD.

 0000-0001-7708-3498

**Prof. Dr. Fulya TAHAN**

Erciyes Üniversitesi Çocuk Allerji BD.

 0000-0002-8849-3422

**Dr. Öğr. Üyesi Beril TALİM**

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Patoloji Ünitesi

 0000-0003-2375-7543

**Prof. Dr. Hüseyin TAN**

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Çocuk Nörolojisi BD.

 0000-0003-3331-1828

**Öğr. Gör. S. Berna KIRDÖK TANŞU**

Kapadokya Meslek Yüksekokulu,  
Elektronörofizyoloji Kliniği

 0000-0002-8483-4509

**Emekli Öğr. Üyesi Haydar Ali TAŞDEMİR**

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Çocuk Nörolojisi BD.

ID 0000-0002-8082-3773

**Arş. Gör. Dr. Sema Nur TAŞKIN**

Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi,  
Çocuk Romatoloji BD.

ID 0000-0003-3400-1514

**Prof. Dr. Burak TATLI**

Özel Burak TATLI Çocuk Nörolojisi Kliniği

ID 0000-0002-8965-6668

**Prof. Dr. Serap TEBER**

Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi,  
Çocuk Nörolojisi BD.

ID 0000-0002-6665-2912

**Prof. Dr. Hasan TEKGÜL**

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nörolojisi BD.

ID 0000-0002-9972-0651

**Doç. Dr. Hande GAZETECİ TEKİN**

Bakırçay Üniversitesi Çiğli Eğitim ve Araştırma  
Hastanesi, Çocuk Nörolojisi BD.

ID 0000-0002-4407-164X

**Prof. Dr. Haluk TOPALOĞLU**

Yeditepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları  
AD., Çocuk Nörolojisi BD.

ID 0000-0002-3545-3830

**Prof. Dr. Meral TOPÇU**

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı  
ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD., (Emekli  
Öğretim Üyesi)

ID 0000-0002-8982-3016

**Doç. Dr. Yasemin TOPÇU**

İstanbul Medipol Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve  
Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD.

ID 0000-0001-8404-8770

**Prof. Dr. Ayşe Fahriye TOSUN**

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Çocuk  
Nörolojisi BD.

ID 0000-0003-4261-1021

**Dr. Öğr. Üyesi Filiz TUBAŞ**

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Pediatri  
Kliniği

ID 0000-0002-5405-937X

**Prof. Dr. Meda KONDOLOT**

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve  
Hastalıkları AD., Sosyal Pediatri BD.

ID 0000-0002-1168-3228

**Doç. Dr. Mehmet İbrahim TURAN**

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk  
Nörolojisi BD.

ID 0000-0001-7639-688X

**Prof. Dr. Güzide TURANLI**

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji  
Kliniği, (Emekli Öğretim Üyesi)

ID 0000-0002-2509-4651

**Uzm. Dr. Elif Afat TURGUT**

SBÜ Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Çocuk Enfeksiyon Kliniği

ID 0000-0002-4206-9087

**Doç. Dr. Sevim TÜRAY**

Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi  
BD.

ID 0000-0001-6002-052X

**Prof. Dr. Cemil Yıldırım TÜRK**

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve  
Travmatoloji AD.

ID 0000-0003-3234-4222

**Prof. Dr. Dilşad TÜRKDOĞAN**

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve  
Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD.

ID 0000-0002-6607-5860

**Uzm. Dr. Serkan TÜRKUÇAR**

Konya Şehir Hastanesi, Çocuk Romatoloji BD.

ID 0000-0003-4700-1361

**Uzm. Dr. Çiğdem İLTER UÇAR**

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Cebeci Çocuk  
Hastanesi, Çocuk Nörolojisi

ID 0000-0002-3813-021X

**Dr. Öğr. Üyesi İlyas UÇAR**

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi AD.

ID 0000-0003-3646-5320

**Dr. Öğr. Üyesi Halil ULUTABANCA**

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği

 0000-0001-5912-3222

**Asist. Dr. Ömer UYSAL**

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Erzurum Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD.

 0000-0002-9543-499X

**Prof. Dr. Serap UYSAL**

Koç Üniversitesi Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Çocuk Nörolojisi Kliniği

 0000-0002-9111-2889

**Uzm. Dr. Gamze SARIKAYA UZAN**

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD.

 0000-0002-5028-9995

**Uzm. Dr. Meltem UZUN**

Çocuk Hastalıkları ve Çocuk Nörolojisi Kliniği

 0000-0002-3966-2808

**Doç. Dr. Tuğçe AKSU UZUNHAN**

Prof Dr Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi Çocuk Nörolojisi Kliniği

 0000-0003-0596-2690

**Prof. Dr. Harun ÜLGER**

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anatomi AD.

 0000-0003-3893-6341

**Doç. Dr. Ayşe ÜLGEY**

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD.

 0000-0003-3602-0380

**Prof. Dr. Ekrem ÜNAL**

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Onkoloji BD.

 0000-0002-2691-4826

**Prof. Dr. Aycan ÜNALP**

İzmir Tıp Fakültesi Dr Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Nörolojisi Kliniği

 0000-0002-3611-5059

**Prof. Dr. Bülent ÜNAY**

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD.

 0000-0001-5432-8624

**Doç. Dr. Olcay ÜNVER**

Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Kliniği

 0000-0003-3035-7433

**Uzm. Dr. Pembe SOYLU ÜSTKOYUNCU**

SBÜ, Kayseri Şehir Hastanesi, Çocuk Beslenme ve Metabolizma BD.

 0000-0001-9867-1280

**Prof. Dr. Kazım ÜZÜM**

Özel Acıbadem Kayseri Hastanesi, Çocuk Kardiyolojisi Kliniği

 0000-0001-8194-6444

**Uzm. Dr. Çağdaş VURAL**

Erciyes Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Kardiyoloji BD.

 0000-0003-2734-0972

**Prof. Dr. Dilek YALNIZOĞLU**

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD.

 0000-0001-9294-4305

**Prof. Dr. Ahmet YARAMIŞ**

Özel Muayenehane, Çocuk Nörolojisi Kliniği, Diyarbakır

 0000-0003-2860-2655

**Prof. Dr. Coşkun YARAR**

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Çocuk Nörolojisi BD.

 0000-0001-7462-4578

**Uzm. Dr. Merve YAVUZ**

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi Kliniği

 0000-0002-7143-0943

**Prof. Dr. Arzu YAY**

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji AD.

 0000-0002-0541-8372

**Doç. Dr. Sibel YEL**

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nefrolojisi Kliniği

 0000-0001-8946-0481

**Doç. Dr. Mehmet Fatih YETKİN**

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji BD.

 0000-0002-2541-7107**Uzm. Dr. Çelebi YILDIRIM**

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD.

 0000-0001-9858-454X**Öğr. Gör. Dr. Miraç YILDIRIM**

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Cebeci Çocuk Hastanesi, Çocuk Nörolojisi BD.

 0000-0002-0215-1043**Doç. Dr. Edibe Pembegül YILDIZ**

İstanbul Üniversitesi, Çocuk Sağlığı Enstitüsü, Pediatrik Temel Bilimler

 0000-0002-8016-0404**Prof. Dr. Karamehmet YILDIZ**

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD.

 0000-0001-9344-6949**Dr. Nihal YILDIZ**

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi Kliniği

 0000-0003-0989-842X**Dr. Öğr. Üyesi Ayşegül YILMAZ**

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Genetik Hastalıkları BD.

 0000-0002-3949-8665**Uzm. Dr. Banu KADIOĞLU YILMAZ**

Konya Şehir Hastanesi, Çocuk Metabolizma Hastalıkları Kliniği

 0000-0002-5521-7659**Uzm. Dr. Celil YILMAZ**

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nörolojisi AD.

 0000-0002-0951-8258**Doç. Dr. Deniz YILMAZ**

Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Kliniği

 0000-0002-0789-8955**Öğr. Gör. Dr. Ebru YILMAZ**

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kanka Pediatri Hematoloji-Onkoloji, Kemik İliği Nakli Merkezi

 0000-0003-4802-0986**Prof. Dr. Kutluhan YILMAZ**

Ordu Üniversitesi, Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD.

 0000-0002-3724-7416**Doç. Dr. Sanem YILMAZ**

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD.

 0000-0002-8719-0665**Uzm. Dr. Sema BOZKAYA YILMAZ**

SBÜ Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği

 0000-0002-5389-5616**Prof. Dr. Ünsal YILMAZ**

SBÜ İzmir Tıp Fakültesi, Dr Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi EAH

 0000-0002-7256-8557**Prof. Dr. Yüksel YILMAZ**

Marmara Üniversitesi, Çocuk Nörolojisi Kliniği, (Emekli Öğretim Üyesi)

 0000-0002-5863-1265**Uzm. Dr. Sevgi YİMENİCİOĞLU**

Eskişehir Şehir Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Kliniği

 0000-0002-1598-4423**Prof. Dr. Uluç YIŞ**

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD.

 0000-0001-8355-1411**Prof. Dr. Tahir Kurtuluş YOLDAŞ**

Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji AD.

 0000-0003-4950-9142**Uzm. Dr. Gül YÜCEL**

Konya Şehir Hastanesi Çocuk Nörolojisi BD.

 0000-0001-5753-9048**Uzm. Dr. Gülcan AKYÜZ YÜCEL**

Sancaktepe Şehit Profesör Dr. İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Nörolojisi Kliniği

 0000-0001-8123-4287

**Uzm. Dr. Peren PERK YÜCEL**

İstanbul Başakşehir Çam ve Sakura Hastanesi,  
Çocuk Nörolojisi Kliniği

**ID** 0000-0002-0778-056X

**Prof. Dr. Adnan YÜKSEL**

Biruni Üniversitesi, Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve  
Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD.

**ID** 0000-0002-7275-8254

**Prof. Dr. Deniz YÜKSEL**

SBÜ Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk  
Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Çocuk Nöroloji Eğitim Kliniği

**ID** 0000-0001-8990-023X

**Uzm. Dr. Merve Feyza YÜKSEL**

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Cebeci Çocuk  
Hastanesi, Çocuk Nörolojisi BD.

**ID** 0000-0001-8981-9458

**Dr. Öğr. Üyesi Beste KİPÇAK YÜZBAŞI**

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk  
Nörolojisi BD.

**ID** 0000-0002-9850-931X

**Dr. Öğr. Üyesi Mete ZEYNAL**

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir  
Cerrahisi AD.

**ID** 0000-0002-7398-443X

# BÖLÜM 70

## NÖROMETABOLİK HASTALIKLARA GİRİŞ

Fatih KARDAŞ<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Nörometabolik hastalıklar, vücutta belirli bir kimyasal reaksiyon için gerekli olan bir enzim veya vitaminin eksikliği veya işlevsizliği ile karakterize edilen bir grup bozukluğu ifade eder.<sup>1</sup>

Bir enzimin eksikliği veya işlevsizliği, beyinde belirli tipte nörometabolik hastalıklara yol açan temel bir ürünün (metabolitler) eksikliğine neden olabilir. Bu temel metabolitlerin eksikliği normal beyin gelişimini bozabilir. Ayrıca, bu temel metabolit eksikliği, özellikle çocuklarda gelişen beyinlerde beyin için toksik hale gelebilecek depolanmış materyallere de neden olabilir.<sup>1</sup>

Aksi takdirde toksik malzeme spesifik enzimler tarafından metabolize edilecektir. Bu toksik metabolitlerin birikmesi beyin üzerinde zararlı etkiye sahiptir ve sinir hücrelerinin kaybına ve beyin beyaz ve gri maddelerinin bozulmasına yol açar.<sup>1</sup>

Nörometabolik hastalıklar, bireysel olarak nadir görülen ancak grup olarak önemli bir yükü olan kalıtsal bozukluklardır. Tek bir gendeki kusurlar veya mutasyonlar, önemli nörometabolik hastalığa yol açan ilgili protein enziminin yapısını ve işlevini bozar. Çocuklar aynı

gen mutasyonuna sahip olmalarına rağmen aynı nörometabolik problemlerden muzdarip olmasalar da, bazı çocuklar doğumda ağır hastadır ve semptomların ortaya çıkmasından hemen sonra ölürken, diğerleri sadece hafifçe etkilenebilir ve semptomları daha sonra ortaya çıkabilir. Doğuştan metabolizma hatalarının en yaygın görülen belirtileri nörolojik belirtilerdir. Nörogelişimsel gecikme, bu ilerleyici bozuklukların çoğunda yalnızca ilk belirtilerdir.

Nörolojik semptomlar, birçok kalıtsal metabolik bozuklukla ilişkili ortaya çıkan ve en belirgin klinik problemlerdir. Bununla birlikte, genel olarak nörolojik problemler, özellikle psikomotor retardasyon yaygındır ve kimin araştırılacağına ve yapılacak testin türüne karar vermek genellikle zordur. Başlangıç yaşı ve klinik seyir genellikle bozukluğun metabolik doğasına ilişkin önemli ipuçları sağlar. Bu aynı zamanda patolojinin kapsamının tanımlanmasının çoğu zaman paha biçilmez olduğu bir durumdur. Sinir sistemi içindeki patolojinin kapsamını belirlemenin yanı sıra, kalıtsal metabolik hastalığın hızlı bir şekilde teşhis edilmesi için diğer organ ve dokuların ne ölçüde dâhil olduğunu belirlemek önemlidir.

<sup>1</sup> Dr. Öğr. Üyesi, Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., sevgigumusoglu@hotmail.com

<sup>2</sup> Prof. Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD., drmehmetcanpolat@gmail.com

<sup>3</sup> Prof. Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD., seferkumandas@yahoo.com

4. Dermatolojik anormallikler (örneğin biyotinidaz eksikliği, mitokondriyal hastalıklar, bazı lizozomal depo bozuklukları)
5. Karakteristik MRG anormallikleri (örn. mitokondriyal hastalıklar, glutarik asidüri-1, depolama bozuklukları, konjenital glikozilasyon bozuklukları)
6. Akut metabolik dekompanasyon epizodları (örn. mitokondriyal hastalık, organik asidüri, konjenital glikozilasyon bozuklukları)
7. Dismorfizm (örneğin, depo hastalıkları, peroksizomal hastalıklar, konjenital glikozilasyon bozuklukları)
8. Karakteristik oftalmolojik bulgular (örn. depo hastalığı, mitokondriyal hastalıklar)
9. Karakteristik EEG anormallikleri (örn. Alpers sendromunda epilepsia partialis continua).<sup>35</sup>

Son olarak, sinir sistemini etkileyen çoğu DMH'de, MR'dan önce veya sonra, bir takım ektranörolojik işaretler ve varlığı tanıda çok yardımcı olan çeşitli nörolojik sendromlar bulunmaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Karimzadeh P. Approach to neurometabolic diseases from a pediatric neurological point of view. *Iran J Child Neurol*. 2015;9(1):1-16.
2. Neurologic syndrome. In: *A clinical Guide to Inherited Metabolic Diseases*. Clarke JTR, editör. Cambridge University Press. Newyork. 2006; 28-89.
3. Pediatric Neurometabolic Disorders. In: *Neurology Study Guide*. New York; Springer: p. 2005;217-224.
4. Saudubray JM. Neurometabolic disorders. *J Inherit Metab Dis*. 2009; 32: 595-6.
5. García-Cazorla A, Wolf NI, Mochel F, Hoffmann GF. Neurological Disease. In: *Inherited Metabolic Diseases A Clinical Approach Second Edition*. Hoffmann GF, Zschocke J, Nyhan WL, editörler. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2017. p.251-92.
6. Vaillend C, Poirier R, Larroche S. Genes, plasticity and mental retardation. *Behav Brain Res*. 2008; 192: 88-105.
7. Ramocki MB, Zoghbi HY. Failure of neuronal homeostasis results in common neuropasychiatric phenotypes. *Nature*. 2008; 455: 912-8.
8. Stephen G, Kalhler C, Fahey M. Metabolic disorders and mental retardation. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2003; 117C: 31-41.
9. Garcı́a-Cazorla A, Wolf NI, Serrano M et al. Mental retardation and inborn errors of metabolism. *J Inherit Metab Dis*. 2009; 32: 597-608.
10. Stromberger C, Bodamer OA, Stořckler-Ipsiroglu S. Clinical characteristics and diagnostic clues in inborn errors of creatine metabolism. *J Inherit Metab Dis*. 2003; 26: 299-308.
11. Knerr I, Gibson M, Jakobs, C, Pearl PL. Neuropsychiatric morbidity in adolescent and adult succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency patients. *CNS Spectr*. 2008; 13(7): 598-605.
12. Gitiaux C, Ceballos-Picot I, Marie S et al. Misleading behavioural phenotype with adenylosuccinate lyase deficiency. *Eur J Hum Genet*. 2009; 17(1): 133-6.
13. Krasnewich D, O'Brien K, Sparks S. Clinical features in adults with congenital disorders of glycosylation type Ia (CDG-Ia). *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2007;145C(3): 302-6.
14. Peřrez-Dueřas B, Garcı́a-Cazorla A, Pineda M et al. Longterm evolution of eight Spanish patients with CDG type Ia: typical and atypical manifestations. *Eur J Paediatr Neurol* 2009;13: 444-51.
15. Malm D, Pantel J, Linaker OM. Psychiatric symptoms in alpha-mannosidosis. *J Intellect Disabil Res*. 2005; 49(11): 865-87.
16. Gordon N. Sjöegren-Larsson syndrome. *Dev Med Child Neurol*. 2007; 49: 152-4.
17. Garcı́a-Cazorla A, Wolf NI, Serrano M et al. Inborn errors of metabolism and motor disturbances in children. *J Inherit Metab Dis*. 2009; 32: 618-629.
18. Poretti A, Wolf NI, Boltshauser E. Differential diagnosis of cerebellar atrophy in childhood. *Eur J Paediatr Neurol*. 2008; 12(3):155-167.
19. Prasad A, Greenberg C, Prasad C. Ataxia with identified genetic and biochemical defects. 2005. Erişim tarihi: 01 Haziran 2021. Geneclinics. <http://www.emedicine.com/neuro/topic556.htm>.
20. Fernándeş-Alvarez E, General concepts In: Fernándeş-Alvarez E, Aicardi J (eds) *Movement disorders in children*. London: MacKeith Press; 2001. p 1-23.
21. Assmann B, Surtees R, Hoffmann GF. Approach to the diagnosis of neurotransmitter diseases exemplified by the differential diagnosis of childhood-onset dystonia. *Ann Neurol*. 2003; 54(Suppl 6):S18-24.
22. Sedel F, Barnerias C, Dubourg O, Desguerres I, Lyon-Caen O, Saudubray JM. Peripheral neuropathy and inborn errors of metabolism in adults. *J Inherit Metab Dis*. 2007; 30: 642-653.
23. Mitchell G, Laroche J, Lambert M et al. Neurologic crises in hereditary tyrosinemia. *N Engl J Med*. 1990;322:432-7.
24. Debray FG, Lambert M, Vanasse M et al. Intermittent peripheral weakness as the presenting feature of pyruvate dehydrogenase deficiency. *Eur J Pediatr*. 2006; 165:462-466.
25. Messing R, Simon R. Seizures as a manifestation of systemic disease. *Neurol Clin*. 1986; 4: 563-584.

26. Finsterer J, Mahjoub, SZ. Presentation of adult mitochondrial epilepsy. *Seizure*. 2013; 22: 119-123.
27. Gupta N, Kabra M, Haberle J. Mutation analysis of Indian patients with urea cycle defects. *Indian Pediatr*. 2012; 49: 585-6.
28. Eeg-Olofsson O, Zhang WW, Olsson Y, Jagell, S, Hagenfeldt L. D-2-hydroxyglutaric aciduria with cerebral, vascular, and muscular abnormalities in a 14-year-old boy. *J. Child Neurol*. 2000; 15: 488-492.
29. Teksam O, Yurdakok M, Coskun, T. Molybdenum cofactor deficiency presenting with severe metabolic acidosis and intracranial hemorrhage. *J. Child Neurol*. 2005; 20: 155-7.
30. Pro S, Randi F, Pulitano P, Vicenzini E, Mecarelli O. Non-convulsive status epilepticus characterised exclusively by a language disorder induced by non-ketotic hyperglycaemia. *Epileptic Disord*. 2011; 13: 193-6.
31. Korman SH, Gutman A. Pitfalls in the diagnosis of glycine encephalopathy (non-ketotic hyperglycemia). *Dev Med Child Neurol*. 2002; 44: 712-720.
32. Pearl PL, Shukla L, Theodore WH, Jakobs C, Gibson MK. Epilepsy in succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency, a disorder of GABA metabolism. *Brain Dev*. 2011; 33: 796-805.
33. Lin Lin Lee V, Kar Meng Choo B, Chung YS, P Kundap U, Kumari Y, Shaikh MF. Treatment, Therapy and Management of Metabolic Epilepsy: A Systematic Review. *Int J Mol Sci*. 2018;19(3):871.
34. Burin MG, Scholz AP, Gus R, et al. Investigation of lysosomal storage diseases in nonimmune hydrops fetalis. *Prenat Diagn*. 2004;24: 653-7.
35. Dhamija R, Patterson MC, Wirrell EC. Epilepsy in children--when should we think neurometabolic disease? *Child Neurol*. 2012;27(5):663-671.

# BÖLÜM 71

## LİZOZOMAL DEPO HASTALIKLARI

Mustafa KILIÇ<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Lizozom, ilk kez 1955 yılında Christian de Duve tarafından tanımlandı ve bu tanımlama kendisine 20 yıl sonra Nobel ödülünü kazandı. Günümüze kadar yaklaşık 60 kadar lizozomal depo hastalığı tanımlanmıştır. Nadir ve genetik geçişli hastalıklar olup, çoğunluğu otozomal resesif kalıtım gösterir (Fabry, Hunter, Danon hastalığı ise X'e bağlı kalıtım). Ortalama insidansı 1/5000 olarak tahmin edilmektedir. Kronik, ilerleyici ve çoklu sistem tutulumu ile karakterize olup, oldukça geniş bir spektrumda klinik bulgu verebilir. Hastalığın başlangıç yaşı doğumdan erişkin yaşa kadar değişkenlik gösterebilir. Genel olarak biriken materyale göre sınıflandırılırlar: Mukopolisakkaridozlar (mukopolisakkaritler veya glikozaminoglikanlar), sfingolipidozlar (sfingolipidler) ve oligosakkaridozlar (glikoproteinler) olarak üç ana grupta incelenir. Mukopolisakkaridoz ve lipidozların ortak özelliklerini taşıyan hastalar mukopolisakkaridoz olarak ayrı bir grupta incelenmiştir. Lizozomal lipid depo hastalıkları ise sfingolipidozlar, Niemann-Pick Tip C hastalığı ve Wolman hastalığı (hafif formu kolesterol ester depo hastalığı) olarak üç alt grupta incelenir. Son zamanlarda altta ya-

tan genetik bozuklukların tespiti ile moleküler sınıflama (örnek: enzim eksiklikleri, transport defektleri) yapılmaktadır. Tanı da klinik ve radyolojik bulgular, periferik yayma, kemik iliği incelemesi yardımcı olup, kesin tanı için enzim analizi ve moleküler genetik analiz gerekir. Ayrıca bazı hastalıklar için 'biyomarker' (biyobelirteç) (örnek: Gaucher hastalığı için kitotriosidaz ve lizosfingolipidler; Niemann-Pick tip C için oksisteroller ve lizosfingolipidler) mevcut olup, tanı ve tedavi izleminde yardımcıdır. Lizozomal depo hastalıklarının tedavisi zor olup öncelikli amaç semptomatik tedavi ile hayat kalitesini arttırmaktır. Bununla beraber hematopoietik kök hücre transplantasyonu; globoid hücre lökodistrofisi (Krabbe hastalığı), metakromatik lökodistrofi, Farber hastalığı, mannosidoz, fukosidoz, aspartilg-lukozaminüri, mukopolisakkaridoz tip I, VI, VII ve gaucher tip 1 (tercihen enzim tedavisi), 2, 3'de kullanılmaktadır. Ancak günümüzde bunlardan sadece mukopolisakkaridoz tip I, metakromatik lökodistrofi, Krabbe hastalığı ve mannosidoz'da kesin endikasyon ile yapılmaktadır. Gaucher hastalığı, Fabry hastalığı, Pompe hastalığı, Wolman hastalığı, mannosidoz ve mukopolisakkaridoz tip I, II, IV, VI, VII'de

<sup>1</sup> Prof. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Metabolizma Hastalıkları Kliniği, kilickorkmaz@yahoo.com.tr

sülfat) vardır. Tanı birden fazla sülfataz enzim eksikliğinin gösterilmesi veya moleküler genetik analiz ile konulur. Henüz kesin bir tedavisi yoktur. Destek tedavisi verilir.

### Piknodizostoz

Piknodizostoz otozomal resesif geçişli bir kemik hastalığı olup, osteoklast disfonksiyonu sonucu gelişir. İnsidansı 1/1.7 milyon olarak bildirilmiştir. Katepsin K (lizozomal sistein proteaz) kemiğin rezorbsiyon ve yeniden yapılmasında rol alan osteoklastlarda sık görülür. Bu enzimin eksikliğinde iskelet displazisi oluşur. Boy kısalığı (150-160 cm), kemik yoğunluğunda artma, açık fontaneler, kısmi distal falanks yokluğu, kırılğan kemik ve diş anormallikleri gözlenir. Katepsin K'yı kodlayan gen CTSK olup, 1q21'e lokalizedir. Kesin tedavisi yoktur, semptomatik tedavi önerilir.

### Sistinozis

İnfantil, adolesan ve erişkin olmak üzere üç klinik formu bulunmaktadır. Klasik form olan infantil ya da nefropatik sistinozis, hastaların % 95'ini oluşturmaktadır. Otozomal resesif geçişli bir hastalık olup, insidansı yaklaşık 1/100000-1/200000'dir. Ana bozukluk, lizozomal sistin taşıyıcısının (sistinozin) kalıtsal bozukluğuna bağlı olarak serbest sistinin hücre içerisinde birikimidir. Tanı lökositlerde ya da kültüre fibroblastlarda sistin düzeyi ölçümü ile konulur. Bu hastalarda sistinin böbreklerde birikimi sonucunda proksimal tübül fonksiyon bozukluğu (renal Fankoni sendromu) görülür. Bu durum rikets ve asidoza neden olur. Renal Fankoni sendromu (glukozüri, fosfatüri, jeneralize aminoasidüri) genellikle hayatın ilk yılı içerisinde oluşur. Büyüme-gelişme geriliği, açık ten, saç ve iris rengi, poliüri, polidipsi ilk dekad içerisinde böbrek yetmezliği, gözde sistin kristallerinin birikimine bağlı olarak fotofobi, korneal erezyonlar, yine sistin birikimine bağlı endokrin bezlerde disfonksiyon gözlenir. Böbrek tutulumunun daha geç olduğu ara form (adolesan form) ve sadece korneal tutu-

lumunun olup, böbrek tutulumunun olmadığı erişkin formu vardır. CTSN geni sistin taşıyıcı transmembran protein olan ATP bağımlı sistinozini kodlamaktadır. Tedavide amaç lizozomlarda biriken sistinin uzaklaştırılmasıdır. Sisteamin'in oral (sistemik tedavi için) ve damla (göz için) formları bulunmaktadır. Tedavide faydalı bulunmuştur. Destek tedavisi önemlidir (sodyum bikarbonat, vitamin D, karnitin).

### KAYNAKLAR

1. Bilgin Yüksel. Sfgolipidozlar ve Oligosakkaridozlar. In: Enver Hasanoğlu, Ruhan Düşünel, Aysun Bideci (eds). Temel Pediatri, 1. Baskı, Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, 2010:573-576.
2. Fatih Süheyl Ezgü. Mukopolisakkaridozlar, Lizozomal Transport Bozuklukları. In: Enver Hasanoğlu, Ruhan Düşünel, Aysun Bideci (eds). Temel Pediatri, 1. Baskı, Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, 2010:576-580.
3. Jones S, Wijburg F. Mucopolysaccharidoses, Oligosaccharidoses and Sialic Acid Disorders. In: Saudubray JM, Baumgartner MR, Walter J (eds). Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment, 6th ed, Berlin, Heidelberg: Springer, 2016:577-591.
4. Karaca M, Kılıç M, Karaca Ş, Özgül RK. Mukopolisakkaridozların Kliniği ve Moleküler Genetiği. J LSD. 2012;4:18-31.
5. Kılıç M, Aydın HI. Doğumsal Metabolik Hastalıklarda Hücresel Tedavi Yaklaşımı. Türkiye Klinikleri J Med Oncol-Special Topics. 2014;7:46-57.
6. Krivit W, Peters C, Shapiro EG. Bone marrow transplantation as effective treatment of central nervous system disease in globoid cell leukodystrophy, metachromatic leukodystrophy, adrenoleukodystrophy, mannosidosis, fucosidosis, aspartylglucosaminuria, Hurler, Maroteaux-Lamy, and Sly syndromes, and Gaucher disease type III. Curr Opin Neurol. 1999;12:167-176.
7. McGovern MM, Desnick RJ. Lipidoses (Lysosomal Storage Disorders)/Mucopolisakkaridoses. In: Kliegman RM, Stanton BF, Schor NF, St Geme JW, Behrman RE (eds). Nelson Textbook of Pediatrics, 20th ed, Philadelphia: Elsevier Inc, 2016:705-715.
8. McGovern MM, Desnick RJ. Disorders of Glycoprotein Degradation and Structure. In: Kliegman RM, Stanton BF, Schor NF, St Geme JW, Behrman RE (eds). Nelson Textbook of Pediatrics, 20th ed, Philadelphia: Elsevier Inc, 2016:734-735.
9. Mustafa Kılıç. Mukopolisakkaridoz Tip VI hastalarında enzim replasman tedavisi sonuçları. Hacettepe Üniversitesi Çocuk Metabolizma Hastalıkları Yandal Uzmanlık Tezi, Tez danışmanı: Prof. Dr. H. Serap Sivri, Ankara, 2011.

10. Mustafa Kılıç. Enzim Tedavisi. In: Turgay Coşkun, Murat Yurdakök (eds). *Yenidoğanda Kalıtsal Metabolik Hastalıklar*, 1. Baskı, Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, 2014:473-483.
11. Mustafa Kılıç. Lizozomal Depo Hastalıkları. In: Murat Yurdakök (ed). *Yurdakök Pediatri*, 1. Baskı, Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, 2017:1791-1813.
12. Niaudet P. Cystinosis. In: Saudubray JM, Baumgartner MR, Walter J (eds). *Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment*, 6th ed, Berlin, Heidelberg: Springer, 2016:623-630.
13. Nyhan WL, Barshop BA, Al-Aqeel AI. Mucopolysaccharidoses. In: Nyhan WL, Barshop BA, Al-Aqeel AI (eds). *Atlas of Inherited Metabolic diseases*, 2nd ed, New York: Oxford University Press, 2011:501-551.
14. Nyhan WL, Barshop BA, Al-Aqeel AI. Mucopolipidoses. In: Nyhan WL, Barshop BA, Al-Aqeel AI (eds). *Atlas of Inherited Metabolic diseases*, 2nd ed, New York: Oxford University Press, 2011:553-566.
15. Nyhan WL, Barshop BA, Al-Aqeel AI. Lipid Storage Disorders. In: Nyhan WL, Barshop BA, Al-Aqeel AI (eds). *Atlas of Inherited Metabolic diseases*, 2nd ed, New York: Oxford University Press, 2011:593-699.
16. Pastores GM, Hughes DA. Non-neuronopathic lysosomal storage disorders: Disease spectrum and treatments. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2015;29:173-182.
17. Pastores GM, Maegawa GHB. Neuropathic Lysosomal Storage Disorders. *Neurol Clin*. 2013 (31):1051-1071.
18. Spranger JW. Mucopolysaccharidoses. In: Kliegman RM, Stanton BF, Schor NF, St Geme JW, Behrman RE (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*, 20th ed, Philadelphia: Elsevier Inc, 2016:737-744.
19. Tolunay Baykal, Gülden Hüner. Lizozomal Depo Hastalıkları. In: Olcay Neyzi, Türkan Ertuğrul (eds). *Pediatri*, 3. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2002:720-730.
20. Vanier MT, Caillaud C, Levade T. Disorders of Sphingolipid Synthesis, Sphingolipidoses, Niemann-Pick Disease Type C and Neuronal Ceroid Lipofuscinoses. In: Saudubray JM, Baumgartner MR, Walter J (eds). *Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment*, 6th ed, Berlin, Heidelberg: Springer, 2016:551-577.
21. Winchester B. Lysosomal diseases: diagnostic update. *J Inher Metab Dis*. 2014 (37):599-608.

# BÖLÜM 72

## KONJENİTAL GLİKOZİLASYON BOZUKLUKLARI (CDG)

Mustafa KILIÇ<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Protein ve lipidlerin glikozilasyon bozukluğu ile oluşan oldukça heterojen ve çoğunluğu otozomal resesif geçişli bir grup hastalıktır. İlk kez 1980 yılında Belçika'da Jaak Jaeken tarafından tanımlanmıştır. Konjenital glikozilasyon bozuklukları (Congenital Disorders of Glycosylation, CDG) tipine göre; (1) protein N-glikozilasyon bozuklukları, (2) protein O-glikozilasyon bozuklukları, (3) lipid glikozilasyonu ve glikofosfatidilinositol (GPI) 'anchor' glikozilasyon bozuklukları ve (4) çoklu (multiple) glikozilasyon yolları (N- ve O-) ve diğer yollardaki bozukluklar olarak dört ana grup olarak sınıflandırılır (Tablo 1-5). Son yıllarda gangliosid sentezi ve GPI 'anchor' sistemi ile ilişkili lipid glikozilasyon bozuklukları tanımlanmıştır. En son olarak ta konjenital deglikozilasyon bozuklukları (N-glikanaz 1 eksikliği) ile lizozomal protein deglikozilasyon bozuklukları tanımlanmıştır. Konjenital glikozilasyon bozuklukları için 2009 yılında yeni bir terminoloji kullanılmaya başlanmıştır. Yeni sınıflamada ilgili gen normal yazı ile (italik değil!) belirtildikten sonra '-CDG' eklenmektedir. Örneğin başlangıçta CDG Ia olarak belirlenen tip yeni terminolojide PMM2-CDG;

CDG Ib olarak belirlenen tip ise MPI-CDG olarak belirtilmektedir. Bazı CDG tipleri için de özel hastalık isimleri kullanılmaktadır (Tablo 6). Şimdiye kadar 130'dan fazla alt grup tanımlanmıştır.<sup>1-6</sup>

**Tablo 1: Konjenital Glikozilasyon Bozukluklarının Sınıflaması<sup>4,5,6</sup>**

Protein N-glikozilasyon bozuklukları
Protein O-glikozilasyon bozuklukları
Lipid glikozilasyonu ve GPI 'anchor' glikozilasyon bozuklukları
'Multiple' glikozilasyon ve diğer yollardaki bozukluklar

Glikozilasyon, ribozomlarda amino asit dizisi sentezlenen proteinlerin tam işlevsel olabilmelerini sağlayan post-translasyonel protein modifikasyon türlerinden biridir. Ekstraselüler matriksteki proteinlerin çoğu (örneğin serum proteinleri), membran proteinlerin çoğu ve birçok intraselüler proteinler (örneğin lizozomal enzimler) glikoproteinlerdir (Tablo 7). Proteinlere, endoplazmik retikulum (ER) ve Golgi cisimciğinden geçişleri sırasında şeker gruplarının (glikan) eklendiği karmaşık bir işlemdir. N-glikozilasyonda glikan yapısı, protei-

<sup>1</sup> Prof. Dr., SBÜ, Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Metabolizma Hastalıkları Kliniği, kilickorkmaz@yahoo.com.tr

**KAYNAKLAR**

1. Jaeken J, Matthijs G. Congenital disorders of glycosylation: a rapidly expanding disease family. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2007;8:261-278.
2. Jaeken J, Morava E. Congenital Disorders of Glycosylation, Dolichol and Glycosylphosphatidylinositol Metabolism. In: Saudubray JM, Baumgartner MR, Walter J (eds). *Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment*, 6th ed, Berlin, Heidelberg: Springer, 2016:607-623.
3. McGovern MM and Desnick RJ. Disorders of Glycoprotein Degradation and Structure. In: Kliegman RM, Stanton BF, Schor NF, St Geme JW, Behrman RE (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*, 20th ed, Philadelphia: Elsevier, 2016:734-737.
4. Turgay Coşkun. Konjenital Glikozilasyon Bozuklukları. In: Enver Hasanoglu, Ruhan Düşünsel, Aysun Bideci (eds). *Temel Pediatri*, 1. Baskı, Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, 2010:582-587.
5. Turgay Coşkun. Konjenital Glikozilasyon Bozuklukları. In: Turgay Coşkun, Murat Yurdakök (eds). *Yenidoğanda Kalıtsal Metabolik Hastalıklar*, 1. Baskı, Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, 2014:135-157.
6. Halil İbrahim Aydın. Konjenital Glikozilasyon Bozuklukları. In: Murat Yurdakök (ed). *Yurdakök Pediatri*, 1. Baskı, Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, 2018:181-215.

# BÖLÜM 73

## PEROKSİZOMAL HASTALIKLAR

Mustafa KILIÇ<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Peroksizomal hastalıklar peroksizomal enzimlerin, ilişkili taşıyıcı proteinlerin ya da peroksizomal biyogeneze rol alan proteinlerin eksikliği sonucu gelişen, oldukça geniş klinik spektruma sahip genetik hastalıklardır. Peroksizom, olgun eritrosit hariç tüm hücrelerde bulunur. 50'den fazla peroksizomal enzim tanımlanmıştır. Halen 25 genetik bozukluğa bağlı 15'den fazla peroksizomal hastalık tanımlanmış olup, X'e bağlı geçiş gösteren adrenolökodistrofi (X-ALD) dışında tümü otozomal resesif geçiş gösterir. X-ALD en sık görülen peroksizomal hastalık olup insidansı 1/20000 canlı doğum olarak hesaplanmıştır. Genel peroksizomal hastalık insidansı ise 1/50000 canlı doğum olarak bildirilmiştir. Peroksizomların oluşumunda rol alan proteinler peroksin (peroxin), bunları kodlayan genler PEX genleri olarak adlandırılır. Peroksizomlarda çok uzun ve dallı zincirli yağ asitleri  $\beta$ -oksidasyonu (pristanik asit, 'VLCFA', 'DHCA', 'THCA') ve  $\alpha$ -oksidasyonu (fitanik asit), eterfosfolipid sentezi (plazmalojen) ve glioksilat detoksifikasyonu gerçekleştirilir. Daha çok yenidoğan ve infant döneminde tanı alırken (X-ALD hariç), nadir olarak erişkin yaşta tanı alabilirler.<sup>1-6</sup>

### PATOGENEZ

Peroksizomal biyogeneze bozukluklarında patolojik değişiklikler organların çoğunda olup, nöronal migrasyon bozuklukları, karaciğerde mikronodüler siroz, renal kistler, kondrodizplazi punktata, sensörinöral işitme kaybı, retinopati, konjenital kalp bozuklukları ve dismorfik özellikler karakteristiktir. X-ALD'de primer adrenal yetmezlik, çok uzun zincirli yağ asitlerinin adrenal kortekste birikmesi ile oluşurken; Refsum hastalığı'nda periferik nöropati, fitanik asitin Schwan hücreleri ve miyelinde birikmesi ile oluşur. Peroksizomal biyogeneze bozukluklarında 14 PEX geninde mutasyonlar bildirilmiştir. PEX genleri tarafından kodlanan çeşitli peroksinler, peroksizom biyogenezi ve transmembran transportu için gereklidir. Peroksizomal proteinler, peroksizomun içerisine girebilmek (import) için iki farklı hedefleme sinyalinden (peroxisomal targeting signals, PTS) birini taşırlar. Proteinlerin çoğu PTS1 (reseptör: PEX5) kullanırken; diğer üç enzim (peroksizomal 3-ketoasil-CoA tiolaz, alkil-DHAP sentaz ve fitanoil-CoA hidroksilaz) PTS2 (reseptör: PEX7) kullanır.<sup>1-6</sup>

<sup>1</sup> Prof. Dr., SBÜ, Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Metabolizma Hastalıkları Kliniği, kilickorkmaz@yahoo.com.tr

yonel protein eksikliğinde peroksizom mevcuttur ve katalaz partiküllü fraksiyondadır). Kesin tanı için enzimatik ve moleküler genetik analiz (PEX genleri) gereklidir. Peroksizomal biyogenez bozukluklarının yaklaşık % 60'ında PEX1 geni sorumlu olup, bununda yarısında nispeten daha hafif homozigot p.Gly843Asp (G843D) mutasyonu saptanmıştır. PEX1 genindeki homozigot p.Ile700TyrfsTer42 aminoasit değişikliği ise ağır fenotip ile ilişkilendirilmiştir. Avrupa'da bu sık görülen iki mutasyon dışında genotip-fenotip ilişkisi sınırlıdır.<sup>1-6</sup>

### Ayırıcı Tanı

Peroksizomal biyogenez bozukluklarının bir kısmı adolesan veya erişkin yaşlarda görülen hafif ve atipik formları olup, periferik nöropati ve/veya retinopati, görme bozukluğu, katarakt olan vakalarda ayırıcı tanı da Charcot-Marie-Tooth hastalığı ve Usher sendromu ile karıştırılabilmektedir. Spinal kaslar atrofiler, Prader Willi sendromu, hipotoni-sistinüri sendromu, konjenital glikozilasyon bozuklukları (CDG), mitokondriyal hastalıklar ve diğer genetik sendromlar olabilir. RCDP, kondrodizplazi punktata yapan diğer nedenlerden (Zellweger sendromu, warfarin embriyopatisi, otozomal dominant geçişli 'Conradi Hünermann' sendromu ve X kromozomunun kısa kolunun terminal delesyonu ile giden X-dominant ve X-resesif formlar ile kolesterol sentez basamağındaki 3 $\beta$ -hidroksisteroid- $\Delta$ 8,  $\Delta$ 7-izomeraz eksikliği) ayrılmalıdır.<sup>1-6</sup>

### Tedavi

Henüz küratif bir tedavisi yoktur. Genellikle multidisipliner bir yaklaşımla semptomatik tedavi uygulanır. İştme için cihaz ve büyüme için beslenme desteği gerekir. En etkin tedavi fitanik asit kısıtlı diyet ile klasik Refsum hastalığında bulunmuştur. Çok uzun zincirli yağ asitlerinden ve fitanik asitten kısıtlı diyet, Lorenzo'nun yağı uygulanmaktadır. Kemik iliği transplantasyonu X-ALD'de, hızlı ilerleyen er-

ken çocukluk çağı serebral ALD tipinde, ciddi santral sinir sistemi etkilenmesi olmadan başarılı olabilmektedir. Dokozaheksanoik asit ve kolik asit kullanımı denenmiştir. Prenatal tanı önemlidir.<sup>1-6</sup>

### KAYNAKLAR

1. Ali Dursun. Peroksizomal Bozukluklar. In: Turgay Coşkun, Murat Yurdakök (eds). Yenidoğanda Kalıtsal Metabolik Hastalıklar, 1. Baskı, Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, 2014:115-123.
2. Gülden Gökçay. Peroksizomal Hastalıklar. In: Enver Hasanoğlu, Ruhan Düşünsel, Aysun Bideci (eds). Temel Pediatri, 1. Baskı, Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, 2010:580-583.
3. Raymond GV. Disorders of Very Long Chain Fatty Acids. In: Kliegman RM, Stanton BE, Schor NF, St Geme JW, Behrman RE (eds). Nelson Textbook of Pediatrics, 20th ed, Philadelphia: Elsevier Inc, 2016:684-692.
4. Serpil Uğur Baysal, Gülden Hüner. Peroksizomal Hastalıklar. In: Olcay Neyzi, Türkan Ertuğrul (eds). Pediatri, 3. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2002:730-732.
5. Wanders RJA, Aubourg P, Poll-The BT. Inborn Errors of Non-Mitochondrial Fatty Acid Metabolism Including Peroxisomal Disorders. In: Saudubray JM, Baumgartner MR, Walter J (eds). Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment, 6th ed, Berlin, Heidelberg: Springer, 2016:591-607.
6. Steinberg SJ, Raymond GV, Braverman NE, et al. Zellweger Spectrum Disorder. 2003 Dec 12 [Updated 2020 Oct 29]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2021.

# BÖLÜM 74

## AMİNOASİT METABOLİZMASI BOZUKLUKLARI

Pembe SOYLU ÜSTKOYUNCU<sup>1</sup>

### FENİLKETONÜRİ

#### Giriş

Tedavi edilmediğinde bebeklik ve çocukluk döneminde zihinsel, davranışsal, nörolojik ve fiziksel bozukluklar gelişir. Egzema, azalmış saç, deri ve iris pigmentasyonu, büyüme geriliği, mikrosefali, epilepsi, tremor, spastisite, otizm, EEG anormallikleri gibi nörolojik bozukluklar klinik bulguları arasındadır. En yaygın görülen bulgu irreversible zekâ geriliğidir. Diğer nörolojik bulguları arasında; hiperrefleksi, lökoensefalopati, görme kaybı, parkinson belirtileri ve yürüme bozuklukları ile karakterize olan piramidal bulgular yer alır. Hemen hemen tüm tedavi edilmeyen hastalarda hiperaktivite, stereotipi, saldırganlık, depresyon, anksiyete ve sosyal geri çekilme gibi davranış bozuklukları görülür. Klinik fenotip kan fenilalanin düzeyleri ile ilişkilidir.<sup>1-7</sup> Tek bir vakada ensefalopati bildirilmiştir.<sup>8</sup>

Fenilketonüri, fenilalanin hidrosilaz (PAH) genindeki mutasyonların neden olduğu otozomal resesif geçişli kalıtsal metabolik hastalıktır. Fenilketonüri'de nörolojik hasarın patogenezi tam olarak anlaşılamamış olmakla birlikte artmış kan fenilalanin düzeyleri ile

ilişkilendirilmiştir. Fenilketonüri'de tirozin yarı esansiyel bir amino haline gelir ve kan seviyelerinin azalmasıyla; melanin, dopamin ve norepinefrin gibi biyojenik aminlerin sentezi bozulur. Artmış kan fenilalanin seviyeleri diğer büyük nötral amino asitlerin dengesi bozar. Bunun sonucunda tirozin ve serotoninin beyin konsantrasyonları azalır.<sup>1,3,9,10</sup>

Fenilalanin hidrosilaz eksikliği olan hastaların büyük çoğunluğundaki mutasyonlar compound heterozigottur. Fenilalanin hidrosilaz eksikliğinin yaygınlığı farklı popülasyonlar arasında farklılık göstermektedir. Avrupa'da ortalama prevalans 1:10.000'dir. İrlanda ve ülkemizde daha yüksek oranlar bildirildiği gibi Finlandiya'da daha düşük oranlarda görülmektedir. Klinik fenotipi etkileyen birçok faktör nedeniyle, mutasyonlar ile nörolojik, entelektüel ve davranışsal sonuçlar arasındaki korelasyon zayıftır. BH4 yanıtılığının belirlenmesinde mutasyon analizleri değerlidir ve 950 üzerinde PAH varyantı tanımlanmıştır.<sup>1-3</sup>

Kan fenilalanin düzeyi doğumda normaldir, ancak hayatın ilk günlerinde hızla yükselir. Taramanın yapıldığı gün ve kullanılan metod açısından farklı ülkeler ve merkezler arasında farklılıklar vardır. Kuru kan (DBS) ve plazma

<sup>1</sup> Uzm. Dr., SBÜ, Kayseri Şehir Hastanesi, Çocuk Metabolizma Kliniği, drpembeustkoyuncu@gmail.com

Tablo 2: Biopterin metabolizması bozukluklarının tedavisinde kullanılan ilaçlar<sup>1</sup>

İlaç	Doz	Sıklık	GTPCH	PTPS	PCD	DHPR
BH4	1-3 mg/kg/gün	Günde bir kez	+	+	±	-
5HT	1-2 mg/kg/gün, 4-5 gün boyunca 1-2 mg/kg/gün artışla, 8-10 mg/kg/gün idame doza çıkarılır.	Dört dozda santral sinir sistemi nörotransmitterlerinin sonuçlarına göre nihai doz ayarlanır.	+	+	-	+
L-Dopa (karbidopa ile kombine preparat olarak)	1-2 mg/kg/gün, 4-5 gün boyunca 1-2 mg/kg/gün artışla, 10-12 mg/kg/gün idame doza çıkarılır.	Dört dozda santral sinir sistemi nörotransmitterlerinin sonuçlarına göre nihai doz ayarlanır.	+	+	-	+
Selejilil (1-de- prenil)	0.1-0.25 mg/gün	Üç veya dört bölünmüş dozda (5HT ve L-dopa'ya ek olarak)	±	±	-	±
Entakapon	15 mg/kg/gün	Günde iki veya üç kez	±	±	-	±
Pramipeksol	0.006 mg/kg/gün- 0.035 mg/kg/gün	Günde iki kez	±	±	-	±
Kalsiyum folinat (folinik asid)	15 mg/gün	Günde bir kez	±	±	-	±

Kısaltmalar; BH4, tetrahidrobiopterin; DHPR, dihidropiterin redüktaz GTPCH, guanozin trifosfat siklohidrolaz I; 5HT, 5-hidroksitriptofan; PCD, pterin-4a-karbinolamin dehidratat, PTPS, 6-pürüvoil-tetrahidropterin sentaz

meden önce alınmalıdır. BOS folat düzeyide ölçülmelidir. Hiperprolaktinemi, dopamin eksikliğinin bir sonucu olarak ortaya çıkar ve serum prolaktin ölçümü, yeterli L-dopa replasmanını gösterir.<sup>57</sup> Kan fenilalanin düzeyide izlenmelidir ancak bu yalnızca düşük fenilalanin diyetinin kullanıldığı DHPR eksikliğinde faydalıdır.

### Prognoz

Tedavisiz GTPCH, 6PTPS ve DHPR eksikliğinin doğal seyri, ilerleyici nörolojik hastalık ve erken ölümdür. Prognoz tanı ve tedavinin başlangıç yaşına ve hastalık şiddetine bağlıdır.<sup>50</sup> GTPCH eksikliği olan çocuklarda yeterli kontrol sağlanmasına rağmen öğrenme güçlüğü vardır. PTPS eksikliği olan hastalar, erken dönemde tespit edilirse tatmin edici bilişsel prognoza sahip olabilir. DHPR eksikliği olan hastalara yaşamın ilk aylarında diyet, amin replasmanı ve

folinik asit başlanırsa normal gelişim ve büyüme görülebilir.<sup>1,50</sup>

### KAYNAKLAR

1. Burgard P, Lachmann RH, Walter J. Hyperphenylalaninaemia. In: Saudubray JM, Baumgartner MR, Walter J, eds. Inborn Metabolic Diseases. Diagnosis and Treatment, 6th ed. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2016: 252-64
2. Sousa C, Almeida MF, Sousa Barbosa C et al. The European Phenylketonuria Guidelines and the challenges on management practices in Portugal. J Pediatr Endocrinol Metab. 2019;32(6):623-9
3. van Wegberg AMJ, MacDonald A, Ahring K, et al. The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. Orphanet J Rare Dis. 2017;12(1):162
4. Cottrell D. Prevention and treatment of psychiatric disorders in children with chronic physical illness. Arch Dis Child 2015;100(4):303-4.
5. Wettstein S, Underhaug J, Perez B et al. Linking genotypes database with locus-specific database and genotype-phenotype correlation in phenylketonuria. Eur J Hum Genet 2015;23(3):302-9.
6. Vockley J, Andersson HC, Antshel KM et al. Phenylalanine hydroxylase deficiency: diagnosis and ma-

- nagement guideline. *Genet Med* 2014;16(2):188-200
7. Perez-Duenas B, Valls-Sole J, Fernandez-Alvarez E et al. Characterization of tremor in phenylketonuric patients. *J Neurol* 2005;252(11):1328-34.
  8. Rubin S, Piffer AL, Rougier MB et al. Sight-threatening phenylketonuric encephalopathy in a young adult, reversed by diet. *JIMD Rep* 2013;10:83-5.
  9. Ahring K, Belanger-Quintana A, Dokoupil K et al. Dietary management practices in phenylketonuria across European centres. *Clin Nutr* 2009;28(3):231-6.
  10. Van Spronsen FJ, van Wegberg AMJ, Ahring K et al. Key European Guidelines for the Diagnosis and Management of Patients with Phenylketonuria. *Lancet Endocrinology & Diabetes* 2017;5(9):743-56.
  11. Grosej U, Murko S, Zerjav Tansk M et al. Comparison of tandem mass spectrometry and amino acid analyzer for phenylalanine and tyrosine monitoring—implications for clinical management of patients with hyperphenylalaninemia. *Clin Biochem* 2015; 48(1-2):14-8
  12. Mastrangelo M, Chiarotti F, Berillo L et al. The outcome of white matter abnormalities in early treated phenylketonuric patients: A retrospective longitudinal long-term study. *Mol Genet Metab* 2015;116(3):171-7
  13. Peng H, Peck D, White DA, Christ SE. Tract-based evaluation of white matter damage in individuals with early-treated phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis* 2014;37(2):237-43
  14. White DA, Antenor-Dorsey JA, Grange DK et al. White matter integrity and executive abilities following treatment with tetrahydrobiopterin (BH4) in individuals with phenylketonuria. *Mol Genet Metab* 2013;110(3):213-7.
  15. Cleary MA, Walter JH, Wraith JE, White F, Tyler K, Jenkins JP. Magnetic resonance imaging in phenylketonuria: reversal of cerebral white matter change. *J Pediatr* 1995;127(2):251-5.
  16. van Calcar SC, Ney DM. Food products made with glycomacropptide, a low-phenylalanine whey protein, provide a new alternative to amino acid-based medical foods for nutrition management of phenylketonuria. *J Acad Nutr Diet* 2012;112(8):1201-10.
  17. Walter JH, White FJ, Hall SK et al. How practical are recommendations for dietary control in phenylketonuria? *Lancet* 2002;360(9326):55-7.
  18. Poustie VJ, Wildgoose J. Dietary interventions for phenylketonuria. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;CD001304
  19. Trefz F, Maillot F, Motzfeldt K, Schwarz M. Adult phenylketonuria outcome and management. *Mol Genet Metab* 2011;104:26-30.
  20. Sirtori LR, Dutra-Filho CS, Fitarelli D et al. Oxidative stress in patients with phenylketonuria. *Biochim Biophys Acta* 2005;1740(1):68-73.
  21. Demirdas S, Coakley KE, Bisschop PH et al. Bone health in phenylketonuria: a systematic review and meta-analysis. *Orphanet J Rare Dis* 2015;10:17.
  22. Gokmen H, Ozel KA, Bélanger-Quintana A. Overweight and obesity in PKU: the results from 8 centres in Europe and Turkey. *Mol Genet Metab Rep* 2014;1:483-6
  23. Robertson LV, McStravick N, Ripley S et al. Body mass index in adult patients with diet-treated phenylketonuria. *J Hum Nutr Diet* 2013;26(1):1-6.
  24. Lundstedt G, Johansson A, Melin L, Alm J. Adjustment and intelligence among children with phenylketonuria in Sweden. *Acta Paediatr* 2001;90(10):1147-52.
  25. Fonnesbeck CJ, McPheeters ML, Krishnaswami S, Lindegren ML, Reimschisel T. Estimating the probability of IQ impairment from blood phenylalanine for phenylketonuria patients: a hierarchical meta-analysis. *J Inherit Metab Dis* 2013;36(5):757-66
  26. Sanford M, Keating GM. Spotlight on sapropterin in primary hyperphenylalaninemia. *Bio Drugs* 2009;23(3):201-2.
  27. Gersting SW, Lagler FB, Eichinger A et al. Pahenu1 is a mouse model for tetrahydrobiopterin-responsive phenylalanine hydroxylase deficiency and promotes analysis of the pharmacological chaperone mechanism in vivo. *Hum Mol Genet* 2010;19(10):2039-49.
  28. Staudigl M, Gersting SW, Danecka MK et al. The interplay between genotype, metabolic state and cofactor treatment governs phenylalanine hydroxylase function and drug response. *Hum Mol Genet* 2011;20(13):2628-41.
  29. Lindner M, Gramer G, Garbade SF, Burgard P. Blood phenylalanine concentrations in patients with PAH-deficient hyperphenylalaninaemia off diet without and with three different single oral doses of tetrahydrobiopterin: assessing responsiveness in a model of statistical process control. *J Inherit Metab Dis* 2009;32(4):514-22.
  30. Longo N, Arnold GL, Pridjian G et al. Long-term safety and efficacy of sapropterin: the PKUDOS registry experience. *Mol Genet Metab* 2015;114(4):557-63.
  31. Grange DK, Hillman RE, Burton BK et al. Sapropterin dihydrochloride use in pregnant women with phenylketonuria: an interim report of the PKU MOMS sub-registry. *Mol Genet Metab* 2014;112(1):9-16
  32. Thony B. Long-term correction of murine phenylketonuria by viral gene transfer: liver versus muscle. *J Inherit Metab Dis* 2010;33(6):677-80.
  33. Vajro P, Strisciuglio P, Houssin D et al. Correction of phenylketonuria after liver transplantation in a child with cirrhosis. *N Engl J Med* 1993;329(5):363
  34. Harding CO, Gibson KM. Therapeutic liver repopulation for phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis* 2010;33(6):681-7.
  35. Blau N, Longo N. Alternative therapies to address the unmet medical needs of patients with phenylketonuria. *Expert Opin Pharmacother* 2015;16(6):791-800.
  36. Sarkissian CN, Gamez A, Wang L et al. Preclinical evaluation of multiple species of PEGylated recom-

- binant phenylalanine ammonia lyase for the treatment of phenylketonuria. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105(52):20894-9.
37. Berger V, Larondelle Y, Trouet A, Schneider YJ. Transport mechanisms of the large neutral amino acid L-phenylalanine in the human intestinal epithelial caco-2 cell line. *J Nutr* 2000;130(11):2780-8.
  38. Schindeler S, Ghosh-Jerath S, Thompson S et al. The effects of large neutral amino acid supplements in PKU: an MRS and neuropsychological study. *Mol Genet Metab* 2007;91(1):48-54.
  39. Matalon R, Michals-Matalon K, Bhatia G et al. Large neutral amino acids in the treatment of phenylketonuria (PKU). *J Inherit Metab Dis* 2006;29(6):732-8.
  40. Fonnesbeck CJ, McPheeters ML, Krishnaswami S, Lindegren ML, Reimschisel T. Estimating the probability of IQ impairment from blood phenylalanine for phenylketonuria patients: a hierarchical meta-analysis. *J Inherit Metab Dis*. 2013;36(5):757-66
  41. Waisbren SE, Noel K, Fahrbach K et al. Phenylalanine blood levels and clinical outcomes in phenylketonuria: a systematic literature review and meta-analysis. *Mol Genet Metab*. 2007;92(1-2):63-70.
  42. Moyle JJ, Fox AM, Arthur M, Bynevelt M, Burnett JR. Meta-analysis of neuropsychological symptoms of adolescents and adults with PKU. *Neuropsychol Rev*. 2007;17(2):91-101.
  43. Gassio R, Fuste E, Lopez-Sala A, Artuch R, Vilaseca MA, Campistol J. School performance in early and continuously treated phenylketonuria. *Pediatr Neurol*. 2005;33(4):267-71.
  44. ten Hoedt AE, de Sonnevile LM, Francois B et al. High phenylalanine levels directly affect mood and sustained attention in adults with phenylketonuria: a randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *J Inherit Metab Dis*. 2011;34(1):165-171.
  45. Anjema K, van Rijn M, Verkerk PH, Burgerhof JG, Heiner-Fokkema MR, van Spronsen FJ. PKU: high plasma phenylalanine concentrations are associated with increased prevalence of mood swings. *Mol Genet Metab*. 2011;104(3): 231-4
  46. Diamond A, Prevor MB, Callender G, Druin DP. Prefrontal cortex cognitive deficits in children treated early and continuously for PKU. *Monogr Soc Res Child Dev*. 1997;62(4):1-208.
  47. Ye J, Yang Y, Yu W et al. Demographics, diagnosis and treatment of 256 patients with tetrahydrobiopterin deficiency in mainland China: results of a retrospective, multicentre study. *J Inherit Metab Dis* 2013;36(5):893-901.
  48. Simaite D, Kofent J, Gong M et al. Recessive mutations in PCBD1 cause a new type of early-onset diabetes. *Diabetes*. 2014;63(10):3557-64.
  49. Ferre S, de Baaij JH, Ferreira P et al. Mutations in PCBD1 cause hypomagnesemia and renal magnesium wasting. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25(3):574-86
  50. Opladen T, Hoffmann GF, Blau N. An international survey of patients with tetrahydrobiopterin deficiencies presenting with hyperphenylalaninaemia. *J Inherit Metab Dis* 2012;35(6):963-73.
  51. Liu KM, Liu TT, Lee NC et al. Long-term follow-up of Taiwanese Chinese patients treated early for 6-pyruvoyl-tetrahydropterin synthase deficiency. *Arch Neurol* 2008;65(3):387-92.
  52. Ponzzone A, Guardamagna O, Spada M et al. Differential diagnosis of hyperphenylalaninaemia by a combined phenylalanine-tetrahydrobiopterin loading test. *Eur J Pediatr* 1993;152(8):655-61.
  53. Coughlin II CR, Hyland K, Randall R, Ficicioglu C. Dihydropteridine reductase deficiency and treatment with tetrahydrobiopterin: a case report. *JIMD Reports* 2013;10:53-6
  54. Hyland K. Abnormalities of biogenic amine metabolism. *J Inherit Metab Dis* 1993;16:676-90
  55. Schuler A, Kalmachey R, Barsi P et al. Deprenyl in the treatment of patients with tetrahydrobiopterin deficiencies. *J Inherit Metab Dis* 2000;23(4):329-32.
  56. Porta F, Mussa A, Concolino D, Spada M, Ponzzone A. Dopamine agonists in 6-pyruvoyl tetrahydropterin synthase deficiency. *Neurology* 2009;73(8):633-7
  57. Porta F, Ponzzone A, Spada M. Short prolactin profile for monitoring treatment in BH4 deficiency. *Eur J Paediatr Neurol* 2015;19(3):360-3.

min cevaplı hastalarda 10-1000mg/gün tiamin tedavisi kullanılabilir. Esansiyel aminoasit eksikliği sonucunda anemi, akrodermatit, saç kaybı, büyüme geriliği, baş çevresi büyümesinde duraklama, anoreksi görülebilir. Rekürrent orofaringeal kandidiazis bildirilmiştir.<sup>19,20</sup>

### Acil Durum Tedavisi

İdame tedavisi sırasında ateş, kusma ve ishal gibi hastalıklar katabolizmaya neden olarak kas amino asit salınımında artışa neden olur. Hastalar apati, ataksi, halüsinasyonlar, hipoglisemi ve konvülsiyonlar ile başvurabilir. Yüksek enerji alımı ve diyetten doğal proteinin geçici olarak çıkarılması ve BCAA içermeyen amino asitlerin takviyesi dallı zincirli bileşiklerin birikimini sınırlandırmaya yardımcı olur. Anabolik etkisi nedeniyle, büyük miktarlarda glikoz (%10-12.5) ve sürekli enteral BCAA içermeyen amino asitlerle birlikte intravenöz insülin (0,05-0,20 IU/kg/saat) katabolik atakları tedavi etmek için kullanılabilir. Enteral beslenmenin mümkün olmadığı durumlarda parenteral BCAA içermeyen amino asit karışımı kullanılabilir.<sup>21</sup> Bu tür bir tedavi metabolik dekompanasyonu önleyebilir ve kritik durumdaki çocuklarda ekstrakorporeal toksin uzaklaştırma gerekliliğini ortadan kaldırabilir. Plazma sodyum seviyesi 140-145 meq/l civarında tutulmalıdır.

### Karaciğer Transplantasyonu

Transplantasyonu takiben hastalar artık protein kısıtlı diyetle ihtiyaç duymaz ve katabolik olaylar sırasında metabolik dekompanasyon riski ortadan kalkar.<sup>22,23</sup> Nakil öncesi nörobilişsel bozukluğu olan hastalarda, karaciğer nakli daha fazla beyin hasarını önlemekle birlikte durumu tersine çevirmemektedir.<sup>24</sup>

### Prognoz

Metabolik dekompanasyon dönemleri dışında hastalar genellikle sağlıklı olmakla birlikte ortalama entellektüel performans genellikle normal bireylerin altındadır.<sup>25,26</sup> Entellektü-

el bozukluk plazma lösin düzeylerinin yüksek kalma süresi ile orantılı ve uzun vadede metabolik kontrolün kalitesine bağlıdır.<sup>27</sup> MSUD'nin yenidoğan tarama programlarına dâhil edilmesinin prognozu iyileştirebileceğini düşündürmektedir. Normal gelişim ve normal entellektüel performans uygun tedavi edilen hastalarda plazma lösin seviyeleri normalin 1,5-2 katından fazla değilse elde edilebilir. Ancak bazı hastalarda iyi metabolik kontrole rağmen psikiatrik sorunlar ortaya çıkabilir. Dikkat eksikliği hiperaktivite, anksiyete veya depresyon görülebilir. Metabolik krizlere bağlı ölüm meydana gelebildiğinden, her yaştaki hastanın zamanında değerlendirilmesi ve uygun tedavisi önemlidir.<sup>2</sup>

### KAYNAKLAR

1. Morton DH, Strauss KA, Robinson DL, et al. Diagnosis and treatment of maple syrup disease: a study of 36 patients. *Pediatrics* 2002; 109(6):999-1008.
2. Schiff M, de Baulny HO, Dionisi-Vici C. Branched-chain Organic Acidurias /Acidaemias. In: Saudubray JM, Baumgartner MR, Walter J, eds. *Inborn Metabolic Diseases. Diagnosis and Treatment*, 6th ed. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2016: 277-94.
3. Hassan SA, Gupta V. Maple Syrup Urine Disease. 2021 Feb 6. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan.
4. Blackburn PR, Gass JM, Vairo FPE et al. Maple syrup urine disease: mechanisms and management. *Appl Clin Genet* 2017;10:57-66.
5. Carecchio M, Schneider SA, Chan H et al. Movement disorders in adult surviving patients with maple syrup urine disease. *Mov Disord*. 2011;26(7):1324-8
6. Strauss KA, Carson VJ, Soltys K et al. Branched-chain  $\alpha$ -ketoacid dehydrogenase deficiency (maple syrup urine disease): treatment, biomarkers, and outcomes. *Mol Genet Metab*. 2020; 136(1):207.
7. Fariello G, Dionisi-Vici C, Orazi C et al. Cranial ultrasonography in maple syrup urine disease. *Am J Neuroradiol* 1996;17(2):311-5
8. Sitta A, Ribas GS, Mescka CP, Barschak AG, Wajner M, Vargas CR. Neurological damage in MSUD: the role of oxidative stress *Cell Mol Neurobiol*. 2014;34(2):157-65
9. Schoenberger S, Schweiger B, Schwahn B et al. Demyelination in the brain of adolescents and young adults with maple syrup urine disease. *Mol Genet Metab* 2004;82(1):69-75.
10. Kleopa KA, Raizen DM, Friedrich CA, Brown MJ, Bird SJ. Acute axonal neuropathy in maple syrup urine disease. *Muscle Nerve* 2001;24:284-7

11. Quental S, Vilarinho L, Martins E, et al. Incidence of maple syrup urine disease in Portugal. *Mol Genet Metab* 2010; 100:385.
12. Ali EZ, Ngu LH. Fourteen new mutations of BCKDHA, BCKDHB and DBT genes associated with maple syrup urine disease (MSUD) in Malaysian population. *Mol Genet Metab Rep*. 2018;17:22-30.
13. Brosnan JT, Brosnan ME. Branched-chain amino acids: enzyme and substrate regulation. *J Nutr* 2006; 136(1):207-11.
14. Imtiaz F, Al-Mostafa A, Allam R et al. Twenty novel mutations in BCKDHA, BCKDHB and DBT genes in a cohort of 52 Saudi Arabian patients with maple syrup urine disease. *Mol Genet Metab Rep*. 2017;11:17-23.
15. Maple Syrup Urine Disease. Strauss KA, Puffenberger EG, Carson VJ. 2006 Jan 30 [updated 2020 Apr 23]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, Amemiya A, editors. *GeneReviews* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2020.
16. Puliyaanda DP, Harmon WE, Peterschmitt MJ, Irons M, Somers MJ. Utility of hemodialysis in maple syrup urine disease. *Pediatr Nephrol* 2002;17(4):239–42.
17. Strauss KA, Wardley B, Robinson D et al. Classical maple syrup urine disease and brain development: principles of management and formula design. *Mol Genet Metab* 2010;99(4):333–45
18. Frazier DM, Allgeier C, Homer C, Marriage BJ et al. Nutrition management guideline for maple syrup urine disease: an evidence- and consensus-based approach. *Mol Genet Metab*. 2014;112(3):210-7
19. Puzenat E, Durbise E, Fromentin C, Humbert P, Aubin F. Iatrogenic acrodermatitis enteropathica-like syndrome in leucinosi. *Ann Dermatol Venereol*. 2004;131(8-9):801–4
20. Hidayat S, Yoshino K, Tokunaga C, Hara K, Matsuo M, Yonezawa K. Inhibition of amino acid-mTOR signaling by a leucine derivative induces G1 arrest in Jurkat cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003;301(2):417–23
21. Servais A, Arnoux JB, Lamy C et al. Treatment of acute decompensation of maple syrup urine disease in adult patients with a new parenteral amino-acid mixture. *J Inher Metab Dis* 2013;36(6):939–44
22. Strauss KA, Mazariegos GV, Sindhi R et al. Elective liver transplantation for the treatment of classical maple syrup urine disease. *Am J Transplant* 2006;6(3):557–64
23. Khanna A, Hart M, Nyhan WL et al. Domino liver transplantation in maple syrup urine disease. *Liver Transplant* 2006;12(5):876–82
24. Mazariegos GV, Morton DH, Sindhi R et al. Liver transplantation for classical maple syrup urine disease: long-term follow-up in 37 patients and comparative United Network for Organ Sharing experience. *J Pediatr* 2012;160(1):116–21
25. Hilliges C, Awiszus D, Wendel U. Intellectual performance of children with maple urine disease. *Eur J Pediatr* 1993;155(2):144–7
26. McLaughlin PM, Hinshaw J, Stringer AY. Maple syrup urine disease (MSUD): a case with long-term follow-up after liver transplantation. *Clin Neuropsychol*. 2013;27(7):1199-217
27. Hoffmann B, Helbling C, Schadewaldt P, Wendel U. Impact of longitudinal plasma leucine levels in the intellectual outcome in patients with classic MSUD. *Pediatr Res* 2006;59(1):17–20

yüksek idrar atılımı, genellikle artan plazma tirozin konsantrasyonuna eşlik eder. Tanı, karaciğer veya böbrek biyopsi örneklerinde enzim veya mutasyon analizi ile doğrulanır.<sup>1</sup>

### Tedavi ve Prognoz

Plazma tirozin düzeylerini düşürmenin doğal seyri değiştirip değiştirmeyeceği bilinmemektedir. Neonatal taramayla tespit edilen ve erken tedavi edilen vakalar, nörolojik semptomlara dayanarak teşhis edilenlere göre daha az nörolojik anormalliğe sahip gibi görünmektedir.<sup>37,39</sup> Tip III tirozineminin nörolojik komplikasyonlarının etiolojisi daha iyi anlaşılana kadar hastaları fenilalanin ve tirozinden kısıtlı diyetle en azından erken çocukluk döneminde tedavi etmek uygun olacaktır.

### KAYNAKLAR

- Chakrapani A, Gissen P, McKiernan P. Disorders of Tyrosine Metabolism In: Saudubray JM, Baumgartner MR, Walter J, eds. Inborn Metabolic Diseases. Diagnosis and Treatment, 6th ed. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2016: 266–75
- Gokay S, Soyulu Ustkoyuncu P, Kardas, F, Kendirci M. The outcome of seven patients with hereditary tyrosinemia type 1. JPEM 2016;29(10):1151-7
- Aktuglu-Zeybek C, Kiykim E, Cansever MS. Hereditary Tyrosinemia Type 1 in Turkey. Adv Exp Med Biol. 2017;959:157-172.
- Santra S, Preece MA, Hulton SA, McKiernan PJ. Renal tubular function in children with tyrosinaemia type I treated with nitisinone. J Inherit Metab Dis 2008;31:31(3):399–402
- van Ginkel WG, Jahja R, Huijbregts SCJ, van Spronsen FJ. Neurological and Neuropsychological Problems in Tyrosinemia Type I Patients. Adv Exp Med Biol. 2017;959:111-22
- Arora N, Stumper O, Wright J et al. Cardiomyopathy in tyrosinaemia type I is common but usually benign. J Inherit Metab Dis 2006;29(1):54–7
- Zeybek C, Kiykim E, Soyucen E et al. Hereditary tyrosinemia type 1 in Turkey: twenty year single-center experience. Pediatr Int. 2015;57(2):281-9
- El-Karakasy H, Fahmy M, El-Raziky M et al. Hereditary tyrosinemia type 1 from a single center in Egypt: clinical study of 22 cases. World J Pediatr 2011;7(3):224–31.
- Angileri F, Bergeron A, Morrow G et al. Geographical and ethnic distribution of mutations of the fumarylacetoacetate hydrolase gene in hereditary tyrosinemia type 1. JIMD Rep 2015;19: 43–58.
- Tyrosinemia Type I. Sniderman King L, Trahms C, Scott CR. 2006 Jul 24 [updated 2017 May 25]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, Amemiya A, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2020
- Jorquera R, Tanguay RM. The mutagenicity of the tyrosine metabolite, fumarylacetoacetate, is enhanced by glutathione depletion. Biochem Bio phys Res Commun 1997;232(1):42–8
- Bliksrud YT, Ellingsen A, Bjørås M. Fumarylacetoacetate inhibits the initial step of the base excision repair pathway: implication for the pathogenesis of tyrosinemia type I. J Inherit Metab Dis 2013;36(5):773–8
- Tanguay RM, Jorquera R, Poudrier J, St Louis M. Tyrosine and its catabolites: from disease to cancer. Acta Biochim Pol 1996;43(1):209–16
- Endo F, Sun MS. Tyrosinaemia type I and apoptosis of hepatocytes and renal tubular cells. J Inherit Metab Dis. 2002;25(3):227–34
- Roth KS, Carter BE, Higgins ES. Succinylacetone effects on renal tubular phosphate metabolism: a model for experimental renal Fanconi syndrome. Proc Soc Exp Biol Med 1991;196(4):428–31.
- Giger U, Meyer UA. Effect of succinylacetone on heme and cytochrome P450 synthesis in hepatocyte culture. FEBS Lett 1983;153(2):335–8
- Stenson PD, Mort M, Ball EV et al. The Human Gene Mutation Database: building a comprehensive mutation repository for clinical and molecular genetics, diagnostic testing and personalized genomic medicine. Hum Genet 2014;133(1):1–9.
- De Jesús VR, Adam BW, Mandel D, Cuthbert CD, Matern D. Succinylacetone as primary marker to detect tyrosinemia type I in newborns and its measurement by newborn screening programs. Mol Genet Metab 2014;113(1-2):67–75.
- Stinton C, Geppert J, Freeman K et al. Newborn screening for Tyrosinemia type 1 using succinylacetone-a systematic review of test accuracy. Orphanet J Rare Dis. 2017;12(1):48.
- Cassiman D, Zeevaert R, Holme E, Kvittingen EA, Jaeken J. A novel mutation causing mild, atypical fumarylacetoacetase deficiency (Tyrosinemia type I): a case report. Orphanet J Rare Dis 2009;4:28
- Couce ML, Dalmau J, del Toro M, Pintos-Morell G, Aldámiz-Echevarría L. Spanish Working Group on Tyrosinemia type 1. Tyrosinemia type 1 in Spain: Mutational analysis, treatment and long-term outcome. Pediatr. Int. 2011; 53(6): 985–9
- Hall MG, Wilks MF, Provan WM et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of NTBC (2-(2-nitro-4-fluoromethylbenzoyl)-1,3-cyclohexanedione) and mesotriene, inhibitors of 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase (HPPD) following a single dose to healthy male volunteers. Br J Clin Pharmacol 2001;52(2):169–7

23. Larochelle J, Alvarez F, Bussi eres JF et al. Effect of nitisinone (NTBC) treatment on the clinical course of hepatorenal tyrosinemia in Qu bec. *Mol Genet Metab* 2014;107(1-2):49-54
24. Mayorandan S, Meyer U, Gokcay G et al. Cross-sectional study of 168 patients with hepatorenal tyrosinaemia and implications for clinical practice. *Orphanet J Rare Dis* 2014;9:107
25. de Laet C, Dionisi-Vici C, Leonard JV et al. Recommendations for the management of tyrosinaemia type I. *Orphanet J Rare Dis* 2013;8:8
26. Sundberg J, Wibrand F, Lund AM, Christensen M.J Simultaneous quantification of succinylacetone and nitisinone for therapeutic drug monitoring in the treatment of Tyrosinemia type I. *Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2018;1072:259-66
27. Alvarez F, Mitchell GA Tyrosinemia and Liver Transplantation: Experience at CHU Sainte-Justine. *Adv Exp Med Biol.* 2017;959:67-73.
28. Rootwelt H, Brodtkorb E, Kvittingen EA. Identification of a frequent pseudodeficiency mutation in the fumarylacetoacetase gene, with implications for diagnosis of tyrosinemia type I. *Am J Hum Genet* 1994;55(6):1122-7
29. De Laet C, Terrones MV, Jaeken J et al. Neuropsychological outcome of NTBC-treated patients with tyrosinaemia type I. *Dev Med Child Neurol* 2011;53(10):962-4
30. Bendadi F, de Koning TJ, Visser G et al. Impaired cognitive functioning in patients with tyrosinemia type I receiving nitisinone. *J Pediatr* 2014;164(2):398-401.
31. Rabinowitz LG, Williams LR, Anderson CE et al. Painful keratoderma and photophobia: hallmarks of tyrosinemia type II. *J Pediatr* 1995;126(2):266-9
32. Soares DC, Stroparo MN, Lian YC et al. Herpetiform keratitis and palmoplantar hyperkeratosis: warning signs for Richner Hanhart syndrome. *J Inherit Metab Dis.* 2017;40(3):461
33. Culic V, Betz RC, Refke M, Fumic K, Pavelic J. Tyrosinemia type II (Richner-Hanhart syndrome): a new mutation in the TAT gene. *Eur J Med Genet.* 2011;54(3):205-8
34. Gokay S, Kendirci M, Ustkoyuncu PS et al. Tyrosinemia type II: Novel mutations in TAT in a boy with unusual presentation. *Pediatr Int.* 2016;58(10):1069-72
35. Bohnert A, Anton-Lamprecht I. Richner-Hanhart syndrome: ultrastructural abnormalities of epidermal keratinization indicating a causal relationship to high intracellular tyrosine levels. *J Invest Dermatol* 1982;79(2):68-74
36. Pe a-Quintana L, Scherer G, Curbelo-Est vez ML et al Tyrosinemia type II: Mutation update, 11 novel mutations and description of 5 independent subjects with a novel founder mutation. *Clin Genet.* 2017;92(3):306-17.
37. Meissner T, Betz RC, Pasternack SM et al. Richner-Hanhart syndrome detected by expanded newborn screening. *Pediatr Dermatol* 2008;25(3):378
38. Bouyacoub Y, Zribi H, Azzouz H et al. Novel and recurrent mutations in the TAT gene in Tunisian families affected with Richner-Hanhart syndrome. *Gene* 2013; 529(1): 45-9
39. Barr DG, Kirk JM, Laing SC. Outcome in tyrosinaemia type II. *Arch Dis Child* 1991;66:1249-50
40. Heylen E, Scherer G, Vincent MF, Marie S, Fischer J, Nassogne MC. Tyrosinemia Type III detected via neonatal screening: management and outcome. *Mol Genet Metab.* 2012;107(3):605-7
41. Najafi R, Mostofizadeh N, Hashemipour M. A Case of Tyrosinemia Type III with Status Epilepticus and Mental Retardation. *Adv Biomed Res.* 2018;7:7
42. Szymanska E, Sredzinska M, Ciara E et al. Tyrosinemia type III in an asymptomatic girl. *Mol Genet Metab Rep.* 2015;5:48-50.
43. Barroso F, Correia J, Bandeira A et al. Tyrosinemia Type III: A Case Report of Siblings and Literature Review. *Rev Paul Pediatr.* 2020;38:e2018158.
44. R etschi U, Cerone R, P rez CC et al. Mutations in the 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase gene (HPD) in patients with tyrosinemia type III. *Hum Genet* 2000;106(6):654-62

ğinde normal veya hafif artmış arjinin seviyesi ve CTLN2'de idrar orotik asit bulunmaması ile klasik ASS eksikliğinden ayırt edilebilir. Mutasyon analizi altın standarttır.<sup>38,39</sup>

### Tedavi ve Prognoz

Hemodiyaliz gibi amonyağı hızla azaltmak için önlemler ve intravenöz sodyum benzoat ve sodyum fenilasetat kullanılabilir. Arjinin uygulanmalıdır. Destek tedavisi önemli yer tutar. Ayrıca galaktozemi varlığında laktozsuz bir formül kullanılmalıdır. Yağda çözünen vitaminler ve çinko seviyeleri izlenmeli ve gerektiğinde desteklenmelidir. NICCD'nin idame tedavisi, laktozsuz veya orta zincirli trigliseritle zenginleştirilmiş formülün kullanılmasını içerir. Arjinin (5-15 g/gün) ve sodyum püruvat (3-6 gram) verilmelidir. Hepatosellüler karsinom için dikkatli olmak gereklidir. Steatohepatit ve nöropsikiyatrik belirtiler düzelmezse, karaciğer nakli kalıcı bir tedavi sağlar. FTTDCD için, laktoz içermeyen protein ve orta zincirli trigliserit açısından zengin ve karbonhidrat açısından fakir bir diyet önerilir. CTLN2 için prognoz karaciğer transplantasyonu olmaksızın iyi değildir.<sup>40</sup>

### Karbonik Anhidraz Va Eksikliği

#### Giriş

Karbonik anhidraz Va eksikliği klinik bulguları; yenidoğan döneminde hiperamonyemik ensefalopati bulguları (letarji, beslenme güçlüğü, kilo kaybı, takipne, nöbetler, koma)'dır.<sup>41-43</sup>

Enzim eksikliği sonucunda substrat olarak enzimin bikarbonat sağladığı dört enzimde (karbamoil fosfat sentetaz-1, propionil-CoA karboksilaz, 3-metilcrotonil-CoA karboksilaz, püruvat karboksilaz) işlev bozukluğu görülür.<sup>41</sup>

CA5A mutasyonları sonucunda ortaya çıkar. Henüz yaygın bir mutasyon tanımlanmamıştır.

Plazma amonyak, laktat ve keton düzeyleri yüksektir. Hipoglisemi görülebilir. Solunumsal

alkaloz ve metabolik asidozu içeren kompleks asit-baz bozukluğu mevcut olabilir. Plazma aminoasit analizinde; glutamin ve alanin artışı ile birlikte ve düşük-normal sitrüllin düzeyi mevcuttur. İdrar organik asit analizinde; 3-OH propiyonat, propionilglisin, metilsitrat, laktat, beta-hidroksibutirat ve asetoasetat artışı görülür.<sup>43</sup>

### Tedavi ve Prognoz

Akut ataklar sırasında intravenöz glikoz ve lipidler yoluyla ekstra kalori sağlanmalı. Amonyak yükselirse protein alımı kısıtlanmalı. Plazma amonyak, serum laktat, serum glukozu, kan gazları, elektrolitler ve karaciğer parametreleri izlenmeli. Sodyum benzoat gibi diğer amonyak düşürücü ilaçlar kullanılabilir. Karglumik asit kullanımının etkili olduğu gösterilmiştir. Karbonik anhidraz Va eksikliğinde prognoz mükemmel görünmekle birlikte daha fazla hastanın takip edilmesi gerekmektedir.<sup>43</sup>

### KAYNAKLAR

1. Häberle J, Boddaert N, Burlina A et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders. *Orphanet J Rare Dis* 2012;29:7:32
2. Summar ML, Koelker S, Freedenberg D et al. The incidence of urea cycle disorders. *Mol Genet Metab* 2013;110(1-2):179-80.
3. Summar ML, Koelker S, Freedenberg D et al. The incidence of urea cycle disorders. *European Registry and Network for Intoxication Type Metabolic Diseases (E-IMD)* *Mol Genet Metab*. 2013;110(1-2):179.
4. Matsumoto S, Häberle J, Kido J, Mitsubuchi H, Endo F, Nakamura K. Urea cycle disorders-update. *J Hum Genet*. 2019;64(9):833-47
5. Häberle J, Rubio V. Disorders of the Urea Cycle and Related Enzymes In: Saudubray JM, Baumgartner MR, Walter J, eds. *Inborn Metabolic Diseases. Diagnosis and Treatment*, 6th ed. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2016: 295-308
6. Häberle J, Burlina A, Chakrapani A et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders: First revision. *J Inherit Metab Dis*. 2019;42(6):1192-1230.
7. Nassogne MC, Heron B, Touati G, Rabier D, Saudubray JM. Urea cycle defects: management and outcome. *J Inherit Metab Dis*. 2005;28(3):407-14
8. Alonso E, Rubio V. Orotic aciduria due to arginine deprivation: changes in the levels of carbamoyl phosphate and of other urea cycle intermediates in mouse liver. *J Nutr* 1989;119(8):1188-95.

9. Sancho-Vaello E, Marco-Marín C, Gougeard N et al. Understanding N-acetyl-L-glutamate Synthase Deficiency: Mutational Spectrum, Impact of Clinical Mutations on Enzyme Functionality, and Structural Considerations. *Hum Mutat* 2016;37(7):679-94.
10. Häberle J, Shchelochkov OA, Wang J et al. Molecular defects in human carbamoyl phosphate synthetase I: mutational spectrum, diagnostic and protein structure considerations. *Hum Mutat* 2011;32(6):579-89
11. Summar ML, Mew NA. Inborn Errors of Metabolism with Hyperammonemia: Urea Cycle Defects and Related Disorders. *Pediatr Clin North Am*. 2018;65(2):231-46
12. Albrecht J, Norenberg MD. Glutamine: a Trojan horse in ammonia neurotoxicity. *Hepatology* 2006;44(4):788-94
13. Rangroo Thrane V, Thrane AS, Wang F et al. Ammonia triggers neuronal disinhibition and seizures by impairing astrocyte potassium buffering. *Nat Med* 2013;19(12):1643-8.
14. Ozturk K, McKinney AM, Nascene D. Urea Cycle Disorders: A Neuroimaging Pattern Approach Using Diffusion and FLAIR MRI. *J Neuroimaging*. 2021;31(1):144-50.
15. Pacheco-Colon I, Fricke S, VanMeter J, Gropman AL. Advances in urea cycle neuroimaging: Proceedings from the 4th International Symposium on urea cycle disorders, Barcelona, Spain, September 2013. *Mol Genet Metab* 2014;113(1-2):118-26.
16. Quental R, Azevedo L, Rubio V, Diogo L, Amorim A. Molecular mechanisms underlying large genomic deletions in ornithine transcarbamylase (OTC) gene. *Clin Genet* 2009;75(5):457-64.
17. Batshaw ML, MacArthur RB, Tuchman M. Alternative pathway therapy for urea cycle disorders: twenty years later. *J Pediatr* 2001;138(1):46-54.
18. Brusilow SW. Arginine, an indispensable amino acid for patients with inborn errors of urea synthesis. *J Clin Invest* 1984;74(6):2144-8.
19. Vergano SA, Crossette JM, Cusick FC et al. Improving surveillance for hyperammonemia in the newborn. *Mol Genet Metab* 2013;110(1-2):102-5.
20. Adam S, Almeida MF, Assoun M et al. Dietary management of urea cycle disorders: European practice. *Mol Genet Metab* 2013;110(4):439-45.
21. Batshaw ML, Tuchman M, Summar M, Seminara J. Members of the Urea Cycle Disorders C. A longitudinal study of urea cycle disorders. *Mol Genet Metab* 2014;113(1-2):127-30.
22. Martin-Hernandez E, Aldamiz-Echevarria L, Castejon-Ponce E et al. Urea cycle disorders in Spain: an observational, cross-sectional and multicentric study of 104 cases. *Orphanet J Rare Dis* 2014;9(4):393-7
23. Scholl-Bürgi S, Sigl SB, Häberle J et al. Amino acids in CSF and plasma in hyperammonaemic coma due to arginase1 deficiency. *J Inher Metab Dis* 2008;2:323-8
24. Jorda A, Rubio V, Portoles M, Vilas J, Garcia-Pino JA. A new case of arginase deficiency in a Spanish male. *J Inher Metab Dis* 1986;9(4):393-7.
25. Gomes Martins E, Santos Silva E, Vilarinho S, Saudubray JM, Vilarinho L. Neonatal cholestasis: an uncommon presentation of hyperargininemia. *J Inher Metab Dis* 2010;33(3):503-6
26. Erez A. Argininosuccinic aciduria: from a monogenic to a complex disorder. *Genet Med* 2013;15(4):251-257.
27. Faghfoury H, Baruteau J, de Baulny HO, Häberle J, Schulze A. Transient fulminant liver failure as an initial presentation in citrullinemia type I. *Mol Genet Metab* 2011;102(4):413-7.
28. Nagamani SC, Erez A, Lee B. Argininosuccinate lyase deficiency. *Genet Med* 2012;14:501-7.
29. Engel K, Höhne W, Häberle J. Mutations and polymorphisms in the human argininosuccinate synthetase (ASS1) gene. *Hum Mutat* 2009;30(3):300-7.
30. Balmer C, Pandey AV, Rüfenacht V et al. Mutations and polymorphisms in the human argininosuccinate lyase (ASL) gene. *Hum Mutat* 2014;35(1):27-35.
31. Häberle J, Pauli S, Schmidt E et al. Mild citrullinemia in Caucasians is an allelic variant of argininosuccinate synthetase deficiency (citrullinemia type 1). *Mol Genet Metab* 2003;80(3):302-6.
32. Ficioglu C, Mandell R, Shih VE. Argininosuccinate lyase deficiency: long term outcome of 13 patients detected by newborn screening. *Mol Genet Metab* 2009;98(3):273-7.
33. Silva ES, Cardoso ML, Vilarinho L et al. Liver transplantation prevents progressive neurological impairment in argininemia. *JIMD Rep* 2013;11:25-30.
34. Iijima M, Jalil A, Begum L et al. Pathogenesis of adult-onset type II citrullinemia caused by deficiency of citrin, a mitochondrial solute carrier protein: tissue and subcellular localization of citrin. *Adv Enzyme Regul* 2001;41:325-42
35. Ohura T, Kobayashi K, Tazawa Y et al. Clinical pictures of 75 patients with neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency (NICC D). *J Inher Metab Dis* 2007;30(2):139-44.
36. Vitoria I, Dalmau J, Ribes C et al. Citrin deficiency in a Romanian child living in Spain highlights the worldwide distribution of this defect and illustrates the value of nutritional therapy. *Mol Genet Metab* 2013;110(1-2):181-3.
37. Saheki T, Kobayashi K. Mitochondrial aspartate glutamate carrier (citrin) deficiency as the cause of adult-onset type II citrullinemia (CTLN2) and idiopathic neonatal hepatitis (NICCD). *J Hum Genet* 2002;47(7):333-41.
38. Zhang ZH, Lin WX, Deng M, Zhao XJ, Song YZ. Molecular analysis of SLC25A13 gene in human peripheral blood lymphocytes: Marked transcript diversity, and the feasibility of cDNA cloning as a diagnostic tool for citrin deficiency. *Gene* 2012;511(2):227-34.
39. Dimmock D, Maranda B, Dionisi-Vici C et al. Citrin deficiency, a perplexing global disorder. *Mol Genet Metab* 2009;96(1):44-9.

40. Saheki T, Inoue K, Tushima A, Mutoh K, Kobayashi K. Citrin deficiency and current treatment concepts. *Mol Genet Metab* 2010;100(1):59-64.
41. Diez-Fernandez C, Rüfenacht V, Santra S et al. Defective hepatic bicarbonate production due to carbonic anhydrase VA deficiency leads to early onset life-threatening metabolic crisis. *Genet Med* 2016;18(10):991-1000.
42. van Karnebeek CD, Sly WS, Ross CJ et al. Mitochondrial carbonic anhydrase VA deficiency resulting from CA5A alterations presents with hyperammonemia in early childhood. *Am J Hum Genet* 2014;94(3):453-61.
43. van Karnebeek C, Häberle J. Carbonic Anhydrase VA Deficiency. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH et al. (eds) *GeneReviews*. Seattle, Washington, University of Washington. 2015

## SÜLFÜR İÇEREN AMİNOASİT METABOLİZMASI BOZUKLUKLARI

### Metiyonin S-Adenoziltransferaz Eksikliği

#### Giriş

Öğrenme güçlüğü, distoni veya nörogörüntüleme de hipomiyelinasyon klinik bulguları arasındadır. Nörolojik bulgular plazma metiyonin düzeyleri 800 µmol/l'nin üzerinde olan hastaların çoğunda ortaya çıkarken, daha düşük seviyelerde nadiren görülmektedir.<sup>1-5</sup>

Metiyonin S-adenosiltransferaz (MAT) metiyonini S-adenosilmetiyonine (SAM) dönüştürür. MAT 3 formda mevcuttur. MAT I ve III aynı gen tarafından kodlanır. MAT II ise farklı bir gen tarafından kodlanır ve metiyonini karaciğer dışında SAM'a dönüştürür. MAT I / III eksikliği, otozomal resesif kalıttır.<sup>1-3</sup>

MAT I/III eksikliğinde, plazma metiyonin düzeyi 50-2000 µmol/l arasında değişir. Hipermetiyonineminin diğer nedenleri arasında; karaciğer hastalığı, sistatyonin β-sentaz eksikliği (CBS), S-adenosilhomosistein hidrolaz (SAHH) ve adenzin kinaz (ADK) eksiklikleri veya aşırı metiyonin alımı yer alır. CBS eksikliği diğer hipermetioninemi nedenlerinden plazma total homosistein (tHcy) düzeyi ölçülerek ayırt edilebilir. tHcy MAT I/III, SAHH ve ADK eksikliklerinde hafifçe artabilir. MAT I/III eksikliğinde plazma SAM ve SAH seviyeleri normal iken SAHH, ADK ve CBS eksikliklerinde bu metabolitler artmıştır. Tanı genellikle mutasyon analizi ile doğrulanır.<sup>1-3</sup>

#### Tedavi ve Prognoz

Plazma metionin seviyeleri 800 µmol/l'nin üzerinde olan hastalarda metionin veya protein kısıtlı diyet tedavisi uygulanmaktadır.<sup>1</sup>

bağlarını bozarak lens dislokasyonuna neden olur.<sup>5</sup>

Sülfit oksidaz eksikliği, SUOX'taki mutasyonların neden olduğu otozomal resesif geçişli bir hastalıktır.<sup>5</sup>

Sülfit anstabil olup tamamen güvenilir olmasa da ölçüm çubukları kullanılarak taze idrarda tespit edilebilir. Yüksek S-sülfosistein, amino asit analizi veya LC-MS/MS ile gösterilebilir. Plazma taurin konsantrasyonları yükselir ve plazma total sistein ve tHcy anormal şekilde düşüktür. Ürat ve ksantin konsantrasyonları ise normaldir. Teşhis mutasyon analizi ile doğrulanır.<sup>5</sup>

### Tedavi ve Prognoz

Yenidoğan başlangıçlı vakaların prognozu kötüdür. Düşük sistein ve metiyonin diyetiyle tedavi, hafif formda sülfit oksidaz eksikliği olan hastalara yardımcı olabilir. Betain ve tiamin tedavisinin minimal etkisinin olduğu, sisteamin ve penisilamin tedavisinin etkisiz olduğu gösterilmiştir. Kesin bir tedavisi yoktur.<sup>31</sup>

### Etilmalonik Ensefalopati

#### Giriş

Etilmalonik ensefalopati (EE), psikomotor gerilik, hafiften ağıra kadar değişen zekâ geriliği ile karakterize şiddetli, erken başlangıçlı ve ilerleyici multisistemik hastalıktır. Hipertoni, spastisite ve distoniye dönüşen generalize hipotoni, tonik-klonik nöbetler, mikrovasküler hasar (diffüz ve spontan tekrarlayan peteşi, purpura, mukozal yüzeylerin hemorajisi ve kronik hemorajik diyare) bulguları arasındadır. Bebeklerde sık kusma ve sosyal etkileşim kaybı olur. Konuşma gecikir ve bazı durumlarda hiç yoktur. Yutma güçlüğü ve gelişme geriliği yaygındır. Çocuklar desteksiz yürüyemeyebilir ve tekerlekli sandalyeye bağlı olabilir. Hastaların çoğu ilk on yılda kaybedilir.<sup>36</sup>

Serebral görüntülemelerde putamende, kaudat çekirdeklerde ve periaquaduktal bölgede

nekrotik lezyonlar ve bazen subkortikal beyaz cevher ve beyin sapı anormallikleri görülür. Nörolojik malformasyonlar da rapor edilmiştir.<sup>36</sup> Kortikal atrofi ve diffüz lökoensefalopati ve MR spektroskopide laktat piki görülebilir.<sup>37</sup> Prevalansı bilinmemektedir.

EE, sülfidin detoksifikasyonu için gerekli olan mitokondriyal sülfür dioksijenaz eksikliğinden kaynaklanır.<sup>38</sup> Hidrojen sülfür (H<sub>2</sub>S), CBS ve 3-merkaptosülfürtransferaz tarafından endojen olarak sentezlenir ve ayrıca kalın bağırsakta anaerob bakteriler tarafından oluşturulur. EE'de biriken H<sub>2</sub>S, sitokrom-c oksidazı ve kısa zincirli yağ asidi oksidasyonunu inhibe eder. Bu da etilmalonik asidüriye ve kanda C4 ve C5 açılkarbitinlerin yükselmesine neden olur. H<sub>2</sub>S ayrıca vazoaaktif ve vazotoksik etkilere sahiptir.<sup>5</sup> EE, ETHE1'deki mutasyonların neden olduğu otozomal resesif bir bozukluktur.<sup>39</sup>

Kanda yüksek C4ve C5 açılkarbitinler tespit edilir. İdrar tiyosülfat da belirgin şekilde yükselmiştir. Tanı ETHE1'in mutasyon analizi ile doğrulanır.<sup>5</sup>

### Tedavi ve Prognoz

Tedavide metronidazol ve N-asetilsistein kullanılır.<sup>40</sup> Klinik ve biyokimyasal iyileşme görülse de prognoz genellikle kötüdür. Karaciğer transplantasyonu sonucunda daha iyi sonuçlar elde edilebilir.<sup>41</sup> Tedavideki en önemli kısmı destek tedavisi oluşturur.<sup>36</sup>

### KAYNAKLAR

1. Chien YH, Abdenur JE, Baronio F et al. Mudd's disease (MAT I/III deficiency): a survey of data for MAT1A homozygotes and compound heterozygotes. Orphanet J Rare Dis 2015;10:99
2. Baric I, Staufner C, Augoustides-Savvopoulou P et al. Consensus recommendations for the diagnosis, treatment and follow-up of inherited methylation disorders. J Inherit Metab Dis 2017;40(1):5-20.
3. Kido J, Sawada T, Momosaki K et al. Neonatal methionine adenosyltransferase I/III deficiency with abnormal signal intensity in the central tegmental tract. Brain Dev. 2019;41(4):382-8
4. Nasbahat M, Al-Khenaizan S, Alfadhel M. Methionine adenosyltransferase I/III deficiency: beyond the central nervous system manifestations. Ther Clin Risk Manag 2018;14:225-9

5. Kožich V, Morris AAM, Blom HJ. Disorders of Sulfur Amino Acid Metabolism. In: Saudubray JM, Baumgartner MR, Walter J, eds. *Inborn Metabolic Diseases. Diagnosis and Treatment*, 6th ed. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2016: 357–62
6. Baric I, Fumic K, Glenn B et al. S-adenosylhomocysteine hydrolase deficiency in a human: a genetic disorder of methionine metabolism. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101(12):4234–9
7. Honzik T, Magner M, Krijt J et al. Clinical picture of S-adenosylhomocysteine hydrolase deficiency resembles phosphomannomutase 2 deficiency. *Mol Genet Metab* 2012;107(3):611–3
8. Strauss KA, Ferreira C, Bottiglieri T et al. Liver transplantation for treatment of severe S-adenosylhomocysteine hydrolase deficiency. *Mol Genet Metab* 2015;116(1-2):44–52.
9. Bjursell MK, Blom HJ, Cayuela JA et al. Adenosine kinase deficiency disrupts the methionine cycle and causes hypermethioninemia, encephalopathy, and abnormal liver function. *Am J Hum Genet* 2011;89(4):507–15
10. Staufner C, Lindner M, Dionisi-Vici C et al. Adenosine kinase deficiency: expanding the clinical spectrum and evaluating therapeutic options. *J Inher Metab Dis* 2016;39(2):273–83
11. Mudd SH, Skovby F, Levy HL et al. The natural history of homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency. *Am J Hum Genet* 1985;37(1):1–31
12. Cruysberg JR, Boers GH, Trijbels JM, Deutman AF. Delay in diagnosis of homocystinuria: retrospective study of consecutive patients. *BMJ* 1996;313(7064):1037–40.
13. Sacharow SJ, Picker JD, Levy HL. Homocystinuria Caused by Cystathionine Beta-Synthase Deficiency. 2004 Jan 15 [Updated 2017 May 18]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al. editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2021
14. Skovby F, Gaustadnes M, Mudd SHA revisit to the natural history of homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency. *Mol Genet Metab* 2010;99(1):1–3.
15. Morris AAM, Kožich V, Santra S et al. Guidelines for the diagnosis and management of cystathionine beta-synthase deficiency. *J Inher Metab Dis* 2017; 40(1):49–74
16. Alcaide P, Krijt J, Ruiz-Sala P et al. Enzymatic diagnosis of homocystinuria by determination of cystathionine-ss-synthase activity in plasma using LC-MS/MS. *Clin Chim Acta* 2015;438:261–5.
17. Refsum H, Smith AD, Ueland PM et al. Facts and recommendations about total homocysteine determinations: an expert opinion. *Clin Chem* 2004;50(1):3–32.
18. Stabler SP, Korson M, Jethva R et al. Metabolic profiling of total homocysteine and related compounds in hyperhomocysteinemia: utility and limitations in diagnosing the cause of puzzling thrombophilia in a family. *JIMD Rep* 2013;11:149–63.
19. Huemer M, Kožich V, Rinaldo P et al. Newborn screening for homocystinurias and methylation disorders: systematic review and proposed guidelines. *J Inher Metab Dis* 2015;38(6):1007–19
20. Ludolph AC, Masur H, Oberwittler C et al. Sensory neuropathy and vitamin B6 treatment in homocystinuria. *Eur J Pediatr* 1993;152(3):271
21. Bublil EM, Majtan T. Classical homocystinuria: From cystathionine beta-synthase deficiency to novel enzyme therapies. *Biochimie*. 2020;54(2):140–6
22. Matthews A, Johnson TN, Rostami-Hodjegan A et al. An indirect response model of homocysteine suppression by betaine: optimising the dosage regimen of betaine in homocystinuria. *Br J Clin Pharmacol* 2002;54:140–6
23. Kopecka J, Krijt J, Rakova K, Kožich V. Restoring assembly and activity of cystathionine beta-synthase mutants by ligands and chemical chaperones. *J Inher Metab Dis* 2011;34(1):39–48.
24. Arican P, Gencpinar P, Kirbiyik O et al. The Clinical and Molecular Characteristics of Molybdenum Cofactor Deficiency Due to MOCS2 Mutations. *Pediatr Neurol*. 2019;99:55-9
25. Bayram E, Topcu Y, Karakaya P et al. Molybdenum cofactor deficiency: review of 12 cases (MoCD and review). *Eur J Paediatr Neurol*. 2013;17(1):1-6.
26. Durmaz MS, Özbakır B. Molybdenum cofactor deficiency: Neuroimaging findings *Radiol Case Rep*. 2018;13(3):592-5.
27. Mize C, Johnson JL, Rajagopalan KV. Defective molybdopterin biosynthesis: clinical heterogeneity associated with molybdenum cofactor deficiency. *J Inher Metab Dis* 1995;18(3): 283–90
28. Reiss J, Hahnewald R. Molybdenum cofactor deficiency: Mutations in GPHN, MOCS1, and MOCS2. *Hum Mutat* 2011;32(1):10–8
29. Teksam O, Yurdakok M, Coskun T. Molybdenum cofactor deficiency presenting with severe metabolic acidosis and intracranial hemorrhage. *J Child Neurol* 2005;20(2):155e7
30. Schwahn BC, Van Spronsen FJ, Belaidi AA et al. Efficacy and safety of cyclic pyranopterin monophosphate substitution in severe molybdenum cofactor deficiency type A: a prospective cohort study. *Lancet* 2015;386(1007):1955–63
31. Bindu PS, Nagappa M, Bharath RD, et al. Isolated Sulfite Oxidase Deficiency. 2017 Sep 21. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al. editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2021.
32. Bosley TM, Alorainy IA, Oystreck DT et al. Neurologic injury in isolated sulfite oxidase deficiency. *Can J Neurol Sci*. 2014;41(1):42–8
33. Salih MA, Bosley TM, Alorainy IA, et al. Preimplantation genetic diagnosis in isolated sulfite oxidase deficiency. *Can J Neurol Sci*. 2013;40(1):109–12
34. Bindu PS, Christopher R, Mahadevan A, Bharath RD. Clinical and imaging observations in isolated sulfite oxidase deficiency. *J Child Neurol*. 2011;26(8):1036–40

35. Hoffmann C, Ben-Zeev B, Anikster Y et al. Magnetic resonance imaging and magnetic resonance spectroscopy in isolated sulfite oxidase deficiency. *J Child Neurol.* 2007;22(10):1214–21
36. Di Meo I, Lamperti C, Tiranti V. Ethylmalonic Encephalopathy. 2017 Sep 21. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al. editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2021.
37. Grosso S, Mostardini R, Farnetani MA et al. Ethylmalonic encephalopathy: further clinical and neuroradiological characterization. *J Neurol.* 2002;249(10):1446–50
38. Tiranti V, Viscomi C, Hildebrandt T et al. Loss of ETHE1, a mitochondrial dioxygenase, causes fatal sulfide toxicity in ethylmalonic encephalopathy. *Nat Med* 2009;15(2):200–5
39. Tiranti V, Briem E, Lamantea E et al. ETHE1 mutations are specific to ethylmalonic encephalopathy. *J Med Genet* 2006;43(4):340–6
40. Viscomi C, Burlina AB, Dweikat I et al. Combined treatment with oral metronidazole and N-acetylcysteine is effective in ethylmalonic encephalopathy. *Nat Med* 2010;16(8):869–71
41. Dionisi-Vici C, Diodato D, Torre G et al. Liver transplant in ethylmalonic encephalopathy: a new treatment for an otherwise fatal disease. *Brain* 2016;139(4):1045–51

## Organik Asidemiler

### Giriş

Organik asidüri olarak da bilinen organik asidemiler, anormal organik asit metabolitlerinin birikimi ve idrarda organik asitlerin artmış atılımı ile karakterize kalıtsal metabolik hastalıklardır. Aminoasitlerin katabolik yollarındaki enzim eksikliklerinden kaynaklanırlar. Organik asidemilerin çoğu, yenidoğan döneminde veya erken bebeklik döneminde klinik olarak belirgin hale gelir, ancak ergenliğe veya yetişkinliğe kadar ortaya çıkmayan daha hafif formları vardır. İlk iyilik döneminden sonra, etkilenen çocuklarda artmış anyon açıklı metabolik asidoz atağı gelişir. Sıklıkla sepsis ile karıştırılabilir ve eğer farkına varılmazsa ölüm oranı çok yüksektir. Metabolik dekompanasyon; hastalık, travma, ameliyat veya uzun süreli açlık gibi katabolik durumlar sonrasında ortaya çıkar.<sup>1-2</sup>

Beslenememe, kusma, hipotoni ve komaya ilerleyen letarji ve irritabilite yenidoğan dönemi klinik bulgularıdır. Bebek, çocuk ve yetişkinlerde ise ilk klinik bulgular değişkendir, ancak aynı zamanda letarji, kusma, gelişme geriliği, ensefalopati veya nöbetleri de içerebilir. Büyük hastalarda katabolik durum sonrası ciddi metabolik asidoz, hipoglisemi, hepatomegali, hiperamonyemi ve ketozis ile sonuçlanan akut dekompanasyon görülür.<sup>3</sup>

İlk değerlendirmede kan gazı, amonyak, laktat, pürüvat, glikoz, elektrolitler, BUN, kreatinin, idrar ve kan ketonu ölçümü yapılmalıdır. Tipik olarak artmış anyon açıklı metabolik asidoz, ketozis ve hiperamonyemi görülür. Sıklıkla kemik iliği baskılanması nedeniyle ortaya çıkan nötropeni, trombositopeni veya pansitopeniyi saptamak için tam bir kan sayımı ve periferik yayma değerlendirilmelidir.<sup>3</sup>

Spesifik organik asidemilere idrar organik asitlerinin gaz kromatografi-kütle spektrometresi (GC-MS) veya tandem kütle spektromet-

lerle doğrulanır. İdrar organik asit analizinde 3-MGA gösterebilir ancak normalde olabilir. Tedavi yalnızca destek tedavisidir.<sup>55,56</sup>

### 3-MGA tip IV

Katarakt, nötropeni, epilepsi klinik bulguları arasındadır. Tedavi yalnızca destek tedavisidir.<sup>57,58</sup>

### 3-MGA tip V

Dilate kardiyomiopati, serebellar ataksi, testiküler disgenез ve büyüme geriliği ile karakterizedir. DNAJC19 genindeki mutasyonlardan kaynaklanır.<sup>61</sup> Tedavi yalnızca destek tedavisidir.

## KAYNAKLAR

- Villani GR, Gallo G, Scolamiero E et al. "Classical organic acidurias": diagnosis and pathogenesis. *Clin Exp Med* 2017; 17(3):305
- Akin EÖ, Pekci BB, Eminoglu FT. International classification of functioning, disability and health framework (ICF) based adaptive functioning outcomes of children with organic acidemias from a middle-income country. *Brain Dev.* 2021;43(3):389-95.
- Bakshi NA, Al-Anzi T, Mohamed SY et al. Spectrum of bone marrow pathology and hematological abnormalities in methylmalonic acidemia. *Am J Med Genet A* 2018; 176(3):687.
- Baumgartner MR, Hörster F, Dionisi-Vici C et al. Proposed guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic and propionic acidemia. *Orphanet J Rare Dis* 2014; 9:130.
- Vockley J, Ensenauer R. Isovaleric acidemia: new aspects of genetic and phenotypic heterogeneity. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2006;142C(2):95-103.
- Schiff M, de Baulny HO, Dionisi-Vici C. Branched-chain Organic Acidurias /Acidaemias. In: Saudubray JM, Baumgartner MR, Walter J, eds. *Inborn Metabolic Diseases. Diagnosis and Treatment*, 6th ed. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2016: 277-94.
- Alberola TM, Bautista-Llácer R, Vendrell X et al. Case report: birth of healthy twins after preimplantation genetic diagnosis of propionic acidemia. *J Assist Reprod Genet* 2011; 28(3):211-6.
- Kolker S, Burgard P, Sauer SW, Okun JG. Current concepts in organic acidurias: understanding intra- and extracerebral disease manifestation. *J Inherit Metab Dis.* 2013;36(4):635 -44.
- Feld LG, Neuspiel DR, Foster BA et al. Clinical Practice Guideline: Maintenance Intravenous Fluids in Children. *Pediatrics* 2018; 142(6):e20183083.
- Rajpoot DK, Gargus JJ. Acute hemodialysis for hyperammonemia in small neonates. *Pediatr Nephrol* 2004; 19(4):390-5.
- Levrat V, Forest I, Fouilhoux A et al. Carglumic acid: an additional therapy in the treatment of organic acidurias with hyperammonemia? *Orphanet J Rare Dis* 2008; 3:2.
- Häberle J, Boddaert N, Burlina A et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders. *Orphanet J Rare Dis* 2012; 7:32.
- Ah Mew N, McCarter R, Daikhin Y et al. N-carbamylglutamate augments ureagenesis and reduces ammonia and glutamine in propionic acidemia. *Pediatrics* 2010; 126(1):e208-14
- Grünert SC, Müllerleile S, de Silva L et al. Propionic acidemia: neonatal versus selective metabolic screening. *J Inherit Metab Dis* 2012; 35(1):41-9.
- Manoli I, Sloan JL, Venditti CP. Isolated Methylmalonic Acidemia. 2005 Aug 16 [Updated 2016 Dec 1]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al. editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2021.
- Zsengelle'r ZK, Aljinovic N, Teot LA et al. Methylmalonic acidemia: a megamitochondrial disorder affecting the kidney. *Pediatr Nephrol.* 2014;29(11):2139-46.
- Kendirici M, Kardas F, Üstkoyuncu Soylu P, Gökay S. "Organik Asidemiler" Yurdakök Pediatri, Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, 2017, ss.1667-85
- Shchelochkov OA, Carrillo N, Venditti C. Propionic Acidemia. 2012 May 17 [Updated 2016 Oct 6]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al. editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2021.
- Ugarte M, Pérez-Cerdá C, Rodríguez-Pombo P et al. Overview of mutations in the PCCA and PCCB genes causing propionic acidemia. *Hum Mutat* 1999; 14(4):275-82.
- Kraus JP, Spector E, Venezia S et al. Mutation analysis in 54 propionic acidemia patients. *J Inherit Metab Dis* 2012; 35(1):51-63.
- Mardach R, Verity MA, Cederbaum SD. Clinical, pathological, and biochemical studies in a patient with propionic acidemia and fatal cardiomyopathy. *Mol Genet Metab* 2005; 85(4):286-90.
- Romano S, Valayannopoulos V, Touati G, et al. Cardiomyopathies in propionic aciduria are reversible after liver transplantation. *J Pediatr* 2010; 156(1):128-34.
- Pena L, Burton BK. Survey of health status and complications among propionic acidemia patients. *Am J Med Genet A* 2012; 158A(7):1641-6.
- Tan NS, Bajaj RR, Morel C, Singh SM. Metabolic cardiomyopathy from propionic acidemia precipitating cardiac arrest in a 25-year-old man. *CMAJ* 2018; 190(29):E883-7.
- Bultron G, Seashore MR, Pashankar DS, Husain SZ. Recurrent acute pancreatitis associated with propionic acidemia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 47(3):370-1.

26. Ianchulev T, Kolin T, Moseley K, Sadun A. Optic nerve atrophy in propionic acidemia. *Ophthalmology* 2003; 110(9):1850-4.
27. Baumgartner D, Scholl-Bürgi S, Sass JO et al. Prolonged QTc intervals and decreased left ventricular contractility in patients with propionic acidemia. *J Pediatr* 2007; 150(2):192-7.
28. Jurecki E, Ueda K, Frazier D et al. Nutrition management guideline for propionic acidemia: An evidence- and consensus-based approach. *Mol Genet Metab* 2019; 126(4):341-54.
29. Chapman KA, Gropman A, MacLeod E et al. Acute management of propionic acidemia. *Mol Genet Metab* 2012; 105(1):16-25.
30. Hillman RE, Keating JP, Williams JC. Biotin-responsive propionic acidemia presenting as the ruminantion syndrome. *J Pediatr* 1978; 1978; 92(3):439-41.
31. Sutton VR, Chapman KA, Gropman AL et al. Chronic management and health supervision of individuals with propionic acidemia. *Mol Genet Metab* 2012; 105(1):26-33.
32. Vara R, Turner C, Mundy H et al. Liver transplantation for propionic acidemia in children. *Liver Transpl* 2011; 17(6):661-7.
33. Saudubray JM, Touati G, Delonlay P et al. Liver transplantation in propionic acidemia. *Eur J Pediatr* 1999; 158 Suppl 2:S65.
34. Kasahara M, Sakamoto S, Kanazawa H et al. Living-donor liver transplantation for propionic acidemia. *Pediatr Transplant* 2012; 16(3):230-4.
35. Squires RH, Ng V, Romero R et al. Evaluation of the pediatric patient for liver transplantation: 2014 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American Society of Transplantation and the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *Hepatology* 2014; 60(1):362-98.
36. Rela M, Battula N, Madanur M et al. Auxiliary liver transplantation for propionic acidemia: a 10-year follow-up. *Am J Transplant* 2007; 7(9):2200-3.
37. Ozand PT. Hypoglycemia in association with various organic and amino acid disorders. *Semin Perinatol* 2000; 24(2):172-93.
38. Wu F, Fan SJ, Zhou XH. Neonatal isovaleric acidemia in China: A case report and review of literature. *World J Clin Cases*. 2021;9(2):436-44
39. Mohsen AW, Anderson BD, Volchenboum SL et al. Characterization of molecular defects in isovaleryl-CoA dehydrogenase in patients with isovaleric acidemia. *Biochemistry* 1998; 37(28):10325-35.
40. Ensenauer R, Vockley J, Willard JM et al. A common mutation is associated with a mild, potentially asymptomatic phenotype in patients with isovaleric acidemia diagnosed by newborn screening. *Am J Hum Genet* 2004; 75(6):1136-42.
41. Vockley J, Ensenauer R. Isovaleric acidemia: new aspects of genetic and phenotypic heterogeneity. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2006; 142C(2):95-103.
42. Sarah C Grünert, Martin Stucki, Raphael J Morscher et al. 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency: Clinical, biochemical, enzymatic and molecular studies in 88 individuals. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2012, 7:31
43. Baumgartner MR, Almashanu S, Suormala T et al. The molecular basis of human 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency. *J Clin Invest* 2001; 107(4):495-504.
44. Bannwart C, Wermuth B, Baumgartner R et al. Isolated biotin-resistant deficiency of 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase presenting as a clinically severe form in a newborn with fatal outcome. *J Inherit Metab Dis* 1992; 15(6):863-8.
45. Arnold GL, Salazar D, Neidich JA et al. Outcome of infants diagnosed with 3-methylcrotonyl-CoA-carboxylase deficiency by newborn screening. *Mol Genet Metab* 2012; 106(4):439-41.
46. Niu DM, Chien YH, Chiang CC et al. Nationwide survey of extended newborn screening by tandem mass spectrometry in Taiwan. *J Inherit Metab Dis* 2010; 33(2):295-305.
47. Forsyth R, Vockley CW, Edick MJ et al. Outcomes of cases with 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase (3-MCC) deficiency - Report from the Inborn Errors of Metabolism Information System. *Mol Genet Metab* 2016; 118(1):15-20.
48. Arnold GL, Koeberl DD, Matern D, et al. A Delphi-based consensus clinical practice protocol for the diagnosis and management of 3-methylcrotonyl CoA carboxylase deficiency. *Mol Genet Metab* 2008; 93(4):363-70.
49. Mercimek-Mahmutoglu S, Tucker T, Casey B. Phenotypic heterogeneity in two siblings with 3-methylglutaconic aciduria type I caused by a novel intragenic deletion. *Mol Genet Metab* 2011; 104(3):410-3.
50. Dudipala SC, M P, B KC, Chenalla LK. Acute Encephalopathic Presentation of 3 Methylglutaconic Aciduria Type I With a Novel Mutation in AUH Gene. *Cureus*. 2020;12(12):e11951.
51. Wortmann SB, Kremer BH, Graham A et al. 3-Methylglutaconic aciduria type I redefined: a syndrome with late-onset leukoencephalopathy. *Neurology* 2010; 75(12):1079-83.
52. Kulik W, van Lenthe H, Stet FS et al. Bloodspot assay using HPLC-tandem mass spectrometry for detection of Barth syndrome. *Clin Chem* 2008(2); 54:371-8.
53. Clarke SL, Bowron A, Gonzalez IL et al. Barth syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8:23.
54. Davey KM, Parboosingh JS, McLeod DR et al. Mutation of DNAJC19, a human homologue of yeast inner mitochondrial membrane co-chaperones, causes DCMA syndrome, a novel autosomal recessive Barth syndrome-like condition. *J Med Genet* 2006; 43(5):385-93.
55. Anikster Y, Kleta R, Shaag A, et al. Type III 3-methylglutaconic aciduria (optic atrophy plus syndrome, or Costeff optic atrophy syndrome): identification of the OPA3 gene and its founder mutation in Iraqi Jews. *Am J Hum Genet* 2001; 69(6):1218-24.

56. Anikster Y. Costeff Syndrome. 2006 Jul 28 [Updated 2020 Apr 30]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al. editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2021.
57. Saunders C, Smith L, Wibrand F et al. CLPB variants associated with autosomal-recessive mitochondrial disorder with cataract, neutropenia, epilepsy, and methylglutaconic aciduria. Am J Hum Genet 2015; 96(2):258-65.
58. Gibson KM, Sherwood WG, Hoffman GF et al. Phenotypic heterogeneity in the syndromes of 3-methylglutaconic aciduria. J Pediatr 1991; 118(6):885-90.

## Non Ketotik Hiperglisnemi

### Giriş

Nonketotik hiperglisnemi (NKH), glisin klevaj enzim sisteminin yetersiz aktivitesi ile karakterize olan nörometabolik hastalıktır. Klinik şiddete ve nörogelişimsel prognoza göre klasik NKH; şiddetli klasik NKH ve atenuve klasik NKH olarak sınıflandırılabilir.<sup>1,2</sup>

Varyant NKH, klasik NKH ile benzer bir fenotipe sahiptir ve ana kofaktör lipoik asidin biyosentezini etkileyen mutasyonlardan kaynaklanır. Lipoat sadece glisin klevaj enzim sistemi (GCS) için değil, aynı zamanda pürüvat dehidrogenaz, 2-ketoglutarat dehidrogenaz ve dallı zincirli ketoasit dehidrogenaz için de kofaktördür. Bu bozukluklara aynı zamanda çoklu mitokondriyal disfonksiyon sendromları da denir.<sup>3</sup> Piridoksamin 5-fosfat oksidaz eksikliği GCS dâhil çok sayıda piridoksal-P-bağımlı reaksiyonun azalmış aktivitesine yol açar.<sup>4</sup>

### Şiddetli Klasik NKH

Başlangıç bulguları genellikle yenidoğan döneminde olup, ilk belirtileri arasında; hipotoni, letarji, koma, apne, miyoklonik nöbetler, prenatal dönemde başlamış olabilecek hıçkırık ve pin point pupildir. Apne az sayıda hastada olmasa da, tipik olarak ilk 10 ila 20 gün içinde ventilatör desteğine ihtiyaç duyarlar. Nöbetler tanıda olmayabilir ancak bebeklik döneminde ortaya çıkar. İlk EEG paterni genellikle burst supresyon paternini şeklindedir ve bebeklik döneminde hipsaritmiye ve ardından da multifokal epilepsiye dönüşür. Yenidoğan döneminden sonra gelen hastalarda koma ve apne nadiren tarif edilir. Ağır klasik NKH'si olan hastalar, pes ekinovarus ve yarık dudak-damak gibi konjenital malformasyonlarla başvurabilir. Korpus kallozum agenezisi, hidrosefali, retroserebellar kistler ve serebellar hipoplaziye içeren beyin malformasyonları gösterilmiştir. Korpus kallozum genellikle incedir. MR spektroskopisi ile beyaz ve gri cevherde glisin piki tes-

eder, NKH'li hastalarda plazma ve BOS glisin seviyelerini yükseltir, kore ile ensefalopatiye ve nöbetlerde paradoksal bir artışa yol açar.<sup>38</sup> PNPO'da nöbetler sadece piridoksal-P'ye duyarlıdır.

Diğer bir tedavide ketojenik diyetdir. Nöbetlerin azalmasına ve uyanıklığın artmasına neden olmakla birlikte, EEG paterni üzerindeki etkisi değişkendir ve hipsaritmiye etkisi yoktur.<sup>39</sup> Bir vagal sinir stimülatörü şiddetli NKH'si olan birkaç büyük hastada etkili olmuştur.<sup>40</sup>

Atenüe NKH'de hiperaktivitenin kontrol edilmesi zordur. Hiperaktivite ve davranış sorunları uygulamalı davranış analizi terapisine yanıt verir.<sup>41</sup> Solunum salgısı yönetimi daha büyük ağır NKH hastalarında zordur ve genellikle bir ölümcül komplikasyon olan recurrent pnömoniyi önlemede yardımcı olabilir.

Varyant NKH ve lipoat sentez kusurları için şu anda etkili bir tedavi mevcut değildir. Benzoat ve dekstrometorfanın etkisi yoktur. Katabolizmanın önlenmesi BOLA3 mutasyonları olan hastalarda gerileyen atakların önlenmesine yardımcı olabilir. Yüksek doz lipoat denebilir ancak sonuçlar genellikle olumsuzdur.

### Prognoz

Ağır NKH prognostik faktörleri arasında; yüksek BOS glisin seviyesi ( $> 230 \mu\text{M}$ ) ve beyin MRG'de malformasyonların varlığı iken, atenue NKH'nin prognostik göstergeleri düşük BOS/plazma glisin oranı ( $<0,08$ ), geç başlangıç ( $\geq 4$  ay) ve epilepsi yokluğudur. Sık hıçkırık, EEG'de burst supresyon paterni ve hipsaritmi kötü prognozu gösterir.<sup>42</sup>

Klasik NKH'de rezidüel enzim aktivitesinin varlığının iyi prognozla ilişkili olduğu genotip-fenotip korelasyonu kurulmuştur. İki mutasyonun varlığı rezidüel aktivite olmaksızın her zaman ağır NKH'yi gösterir.<sup>42</sup>

Ağır NKH'li hastaların yaşam süresi nöbet yönetimi ve destekleyici bakımın etkili bir şe-

kilde yapıldığı düşünüldüğünde aylar ile yirmi yılı aşkın bir süre iken, atenue NKH'li hastalar genellikle dekatlarca hayatta kalır.

### KAYNAKLAR

1. Koyata H, Hiraga K. The glycine cleavage system: structure of a cDNA encoding human H-protein, and partial characterization of its gene in patients with hyperglycinemias. *Am J Hum Genet.* 1991;48(2):351-61.
2. Van Hove JLK, Hennermann JB, Coughlin II CR. Nonketotic Hyperglycinemia (Glycine Encephalopathy) and Lipoate Deficiency Disorders. In: Saudubray JM, Baumgartner MR, Walter J, eds. *Inborn Metabolic Diseases. Diagnosis and Treatment*, 6th ed. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2016: 350-6.
3. Feng WX, Zhuo XW, Liu ZM et al. Case Report: A Variant Non-ketotic Hyperglycinemia With GLRX5 Mutations: Manifestation of Deficiency of Activities of the Respiratory Chain Enzymes. *Front Genet.* 2021;12:605778.
4. Alghamdi M, Bashiri FA, Abdelhakim M et al. Phenotypic and molecular spectrum of pyridoxamine-5'-phosphate oxidase deficiency: A scoping review of 87 cases of pyridoxamine-5'-phosphate oxidase deficiency. *Clin Genet.* 2021;99(1):99-110.
5. Krawiec C, Goyal A. Nonketotic Hyperglycinemia. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan.
6. Genç Sel Ç, Kılıç M, Yüksel D et al. Nonketotic hyperglycinemia: Clinical range and outcome of a rare neurometabolic disease in a single-center. *Brain Dev.* 2018;40(10):865-75.
7. Shbarou RM, Boustany RM, Daher RT, Pakdel P, Nouredine A, Karam PE. Outcome of Nonketotic Hyperglycinemia in Lebanon: 14-Year Retrospective Review. *Neuropediatrics.* 2019;50(4):235-43.
8. Chiu CF, Lin JL, Lin JJ, Tseng MH, Lo FS, Chiang MC. Nonketotic Hyperglycinemia of Infants in Taiwan. *Pediatr Neonatol.* 2016;57(5):420-6.
9. Dulac O. Epileptic encephalopathy with suppression-bursts and nonketotic hyperglycinemia. *Handb Clin Neurol.* 2013;113:1785-97.
10. Gabis L, Parton P, Roche P, Lenn N, Tudorica A, Huang W. In vivo 1H magnetic resonance spectroscopic measurement of brain glycine levels in nonketotic hyperglycinemia. *J Neuroimaging.* 2001;11(2):209-11.
11. Mohammad SA, Abdelkhalek HS. Nonketotic hyperglycinemia: spectrum of imaging findings with emphasis on diffusion-weighted imaging. 2017;59(11):1155-63
12. Shin JH, Ahn SY, Shin JH et al. Sequential magnetic resonance spectroscopic changes in a patient with nonketotic hyperglycinemia. *Korean J Pediatr.* 2012;55(8):301-5.
13. Nonketotic Hyperglycinemia. Van Hove JLK, Coughlin CII, Swanson M, et al. 2002: 14 [Updated 2019

- May 23]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al. editors. GeneReviews \* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle. pp. 1993-2020
14. Baker PR II, Friederich MW, Swanson MA et al. Variant non ketotic hyperglycinemia is caused by mutations in LIAS, BOLA3 and the novel gene GLRX5. *Brain* 2014;137(2):366-79
  15. Mayr JA, Zimmermann FA, Fauth C et al. Lipoic acid synthetase deficiency causes neonatal-onset epilepsy, defective mitochondrial energy metabolism, and glycine elevation. *Am J Hum Genet* 2011;89(6):792-7
  16. Mayr JA, Feichtinger RG, Tort F et al. Lipoic acid biosynthesis defects. *J Inher Metab Dis* 2014;37(4):553-6
  17. Tort F, Ferrer-Cortès X, Thió M et al. Mutations in the lipoyltransferase LIPT1 gene cause a fatal disease associated with a specific lipoylation defect of the 2-ketoacid dehydrogenase complexes. *Hum Mol Genet* 2014;23(7):1907-15
  18. Soreze Y, Boutron A, Habarou F et al. Mutations in human lipoyltransferase gene LIPT1 cause a Leigh disease with secondary deficiency for pyruvate and alpha-ketoglutarate dehydrogenase. *Orphanet Rare Dis J* 2013;17:192
  19. Cameron JM, Janer A, Levandovskiy V et al. Mutations in iron-sulfur cluster scaffold genes NFU1 and BOLA3 cause a fatal deficiency of multiple respiratory chain and 2-oxoacid dehydrogenase enzymes. *Am J Hum Genet* 2011;89(4):486-95
  20. Navarro-Sastre A, Tort F, Stehling O et al. A fatal mitochondrial disease is associated with defective NFU1 function in the maturation of a subset of mitochondrial Fe-S proteins. *Am J Hum Genet* 2011;89(5):656-67
  21. Ahting U, Mayr JA, Vanlander AV et al. Clinical, biochemical, and genetic spectrum of seven patients with NFU1 deficiency. *Front Genet* 2015;6:123
  22. Al-Hassnan ZN, Al-Dosary M, Alfadhel M et al. ISCA2 mutation causes infantile neurodegenerative mitochondrial disorder. *J Med Genet* 2015;52(3):186-94.
  23. Ajit Bolar N, Vanlander AV, Wilbrecht C et al. Mutation of the iron-sulfur cluster assembly gene IBA57 causes severe myopathy and encephalopathy. *Hum Mol Genet* 2013;22(13):2590-602.
  24. Lossos A, Stämpfig C, Stevanin G et al. Fe/S protein assembly gene IBA57 mutation causes hereditary spastic paraplegia. *Neurology* 2015;84(7):659-67.
  25. Ichinohe A, Kure S, Mikawa S et al. Glycine cleavage system in neurogenic regions. *Eur J Neurosci* 2004;19(9):2365-70.
  26. Kanno J, Hutchin T, Kamada F et al. Genomic deletion within GLDC is a major cause of non-ketotic hyperglycinaemia. *J Med Genet* 2006;44(3):e69
  27. Swanson MA, Coughlin Jr CR, Scharer GH et al. Biochemical and Molecular Predictors for Prognosis in Nonketotic Hyperglycinemia. *Annals of Neurology* 2015;78(4):606-18.
  28. Jones CM, Smith M, Henderson MJ. Reference data for cerebrospinal fluid and the utility of amino acid measurement for the diagnosis of inborn errors of metabolism. *Ann Clin Biochem.* 2006;43(1):63-6
  29. Aburahma S, Khassawneh M, Griebel M et al. Pitfalls in measuring cerebrospinal fluid glycine levels in infants with encephalopathy. *J Child Neurol* 2011;26(6):703-6.
  30. Christodoulou J, Kure S, Hayasaka K, Clarke JT. Atypical nonketotic hyperglycinemia confirmed by assay of the glycine cleavage system in lymphoblasts. *J Pediatr.* 1993;123(1):100-2.
  31. Applegarth DA, Toone JR. Nonketotic hyperglycinemia (glycine encephalopathy): laboratory diagnosis. *Mol Genet Metab* 2001; 74(1-2):139-46.
  32. Van Hove JLK, Vande Kerckhove K, Hennermann JB et al. Benzoate treatment and the glycine index in nonketotic hyperglycinaemia. *J Inher Metab Dis* 2005;28(5):651-63
  33. Wolff JA, Kulovich S, Yu AL et al. The effectiveness of benzoate in the management of seizures in nonketotic hyperglycinemia. *Am J Dis Child* 1986;140(6):596-602
  34. Van Hove JLK, Kishnani P, Muenzer J et al. Benzoate therapy and carnitine deficiency in non-ketotic hyperglycinemia. *Am J Med Genet* 1995;59(4):444-53.
  35. Zubarioglu T, Kiykim E, Cansever MS, Aktuglu Zeybek C, Yalcinkaya C. Neonatal nonketotic hyperglycinemia: diffusion-weighted magnetic resonance imaging and diagnostic clues. *Acta Neurol Belg.* 2016;116(4):671-3.
  36. Bjoraker KJ, Swanson MA, Coughlin CR 2nd et al. Neurodevelopmental outcome and treatment efficacy of benzoate and dextromethorphan in siblings with attenuated nonketotic hyperglycinemia. *J Pediatr* 2016;170:234-9.
  37. Tekgul H, Serdaroglu G, Karapinar B et al. Vigabatrin caused rapidly progressive deterioration in two cases with early myoclonic encephalopathy associated with nonketotic hyperglycinemia. *J Child Neurol* 2006;21(1):82-4.
  38. Tsuyusaki Y, Shimbo H, Wada T et al. Paradoxical increase in seizure frequency with valproate in nonketotic hyperglycinemia. *Brain Dev* 2012;34(1):72-5.
  39. Cusmai R, Martinelli D, Moavero R et al. Ketogenic diet in early myoclonic encephalopathy due to non ketotic hyperglycinemia. *Eur J Paediatr Neurol* 2012;16(5):509-13.
  40. Tsao C-Y. The efficacy of vagus nerve stimulation in intractable epilepsy associated with nonketotic hyperglycinemia in two children. *J Child Neurol* 2010;25(3):375-8.
  41. Ramirez N, Flynn JM, Csaldac F et al. Musculoskeletal manifestations of neonatal nonketotic hyperglycinemia. *J Child Orthop* 2012;6(3):199-203.
  42. Hennermann JB, Berger JM, Grieben U, Scharer G, Van Hove JL. Prediction of long-term outcome in glycine encephalopathy: a clinical survey. *J Inher Metab Dis.* 2012;35(2):253-61.

mektedir.<sup>61</sup> Standart metabolik tetkikler normaldir. Spesifik tedavisi yoktur.

## KAYNAKLAR

- Hoffmann GF, Kölker S. Cerebral Organic Acid Disorders and Other Disorders of Lysine Catabolism In: Saudubray JM, Baumgartner MR, Walter J, eds. Inborn Metabolic Diseases. Diagnosis and Treatment, 6th ed. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2016: 333–48.
- Dancis J, Hutzler J, Ampola MG et al. The prognosis of hyperlysinemia: an interim report. *Am J Hum Genet* 1983;35(3):438–42
- Houten SM, Te Brinke H, Denis S et al. Genetic basis of hyperlysinemia. *Orphanet J Rare Dis.* 2013;8:57
- Sacksteder KA, Biery BJ, Morell JC et al. Identification of the  $\alpha$ -aminoacidic semialdehyde synthase gene, which is defective in familial hyperlysinemia. *Am J Hum Genet* 2000;66(6):1736–43
- Przyrembel H. Disorders of ornithine, lysine and tryptophan. In: Blau N, Duran Blaskovics M, Gibson KM (eds) Physician's guide to the laboratory diagnosis of inherited metabolic disease. Chapman & Hall, London, 2002 pp 277–300.
- Danhauser K, Sauer SW, Haack TB et al. DHTKD1 mutations cause 2-aminoacidic and 2-oxoacidic aciduria. *Am J Hum Genet.* 2012;91(6):1082–7
- Xu WY, Gu MM, Sun LH et al. A nonsense mutation in DHTKD1 causes Charcot-Marie-Tooth disease type 2 in a large Chinese pedigree. *Am J Hum Genet* 2012;91(6):1088–94
- Glutaric Acidemia Type 1. Larson A, Goodman S. 2019 Sep 19. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Mirzaa G, Amemiya A, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2021.
- Strauss KA, Puffenberger EG, Robinson DL, Morton DH. Type I glutaric aciduria, part 1: natural history of 77 patients. *Am J Med Genet* 2003;2003;121C(1):38–52
- Kölker S, Garbade SF, Greenberg CR et al. Natural history, outcome and treatment efficacy in children and adults with glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *Pediatr Res* 2006;59(6):840–7
- Strauss KA, Morton DH. Type I glutaric aciduria, part 2: a model of acute striatal necrosis. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2003;121C(1):53–70
- Danhauser K, Sauer SW, Haack TB et al. DHTKD1 mutations cause 2-aminoacidic and 2-oxoacidic aciduria. *Am J Hum Genet* 2012;91(6):1082–7
- Hartley LM, Khwaja OS, Verity CM. Glutaric aciduria type 1 and nonaccidental head injury. *Pediatrics* 2001; 107(1):174–5
- Hoffmann GF, Trefz FK, Barth PG, et al. Glutaryl-coenzyme A dehydrogenase deficiency: a distinct encephalopathy. *Pediatrics* 1991; 88(6):1194–203.
- Gordon N. Glutaric aciduria types I and II. *Brain Dev* 2006; 28(3):136–40
- Bodamer O. Subdural hematomas and glutaric aciduria type I. *Pediatrics* 2001; 107(2):451
- Morris AA, Hoffmann GF, Naughten ER et al. Glutaric aciduria and suspected child abuse. *Arch Dis Child* 1999; 80(5):404–5
- Mohammad SS, Angiti RR, Biggin A, et al. Magnetic resonance imaging pattern recognition in childhood bilateral basal ganglia disorders. *Brain Commun.* 2020;2(2):178
- Kölker S, Hoffmann GF, Schor DS et al. Glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency: region-specific analysis of organic acids and acylcarnitines in post mortem brain predicts vulnerability of the putamen. *Neuropediatrics* 2003; 34(5):253–60
- Funk CB, Prasad AN, Frosk P et al. Neuropathological, biochemical and molecular findings in a glutaric acidemia type 1 cohort. *Brain* 2005; 128(4):711–22
- Hoffmann GF, Athanassopoulos S, Burlina AB et al. Clinical course, early diagnosis, treatment, and prevention of disease in glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *Neuropediatrics* 1996; 27(3):115–23
- Boy N, Mengler K, Thimm E, et al. Newborn screening: A disease-changing intervention for glutaric aciduria type 1. *Ann Neurol* 2018; 83(5):970–9
- Boy N, Mühlhausen C, Maier EM et al. Proposed recommendations for diagnosing and managing individuals with glutaric aciduria type I: second revision. *J Inher Metab Dis.* 2017;40(1):75–101
- Herskovitz M, Goldsher D, Sela BA, Mandel H. Subependymal mass lesions and peripheral polyneuropathy in adult-onset glutaric aciduria type I. *Neurology.* 2013;81(9):849–50
- Serrano Russi A, Donoghue S, Boneh A, Manara R, Burlina AB, Burlina AP. Malignant brain tumors in patients with glutaric aciduria type I. *Mol Genet Metab.* 2018;125(3):276–80
- Vester ME, Visser G, Wijburg F, van Spronsen FJ, Williams M, van Rijn RR. Occurrence of subdural hematomas in Dutch glutaric aciduria type 1 patients. *Eur J Pediatr.* 2016;175(7):1001–6
- Sauer SW, Okun JG, Schwab MA et al. Bioenergetics in glutaryl-coenzyme A dehydrogenase deficiency: a role for glutaryl-coenzyme A. *J Biol Chem* 2005;280(23):2180–6
- Strauss KA, Donnelly P, Wintermark M. Cerebral haemodynamics in patients with glutaryl-coenzyme A dehydrogenase deficiency. *Brain* 2010;133(1):76–92.
- Heringer J, Boy SPN, Ensenaer R et al. Use of guidelines improves the outcome in glutaric aciduria type I. *Ann Neurol* 2010;68(5):743–52
- Tsai FC, Lee HJ, Wang AG et al. Experiences during newborn screening for glutaric aciduria type 1: diagnosis, treatment, genotype, phenotype, and outcomes. *J Chin Med Assoc.* 2017;80(4):253–61
- Stenson PD, Mort M, Ball EV, Shaw K, Phillips AD, Cooper DN. The Human Gene Mutation Database: building a comprehensive mutation repository for clinical and molecular genetics, diagnostic testing and personalized genomic medicine. *Hum Genet.* 2014;133(1):1–9.

32. Lindner M, Kölker S, Schulze A et al. Neonatal screening for glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *J Inher t Metab Dis* 2004;27(6):851-9
33. Kölker S, Christensen E, Leonard JV et al. Diagnosis and management of glutaric aciduria type I--revised recommendations. *J Inher t Metab Dis* 2011;34(3):677-94
34. Kölker S, Garbade SF, Boy N et al. Decline of acute encephalopathic crises in children with glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency identified by newborn screening in Germany. *Pediatr Res* 2007;62(3):357-63.
35. Strauss KA, Lazovic J, Wintermark M et al. Multimodal imaging of striatal degeneration in Amish patients with glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *Brain* 2007;130(7):1905-20
36. Chen E, Nyhan WL, Jakobs C et al. L-2-Hydroxyglutaric aciduria: neuropathological correlations and first report of severe neurodegenerative disease and neonatal death. *J Inher t Metab Dis* 1996;19(3):335-43
37. Moroni I, D'Incerti L, Farina L et al. Clinical, biochemical and neuroradiological findings in L-2-hydroxyglutaric aciduria. *Neurol Sci* 2000;21(2):103-8.
38. Moroni I, Bugiani L, D'Incerti C et al. L-2-Hydroxyglutaric aciduria and brain malignant tumors: A predisposing condition? *Neurology* 2004;62(10):1882-4
39. Rzem R, Veiga-da-Cunha M, Noel G et al. A gene encoding a putative FAD-dependent L-2-hydroxyglutarate dehydrogenase is mutated in L-2-hydroxyglutaric aciduria. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97(10):5949-54.
40. Rzem R, Vincent MF, Schaftingen v E et al. L-2-Hydroxyglutaric aciduria, a defect of metabolite repair. *J Inher t Metab Dis* 2007;30(5):681-9.
41. Topcu M, Jobard F, Halliez S et al. L-2-Hydroxyglutaric aciduria: identification of a mutant gene C14orf160, localised on chromosome 14q22.1. *Hum Mol Genet* 2004;13(22):2803-11
42. Samuraki M, Komai M, Hasegawa Y et al. A successfully treated adult patient with L-2-hydroxyglutaric aciduria. *Neurology* 2008;70(13):1051-2.
43. Knaap vd MS, Jakobs C, Hoffmann GF et al. D-2-Hydroxyglutaric aciduria. Biochemical marker or clinical disease entity? *Ann Neurol* 1999;45(1):111-9
44. Pop A, Struys EA, Jansen EEW et al. D-2-hydroxyglutaric aciduria Type I: Functional analysis of D2HG-DH missense variants. *Hum Mutat.* 2019;40(7):975-82
45. Struys EA, Salomons GS, Achouri Y et al. Mutations in the D-2-hydroxyglutarate dehydrogenase gene cause D-2-hydroxyglutaric aciduria. *Am J Hum Genet* 2005;76(2):358-60.
46. Kranendijk M, Struys EA, Schaftingen v E et al. IDH2 Mutations in patients with D-2-hydroxyglutaric aciduria. *Science* 2010;330(6002):336
47. Kranendijk M, Struys EA, Gibson KM et al. Evidence for genetic heterogeneity in D-2-hydroxyglutaric aciduria. *Hum Mut* 2010;31(3):279-83
48. Muntau AC, Röschinger W, Merckenschlager A et al. Combined D-2 and L-2-hydroxyglutaric aciduria with neonatal onset encephalopathy: A third biochemical variant of 2-hydroxyglutaric aciduria? *Neuropediatrics* 2000;31(3):137-40.
49. Matalon R, Michals K, Kaul R. Canavan disease: from spongy degeneration to molecular analysis. *J Pediatr* 1995;127(4):511-7
50. Merrill ST, Nelson GR, Longo N, Bonkowsky JL. Cytotoxic edema and diffusion restriction as an early pathoradiologic marker in canavan disease: case report and review of the literature. *Orphanet J Rare Dis.* 2016;11(1):169.
51. Canavan Disease. Matalon R, Delgado L, Michals-Matalon K. Canavan Disease. 1999 Sep 16 [Updated 2018 Sep 13]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al, editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2021.
52. Madhavarao CN, Arun P, Moffett JR et al. Defective N acetylaspartate catabolism reduces brain acetate levels and myelin lipid synthesis in Canavan's disease. *PNAS* 2005;102(14):5221-6.
53. Matalon R, Michals-Matalon K. Molecular basis of Canavan disease. *Eur J Paediatr Neurol* 1998;2(2):69-76.
54. Fares F, Badarneh K, Abosaleh M, Harari-Shaham A, Diukman R, David M. Carrier frequency of autosomalrecessive disorders in the Ashkenazi Jewish population: should the rationale for mutation choice for screening be reevaluated? *Prenat Diagn.* 2008;28(3):236-41
55. Howell VM, Proos AL, LaRue D et al. Carrier screening for Canavan disease in Australia. *J Inher t Metab Dis* 2004;27(2):289-90
56. Madhavarao CN, Arun P, Anikster Y et al. Glycerol triacetate for Canavan disease: A low-dose trial in infants and evaluation of a higher dose for toxicity in the tremor rat model. *J Inher t Metab Dis* 2009;32(5):640-50
57. Leone P, Janson CG, Bilanuk L et al. Aspartoacylase gene transfer to the mammalian central nervous system with therapeutic implications for Canavan disease. *Ann Neurol* 2000;48(200007):27-38
58. Sass JO, Mohr V, Olbrich H et al. Mutations of ACY1, the gene encoding aminoacylase 1, cause a novel inborn error of metabolism. *Am J Hum Genet* 2006;78(3):401-9.
59. Bolthausen E, Schmitt B, Wevers RA et al. Follow-up of a child with hypoacetylaspartia. *Neuropediatrics* 2004;35(4):255-8
60. Wiame E, Tyteca D, Pierrot N et al. Molecular identification of aspartate N-acetyltransferase and its mutation in hypoacetylaspartia. *Biochem J* 2010;425(1):127-36
61. Wibom R, Lasorsa FM, Töhönen V et al. AGC1 deficiency associated with global cerebral hypomyelination. *N Engl J Med* 2009;361(5):489-95

## Asparajin Sentetaz Eksikliği

### Giriş

Global gelişme geriliği, konjenital ve progresif mikrosefali, hipertoni ve hiperrefleksi klinik bulguları arasındadır. Erken başlangıçlı dirençli epilepsi tespit edilebilir. Çok çeşitli epileptik nöbetler (spazmlar, tonik nöbetler, jeneralize tonik-klonik nöbetler, parsiyel kompleks nöbetler) ve EEG paternleri (hipsaritmi, multiple bağımsız spikelar, düzensiz background aktivitesi, burst supresyonu) tespit edilir. Serebral volümde azalma, serebellar atrofi, pons boyutunda azalma, ince korpus kallozum ve miyelinasyonda gerilik beyin MR'da görülecek bulgular arasındadır. Kortikal disgenenezis, periventriküler lökomalazi, mezial temporal sklerozis, gliozis, nöron kaybı ve omuriliğin hidromelisi postmortem tespit edilmiş bulgularıdır.<sup>18-22</sup>

Plazma asparajin seviyeleri düşük, plazma glutamin seviyeleri ise artmıştır. Açlık durumunda tetkikin alınması gereklidir. Beyin omurilik sıvısı asparajin seviyelerinin düşük olduğunun gösterilmesi gereklidir. Otozomal resesif geçişlidir. ASNS gen mutasyonları sonucunda ortaya çıkar.

Asparajin ölçümü için kan açlık durumunda alınmalıdır. Azalmış plazma asparajin düzeyinin tespitinin ardından BOS amino asit analizi yapılmalıdır, ancak normal ve düşük düzeyler arasında yalnızca küçük bir fark vardır. Net bir metabolik belirteç olmadığından mutasyon analizi yapılmalıdır.

### Tedavi ve Prognoz

Nöbetler genellikle ilaç tedavisine dirençlidir. Asparajin tedavisinin etkisine ilişkin hiçbir veri mevcut değildir.

## KAYNAKLAR

1. Häberle J, Görg B, Rutsch F et al. Congenital glutamine deficiency with glutamine synthetase mutations. *N Engl J Med* 2005;353(18):1926–33
2. Häberle J, Görg B, Toutain et al. Inborn error of amino acid synthesis: human glutamine synthetase deficiency. *J Inherit Metab Dis* 2006;29(2-3):352–8
3. Häberle J, Shahbeck N, Ibrahim K, Hoffmann GF, Ben-Omran T. Natural course of glutamine synthetase deficiency in a 3 year old patient. *Mol Genet Metab* 2011;103(1):89–91.
4. Eid T, Thomas MJ, Spencer DD et al. Loss of glutamine synthetase in the human epileptogenic hippocampus: possible mechanism for raised extracellular glutamate in mesial temporal lobe epilepsy. *Lancet* 2004;363(9402): 28–37.
5. Hu L, Ibrahim K, Stucki et al. Secondary NAD deficiency in the inherited defect of glutamine synthetase. *J Inherit Metab Dis* 2015;38(6):1075–83
6. Jaeken J, Häberle J, Dulac O. Disorders of Glutamine, Serine and Asparagine Metabolism In: Saudubray JM, Baumgartner MR, Walter J, eds. *Inborn Metabolic Diseases. Diagnosis and Treatment*, 6th ed. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2016: 357–62
7. Häberle J, Shahbeck N, Ibrahim K et al. Glutamine supplementation in a child with inherited GS deficiency improves the clinical status and partially corrects the peripheral and central amino acid imbalance. *Orphanet J Rare Dis* 2012;25:7:48
8. Van der Crabben SN, Verhoeven-Duif NM, Van Maldergem L et al. An update on serine deficiency disorders. *J Inherit Metab Dis* 2013;36(4):613–9
9. Tatabaie L, Klomp LWJ, Rubio-Gozalbo ME et al. Expanding the clinical spectrum of 3-phosphoglycerate dehydrogenase deficiency. *J Inherit Metab Dis* 2011;34(1):181–4
10. Méneret A, Wiame E, Marelli C et al. A serine synthesis defect presenting with a Charcot-Marie-Tooth-like polyneuropathy. *Arch Neurol* 2012;69(7):908–11.
11. Moat SJ, Carling R, Nix B et al. Multicentre age related reference intervals for cerebrospinal fluid serine: Implications for the diagnosis and follow-up of serine biosynthesis disorders. *Mol Genet Metab* 2010;101(2-3):149–52
12. de Koning TJ, Klomp LW, van Oppen AC et al. Prenatal and early postnatal treatment in 3-phosphoglycerate dehydrogenase deficiency. *Lancet* 2004;364:2221–2
13. Tabatabaie L, Klomp LW, Berger R, de Koning TJ. L-serine synthesis in the central nervous system: a review on serine deficiency disorders. *Mol Genet Metab* 2010;99(3):256–62
14. Jaeken J, Dethoux M, Fryns J-P et al. Phosphoserine phosphatase deficiency in a patient with Williams syndrome. *J Med Genet* 1997;34(7):594–6
15. Damseh N, Simonin A, J alas C et al. Mutations in SLC1A4, encoding the brain serine transporter, are

associated with developmental delay, microcephaly and hypomyelination. J Med Genet 2015;52(8):541-7

16. Heimer G, Marek-Yagel D, Eyal D et al. SLC1A4 mutations cause a novel disorder of intellectual disability, progressive microcephaly, spasticity and thin corpus callosum. Clin Genet 2015;88(4):327-35
17. Srour M, Hamdan FF, Gan-Or Z et al. A homozygous mutation in SLC1A4 in siblings with severe intellectual disability and microcephaly. Clin Genet 2015;88(1):e1-4
18. Palmer EE, Hayner J, Sachdev R et al. Asparagine synthetase deficiency causes reduced proliferation of cells under conditions of limited asparagine. Mol Genet Metab 2015;116(3):178-86
19. Ruzzo EK, Capo-Chichi J-M, Ben-Zeev B et al. Deficiency of asparagine synthetase causes congenital microcephaly and a progressive form of encephalopathy. Neuron 2013;80(2):429-41
20. Alfadhel M, Alrifai MT, Trujiliano D et al. Asparagine synthetase deficiency: new inborn errors of metabolism. JIMD Rep 2014;22:11-6
21. Ben-Salem S, Gleeson JG, Al-Shamsi AM et al. Asparagine synthetase deficiency detected by whole exome sequencing causes congenital microcephaly, epileptic encephalopathy and psychomotor delay. Metab Brain Dis 2015;30(3):687-94

## Ornitin ve Prolin Metabolizması Bozuklukları

### Ornitin Aminotransferaz Eksikliği (Koroid ve Retinanın Gyrat Atrofisi)

#### Giriş

İlk bulgular miyopi ve ardından ortaya çıkan gece körlüğüdür. Görme alanı bozuklukları, posterior subkapsüler katarakt ve retinopati diğer göz bulgularıdır. Korioretinal dejenerasyon ilerleyicidir. Ani görme kaybına neden olan vitreus kanaması nadir bir komplikasyondur. Zekâ geriliği nadiren gösterilmiştir.<sup>1-2</sup> Yenidoğan döneminde beslenememe, hiperamonyemi ve OTC eksikliğini taklit eden orotik asidüri görülebilir.<sup>3</sup>

Oküler bulgulara ek olarak EEG'de yaygın yavaşlama, anormal kas histopatolojisi, kas güçsüzlüğü ve ince, seyrek düz saç bildirilmiştir.<sup>1</sup> Manyetik rezonans görüntüleme ise yaşla ilişkili olmayan erken dejeneratif ve atrofik beyin değişiklikleri ile periferik sinir sistemi tutulumu mevcuttur.<sup>4</sup>

Açlık plazma ornitini 400-1200 µM aralığında. Retina dejenerasyonunun patofizyolojik mekanizması net değildir. OAT, kofaktör olarak piridoksal fosfat (PLP) gerektirir. Farmakolojik dozlarda piridoksin (vitamin B6) verildiğinde plazma ornitinde kısmi bir azalma görülür.

Hiperamonyemi ile başvuran yenidoğanlar, yaşamlarının ilk haftalarında düşük plazma ornitin, sitrülün ve arjinin seviyeleri ve orotik asidüriye sahiptir.<sup>3,5</sup> Arjinin uygulaması, düşük plazma arjininini ve hiperamonyemi düzeltmekle birlikte hiperornitinemiye neden olmaktadır.<sup>5</sup> Üre döngüsü için OAT reaksiyonunun fonksiyonunun bozulması özellikle diyetdeki arjininin büyüme için gerekenden daha az olduğu hastalarda, yetersiz sitrülün ve arjinin seviyelerine, yetersiz üreogeneze ve sonuç olarak hiperamonyemiye yol açabilir. OAT eksikliği olan çocuk ve yetişkinler, glisin transaminazın ornitin inhibisyonu ve ardından

zar enzimi olan pirolin 5-karboksilat (P5C) dehidrogenazın eksikliğinden kaynaklanır. Hiperprolinemi tip II'de plazma prolin düzeyi genellikle 2000 µM'u aşar, idrarda ve BOS'ta P5C artışı vardır.<sup>36</sup>

P5C'nin fizyolojik sınırlardaki birikimi, tip II ve tip I hiperprolinemiyi ayırt etmek için kullanılır. P5C dehidrogenaz aktivitesi deri fibroblastlarında ve lökositlerde ölçülebilir. Otozomal resesif kalıtılır.<sup>32,37</sup>

Bozukluğun benign karakteri nedeniyle diyet tedavisi gerekli değildir. Nöbetler B-6 duyarlıdır.

## Prolidaz Eksikliği

### Giriş

Yaşamın ilk günleri ile yetişkinlik arasında herhangi zaman diliminde klinik bulgular görülebilir. Tanımlanmış tüm hastalarda hafif veya şiddetli deri lezyonları, özellikle alt ekstremelerde inatçı recurrent ülserasyon, egzematöz lezyonlar, lenfödem, hirsütizm, hiperkeratoz, ışığa duyarlılık, hemoliz, trombositopeni, tenjiyektazi ve purpura bildirilmiştir. Motor veya bilişsel gelişim geriliği, mikrosefali, nöbetler, optik atrofi, tekrarlayan enfeksiyonlar, hepatosplenomegali, dismorfik yüz görünümü ve kistik fibroza benzeyen kronik akciğer hastalığı diğer klinik bulguları arasındadır.<sup>38</sup> İmmünolojik anormallikler yaygındır. Hiperagamaglobulinemi, artmış eritrosit sedimentasyon hızı, yüksek transaminazlar, hipokomplementemi, anormal nötrofil kemotaksisi ve otoantikorlar gösterilmiştir. Prolidaz eksikliği, sistemik lupus eritematozus gelişimi için bir risk faktörü gibi görünmektedir.<sup>38-40</sup>

Dismorfik bulgular arasında; belirgin alın, geniş ayrık gözler, propitozis, basık burun kökü, prognatizm, üst ince dudak ve düşük saç çizgisi yer alır.<sup>41</sup> Osteopeni, kısa boy, rikets, genu valgum, spina bifida, kemik yaşı geriliği ve clubbing kemik bulguları arasındadır.<sup>42</sup>

Çok sayıda imidodipeptid (prolin veya hidroksiprolin içeren dipeptitler özellikle glisilprolin) artmıştır.

Otozomal resesif geçişlidir. PEPD geninde en az 22 farklı mutasyon tanımlanmıştır.<sup>41</sup>

Hiperimidodipeptidüri, kromatografi ve doğrudan kimyasal iyonizasyon kütle spektrometresi ile tespit edilebilir. Hemolizat, lökosit veya fibroblastlarda düşük prolidaz aktivitesinin gösterilmesi tanıyı doğrular.

### Tedavi ve Prognoz

Kesin bir tedavisi yoktur. Deri ülserleri oral askorbat, manganez, kolajenaz inhibitörü, L-prolin ve glisin içeren merhemler kullanılabilir. Deri greftleri başarısız olmuştur. Prognoz başlangıç yaşı ve klinik fenotipin şiddetine göre değişir.

## Spermin Sentaz Eksikliği (Snyder Robinson Sendromu)

Snyder Robinson sendromu, orta ila şiddetli zekâ geriliği, ataksi, hipotoni, osteoporoz ve dismorfizm ile karakterize X'e bağlı geçişli bir hastalıktır. Spermin sentaz eksikliğinden kaynaklanmaktadır.<sup>43</sup>

## KAYNAKLAR

1. Baumgartner MR, Valle D, Dionisi-Vici C. Disorders of Ornithine and Proline Metabolism. In: Saudubray JM, Baumgartner MR, Walter J, eds. Inborn Metabolic Diseases. Diagnosis and Treatment, 6th ed. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2016: 321-31.
2. Valayannopoulos V, Boddaert N, Mention K et al. Secondary creatine deficiency in ornithine delta-aminotransferase deficiency. Mol Genet Metab 2009;97(2):109-13.
3. Cleary MA, Dorland L, de Koning TJ et al. Ornithine aminotransferase deficiency: diagnostic difficulties in neonatal presentation. J Inher Metab Dis 2005;28(5):673-9
4. Montioli R, Bellezza I, Desbats MA, Borri Voltattorni C, Salviati L, Cellini B. Deficit of human ornithine aminotransferase in gyrate atrophy: Molecular, cellular, and clinical aspects. Biochim Biophys Acta Proteins Proteom. 2021;1869(1):140555.
5. Kaiser-Kupfer MI, Caruso RC, Valle D. Gyrate atrophy of the choroid and retina: further experience with long-term reduction of ornithine levels in children.

- Arch Ophthalmol 2002;120(2):146-53
6. Santinelli R, Costagliola C, Tolone C et al. Low-protein diet and progression of retinal degeneration in gyrate atrophy of the choroid and retina: a twenty-six-year follow-up. *J Inherit Metab Dis* 2004;27(2):187-96.
  7. Heinänen K, Näntö-Salonen K, Komu M et al. Creatine corrects muscle 31P spectrum in gyrate atrophy with hyperornithinaemia. *Eur J Clin Invest* 1999;29(12):1060-5.
  8. Gallagher AC, Pike M, Standing S. HHH syndrome associated with callosal agenesis and disordered neuronal migration. *Dev Med Child Neurol*. 2001;43(6):430-1.
  9. Salvi S, Santorelli FM, Bertini E, Boldrini R, Meli C, Donati A, et al. Clinical and molecular findings in hyperornithinemia-hyperammonemia-homocitrullinuria syndrome. *Neurology*. 2001;57(5):911-4
  10. Martinelli D, Diodato D, Ponzi E et al. The hyperornithinemia-hyperammonemia-homocitrullinuria syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2015;10:29
  11. Boenzi S, Pastore A, Martinelli D et al. Creatine metabolism in urea cycle defects. *J Inherit Metab Dis*. 2012;35(4):647-53.
  12. Debray FG, Lambert M, Lemieux B et al. Phenotypic variability among patients with hyperornithinaemia-hyperammonemia-homocitrullinuria syndrome homozygous for the delF188 mutation in SLC25A15. *J Med Genet*. 2008;45(11):759-64
  13. Tessa A, Fiermonte G, Dionisi-Vici C et al. Identification of novel mutations in the SLC25A15 gene in hyperornithinemia-hyperammonemia-homocitrullinuria (HHH) syndrome: a clinical, molecular, and functional study. *Hum Mutat* 2009;30(5):741-8
  14. Miyamoto T, Kanazawa N, Kato S et al. Diagnosis of Japanese patients with HHH syndrome by molecular genetic analysis: a common mutation, R179X. *J Hum Genet* 2001;46(5):260-2
  15. Sokoro AA, Lepage J, Antonishyn N et al. Diagnosis and high incidence of hyperornithinemia-hyperammonemia-homocitrullinemia (HHH) syndrome in northern Saskatchewan. *J Inherit Metab Dis* 2010;33(3):275-81
  16. Shih VE, Mandell R, Herzfeld A. Defective ornithine metabolism in cultured skin fibroblasts from patients with the syndrome of hyperornithinemia, hyperammonemia and homocitrullinuria. *Clin Chim Acta* 1982;118(2-3):149-57
  17. Häberle J, Boddaert N, Burlina A et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders. *Orphanet J Rare Dis*. 2012;7:32
  18. Baumgartner MR, Rabier D, Nassogne MC et al. Delta1-pyrroline-5-carboxylate synthase deficiency: neurodegeneration, cataracts and connective tissue manifestations combined with hyperammonaemia and reduced ornithine, citrulline, arginine and proline. *Eur J Pediatr* 2005;164(1):31-6.
  19. Wolthuis DF, van Asbeck E, Mohamed M et al. Cutis laxa, fat pads and retinopathy due to ALDH18A1 mutation and review of the literature. *Eur J Paediatr Neurol* 2014;18(4):511-5.
  20. Coutelier M, Goizet C, Durr A et al. Alteration of ornithine metabolism leads to dominant and recessive hereditary spastic paraplegia. *Brain* 2015;138(8):2191-205
  21. Skidmore DL, Chitayat D, Morgan T et al. Further expansion of the phenotypic spectrum associated with mutations in ALDH18A1, encoding Δ1-pyrroline-5-carboxylate synthase (P5CS). *Am J Med Genet A* 2011;55A(8):1848-56
  22. Fischer-Zirnsak B, Escande-Beillard N, Ganesh J et al. Recurrent de novo mutations affecting residue Arg138 of pyrroline-5-carboxylate synthase cause a progeroid form of autosomal-dominant cutis laxa. *Am J Hum Genet* 2015;97(3):483-92
  23. Panza E, Escamilla-Honrubia JM, Marco-Marín C et al. ALDH18A1 gene mutations cause dominant spastic paraplegia SPG9: loss of function effect and plausibility of a dominant negative mechanism. *Brain* 2015;139(Pt1):e3
  24. Baumgartner MR, Hu C-A, Almashanu S et al. Hyperammonemia with reduced ornithine, citrulline, arginine and proline: A new inborn error caused by a mutation in the gene encoding Δ1-pyrroline-5-carboxylate synthase. *Hum Molec Genet* 2000;9(19):2853-8
  25. Reversade B, Escande-Beillard N, Dimopoulou A et al. Mutations in PYCR1 cause cutis laxa with progeroid features. *Nat Genet* 2009;41(9):1016-21
  26. Guernsey DL, Jiang H, Evans SC et al. Mutation in pyrroline-5-carboxylate reductase 1 gene in families with cutis laxa type 2. *Am J Hum Genet* 2009;85(1):120-9.
  27. Dimopoulou A, Fischer B, Gardeitchik T et al. Genotype-phenotype spectrum of PYCR1-related autosomal recessive cutislaxa. *Mol Genet Metab* 2013;110(3):352-61.
  28. Zampatti S, Castori M, Fischer B et al. De Barsy Syndrome: a genetically heterogeneous autosomal recessive cutis laxa syndrome related to P5CS and PYCR1 dysfunction. *Am J Med Genet A* 2012;158A(4):927-31.
  29. Nakayama T, Al-Maawali A, El-Quessny M et al. Mutations in PYCR2, encoding pyrroline-5-carboxylate reductase 2, cause microcephaly and hypomyelination. *Am J Hum Genet* 2015;96(5):709-19
  30. Willis A, Bender HU, Steel G, Valle D. PRODH variants and risk for schizophrenia. *Amino Acids* 2008;35(4):673-9
  31. Mitsubuchi H, Nakamura K, Matsumoto S, Endo F. Biochemical and clinical features of hereditary hyperprolinemia *Pediatr Int*. 2014;56(4):492-6
  32. Raux G, Bumsel E, Hecketsweiler B et al. Involvement of hyperprolinemia in cognitive and psychiatric features of the 22q11 deletion syndrome. *Hum. Mol. Genet*. 2007; 16(1): 83-91
  33. Bender HU, Almasham S, Steel G et al. Functional consequences of PRODH missense mutations. *Am J*

- Hum Genet 2005;76(3):409-20.
34. Farrant RD, Walker V, Mills GA, Mellor JM, Langley GJ. Pyridoxal phosphate de-activation by pyrroline-5-carboxylic acid. Increased risk of vitamin B6 deficiency and seizures in hyperprolinemia type II. J. Biol. Chem. 2001; 276(18): 15107-16
  35. Kaur R, Paria P, Saini AG, Suthar R, Bhatia V, Attari SV. Metabolic epilepsy in hyperprolinemia type II due to a novel nonsense ALDH4A1 gene variant. Metab Brain Dis. 2021;36(6):1413-17
  36. Clayton PT. B6-Responsive disorders: a model of vitamin dependency. J Inherit Metab D is 2006;29(2-3):317-26
  37. Geraghty MT, Vaughn D, Nicholson AJ et al. Mutations in the delta 1-pyrroline 5-carboxylate dehydrogenase gene cause type II hyperprolinemia. Hum Mol Genet 1998;7(9):1411 -5.
  38. Falik-Zaccari TC, Khayat M, Luder A et al. A broad spectrum of developmental delay in a large cohort of prolidase deficiency patients demonstrates marked interfamilial and intrafamilial phenotypic variability. Am J Med Genet [B] 2010;153(1):46-56
  39. Shrinath M, Walter JH, Haeney M et al. Prolidase deficiency and systemic lupus erythematosus. Arch Dis Child 1997;76(5):441-4.
  40. Spodenkiewicz M, Spodenkiewicz M, Cleary M, et al. Clinical Genetics of Prolidase Deficiency. An Updated Review. Biology (Basel). 2020 21;9(5):108.
  41. Rossignol F, Wang H, Ferreira C. Prolidase Deficiency. 2015 Jun 25 [Updated 2022 Jul 7]. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al. editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2022
  42. Besio R, Maruelli S, Gioia R et al. Lack of prolidase causes a bone phenotype both in human and in mouse. Bone. 2015;72:53-64.
  43. Abela L, Simmons L, Steindl K et al. N8-acetylspermidine as a potential biomarker for Snyder-Robinson syndrome identified by clinical metabolomics. J Inherit Metab Dis 2016;39(1):131-7.

## Aminoasit Taşıma Bozuklukları

### Hartnup Hastalığı

#### Giriş

Pellegra benzeri dermatit, intermittan serebellar ataksi ve nöropsikiyatrik (anksiyete, depresyon) bozukluklar klinik bulguları arasındadır. Klinik semptomlar geliştiren az sayıdaki hastada, cilt lezyonları ve nörolojik problemler genellikle erken çocukluk döneminde ortaya çıkar ve yaşla birlikte iyileşme eğilimindedir. Güneş ışığı, sıcak hava, yetersiz beslenme, çeşitli ilaçlar ve stres semptomları hızlandırabilir. Işığa maruz kalan bölgelerde pellegra benzeri cilt değişiklikleri bulunur. Erüpsiyonlar çinko eksikliğinde görülenleri taklit edebilir. Ataksi, baş ağrısı atakları, kas ağrısı ve güçsüzlük ortaya çıkabilir. Nadiren zekâ geriliği, tremor, nöbetler, deliryum ve psikoz görülebilir.<sup>1-6</sup>

Renal proksimal tübül ve intestinal epitelin apikal kenar membranında yer alan nötral amino asit taşıyıcısı olan B<sup>0</sup>AT1 (SLC6A19)'deki bozukluk sonucunda ortaya çıkar.<sup>7-8</sup>

Tüm nötral amino asitlerin (alanin, serin, treonin, valin, lösin, izolösin, fenilalanin, tirozin, triptofan, histidin ve sitrülün ve mono-amino-dikarboksilik amidlerin (asparagin ve glutamin) intestinal alım ve tübüler reabsorpsiyonunu bozulur.

Aminoasidüri için taranan yenidoğanlarda bildirilen Hartnup hastalığı insidansı 1/15.000'dir. Hartnup hastalığı SLC6A19'daki mutasyonlardan kaynaklanır ve otozomal resesif kalıttır.<sup>9-11</sup>

İdrar nötral amino asit artışı, plazma normal veya düşük-normal konsantrasyonlar tanıyı destekler. Hasta normal veya düşük proteinli diyet ile beslenirse indol bileşiklerinin idrarla atılımı normal olabilir. Oral L-triptofan yüklenildiğinde ise indol atılımında ciddi bir artış görülür.<sup>5</sup>

**Tedavi ve Prognoz**

Diyetle yeterli miktarda niasin alımı veya yüksek miktarda protein alınmasıyla bulgular önenebilir. Dermatit ve nörolojik semptomlar genellikle oral nikotinamid (50-300 mg/gün) ile düzelir. Oral neomisin, triptofanın intestinal parçalanmasını ve indol üretimini azaltır. Yenidoğan taraması ile erken tanı semptomatik hastalığın yeterli şekilde izleme ve önlenmesine olanak tanır. Semptomların ciddiyeti yaşla birlikte azalır. Prognoz oldukça iyidir.<sup>1,5,7,12</sup>

**KAYNAKLAR**

1. Hashmi MS, Gupta V. Hartnup Disease. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan.
2. Ciecieręga T, Dweikat I, Awar M et al. Severe persistent unremitting dermatitis, chronic diarrhea and hypoalbuminemia in a child; Hartnup disease in setting of celiac disease. *BMC Pediatr* 2014;14:311
3. Patel AB, Prabhu AS. Hartnup disease. *Indian J Dermatol.*2008;53(1):31-2
4. Schmidtke K, Endres W, Roscher A et al. Hartnup syndrome, progressive encephalopathy and alloalbuminaemia. A clinico-pathological case study. *Eur J Pediatr.*1992;151(12):899-903.
5. Nääntö-Salonen K, Schiff M, Niinikoski H. Disorders of Amino Acid Transport at the Cell Membrane. In: Saudubray JM, Baumgartner MR, Walter J, eds. *Inborn Metabolic Diseases. Diagnosis and Treatment*, 6th ed. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2016: 363–71.
6. Cheon CK, Lee BH, Ko JM, Kim HJ, Yoo HW. Novel mutation in SLC6A19 causing late-onset seizures in Hartnup disorder. *Pediatr Neurol* 2010;42(5):369–71
7. Broer S. Apical transporters for neutral amino acids; physiology and pathophysiology. *Physiology* 2008; 23:95–103.
8. Broer S. The role of the neutral amino acid transporter B0AT1 (SLC6A19) in Hartnup disorder and protein nutrition. *IUBMB* 2009;61(6):591–9
9. Kleta R, Romeo E, Ristic Z et al. Mutations in SLC6A19, encoding B0AT1, cause Hartnup disorder. *Nat Genet* 2004;36(9):999–1002.
10. Seow HF, Broer S, Broer A et al. Hartnup disorder is caused by mutation in the gene encoding the neutral amino acid transporter SLC6A19. *Nat Genet* 2004;36(9):1003–7
11. Pillai NR, Yubero D, Shayota BJ et al. Loss of CLTRN function produces a neuropsychiatric disorder and a biochemical phenotype that mimics Hartnup disease. *Am J Med Genet A.* 2019;179(12):2459-68
12. Camargo SMR, Bockenhauser D, Kleta R. Aminoacidurias: clinical and molecular aspects. *Kidney Int* 2008;73(8):918–25

# BÖLÜM 75

## PÜRİN VE PİRİMİDİN METABOLİZMASI BOZUKLUKLARI

Pembe SOYLU ÜSTKOYUNCU<sup>1</sup>

### PÜRİN METABOLİZMASI

Pürin bazları (adenin, guanin, hipoksantin ve bunların katabolik ürünleri olan ksantin ve ürik asit) enerji transferi, metabolik regülasyon, DNA ve RNA sentezine aracılık yapmaktadırlar. Pürin metabolizması 3 yola ayrılmıştır;

1) **Denovo sentez yolu;** fosforibozil pirofosfat oluşumu ile başlar. Inozin monofosfat (IMP) oluşumu ile sonlanır. IMP'den ara dönüşümle adenosin monofosfat (AMP) ve guanozin monofosfat (GMP) oluşur. Öncelikli olarak di ve trifosfat formları, sonrasında ise deoksiribonükleotidler, en son olarak da RNA ve DNA oluşur.<sup>1</sup>

2) **Katabolik yol;** GMP, IMP ve AMP'den başlar. Bunların yıkımı ile ürik asit oluşur.

3) **Salvaj yolu;** guanin, hipoksantin ve adenin gibi pürinler kullanılır. Sırasıyla salvaj yolu ile pürinler GMP, IMP ve AMP'ye dönüştürülür.<sup>1</sup> Pürin metabolizması Şekil 1'de gösterildi.<sup>1</sup>

Pürin metabolizması bozuklukları nörolojik, immünolojik, hematolojik ve renal bulgular ile karşımıza çıkabilir. Hastalık prevelansları tam olarak bilinmemektedir. Fosforibozil pirofosfat sentetaz süperaktivitesi/eksikliği ve

hipoksantin guanin fosforibozil transferaz eksikliği X'e bağlı kalıtılırken, kalan bozukluklar otozomal resesif kalıtılır.

### Fosforibozil Pirofosfat Sentetaz Süperaktivitesi

#### Giriş

Genç yetişkin erkeklerde gut artriti ve/veya ürik asit taşı ile kendini gösterir ve böbrek yetmezliğine yol açabilir. Ürik asit düzeyleri 10-15 mg/ dl'ye ulaşabilir. Ürik asit aşırı üretiminin klinik belirtilerinin bebeklik döneminde bile ortaya çıktığı bilinmektedir. Sensörinöral sağırlığın yanı sıra hipotoni, zekâ geriliği, lökomotor gecikme, ataksi ve otizm klinik bulguları arasındadır.<sup>1-4</sup>

Enzim, riboz-5-fosfat ve ATP'den fosforibozil pirofosfat (PRPP) oluşturur. PRPP, pürin nükleotidlerinin de novo sentezinin ilk ara maddesidir. Çeşitli genetik düzenleyici ve katalitik kusurlar süperaktiviteye yol açarak, PRPP oluşumunun artmasına neden olur. PRPP amidotransferaz PRPP tarafından doyurulmadığından, pürin nükleotidlerinin sentezi ve dolayısıyla ürik asit üretimi artar. Nörolojik semptomların mekanizması ise net bilinmemektedir.<sup>2-3</sup>

<sup>1</sup> Uzm. Dr., SBÜ, Kayseri Şehir Hastanesi, Çocuk Metabolizma Kliniği, drpembeustkoyuncu@gmail.com

gi bir semptomun olmamasına kadar değişir. Hastaların yaklaşık yarısı beslenme güçlüğü, sıklık kusma, gastroözofageal reflü ve malabsorpsiyon gibi gastrointestinal problemlerle başvurur.<sup>56</sup>

Dihidropirimidinaz (DHP), dihidrourasil ve dihidrotiminin sırasıyla  $\beta$ -üredopropionat ve  $\beta$ -üredidoizobütirata dönüşümünü katalize eder. Dihidrourasil ve dihidrotimin çok miktarda idrarla atılır.<sup>56,60</sup> Ayrıca idrarla ılımlı bir urasil ve timin atılımında artış görülür. DPD eksikliğinde olduğu gibi, semptomların ortaya çıkma nedenleri ve mekanizmaları açıklanamamaktadır ve nörotransmitterler  $\beta$ -alanin ve  $\beta$ -aminoizobütirik asidin azalmış konsantrasyonlarının rol oynayabileceği düşünülmektedir. Ciddi toksisiteye yol açan 5-florourasile artan duyarlılık da bildirilmiştir.<sup>61</sup>

Otozomal resesif kalıttır. Kromozom 8'de lokalize olan DPYS geninin mutasyonları sonucunda ortaya çıkar.<sup>57</sup> İdrar dihidrourasil ve dihidrotiminin yükselmesi LC/MS-MS ile tespit edilebilir. Enzim testi karaciğer biyopsisi gerektirir. Tedavisi yoktur ve prognozu tahmin etmek güçtür.<sup>62</sup>

### Üredopropionaz Eksikliği

Beta üredopropionaz ( $\beta$ -alanin sentaz olarak da adlandırılır), pirimidin degradatif yolun son adımını, sırasıyla  $\beta$ -üredopropionat ve  $\beta$ -üredidoizobütirat  $\beta$ -alanine ve  $\beta$ -aminoizobütirata dönüşümünü katalize eder. Enzim, erken başlangıçlı psikomotor retardasyon ile şiddetli gecikmiş miyelinasyon, optik atrofi, pigmenter retinopati, serebellar hipoplazi, epilepsi, dismorfik özellikler veya ürogenital ve kolorektal anomalilere kadar değişen klinik tablolarla başvuran hastalarda tanımlanmıştır.<sup>63-65</sup> Asemptomatikte olabilir. Status epileptikus olan bir hastada büyük subdural hematoma ve global supratentorial atrofi tespit edilmiştir.<sup>66</sup> Japonya'da 24.000 yenidoğanın taranması sonucu asemptomatik dört bebek tanımlanmıştır.<sup>67</sup> Eksiklik, nörotoksin gibi davranabilen

üredopropiyonik asit ve üredidoizobütirik asit yükselmelerine neden olur.<sup>68</sup>

### Sitozolik 5'-Nükleotidaz Süperaktivitesi

Psikomotor gerilik, nöbetler, ataksi, tekrarlayan enfeksiyonlar, otistik özellikler klinik bulguları arasındadır.<sup>69</sup> Sitozolik 5'-nükleotidaz aktivitesinin 6 ila 20 kat arttığı gösterilmiştir. 1gr/kg/gün dozunda üridin ile tedavi sonucunda gelişimsel iyileşme, nöbet ve enfeksiyon sıklığında düşüşler gösterilmiştir.

### Timidin Kinaz 2 Eksikliği

Başlangıçta çok şiddetli, izole miyopati, motor gerileme ve erken ölüm olan birbiriyle ilgisi olmayan dört hastada tanımlanmış olan bu bozukluğun klinik spektrumu artık spinal müsküler atrofi tip 3 benzeri prezentasyon, rijid spin sendromu ve motor regresyon olmaksızın ve daha uzun sağkalımla seyreden miyopatik fenotipi içerecek şekilde genişletilmiştir.<sup>56,70,71</sup> Eksiklik, kas mitokondriyal DNA'sının tükenmesine neden olur ve bu timidin salvaj enziminin mitokondriyal formu olan timidin kinaz 2'yi kodlayan genin mutasyonlarından kaynaklanır.<sup>72</sup> Deoksiguanozin kinaz ve timidin fosforilaz eksikliklerinde olduğu gibi, kusur muhtemelen mitokondriyal nükleotidlerin dengesizliğine neden olur.

### KAYNAKLAR

1. Marie S, van den Berghe G and Vincen MF. Disorders of Purine and Pyrimidine Metabolism. In: Saudubray JM, Baumgartner MR, Walter J, eds. Inborn Metabolic Diseases. Diagnosis and Treatment, 6th ed. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2016: 495-513.
2. Phosphoribosylpyrophosphate Synthetase Superactivity. de Brouwer APM, Duley JA, Christodoulou J. 2008 Sep 23 [updated 2015 Dec 17]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Mirzaa G, Amemiya A, editors. GeneReviews [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2021.
3. Mittal R, Patel K, Mittal J et al. Association of PRPS1 Mutations with Disease Phenotypes. Dis Markers. 2015;2015:127013.
4. Balasubramaniam S, Duley JA, Christodoulou J. Inborn errors of purine metabolism: clinical update

- and therapies. *J Inherit Metab Dis.* 2014;37(5):669-86.
5. Synofzik M, Müller vom Hagen J, Haack TB et al. X-linked Charcot-Marie-Tooth disease, Arts syndrome, and prelingual non-syndromic deafness form a disease continuum: evidence from a family with a novel PRPS1 mutation. *Orphanet J Rare Dis* 2014;9:24-31.
  6. Andelman-Gur MM, Saitu H, Matsumoto N et al. Myoclonic tremor status as a presenting symptom of adenylosuccinate lyase deficiency. *Eur J Med Genet.* 2020; 63(12):104061
  7. Jurecka A, Zikanova M, Kmoch S, Tylki-Szymańska A. Adenylosuccinate lyase deficiency. *J Inherit Metab Dis.* 2015;38(2):231-42.
  8. Banerjee A, Bhatia V, Didwal G, Singh AK, Saini AG ADSL Deficiency - The Lesser-Known Metabolic Epilepsy in Infancy. *Indian J Pediatr.* 2021;88(3):263-5
  9. Mouchegh K, Zikanova M, Hoffmann GF et al. Lethal fetal and early postnatal presentation of adenylosuccinate lyase deficiency: observation of 6 patients in 4 families. *J. Pediatr* 2007;150(1):57-61.
  10. Mierzewska H, Schmidt-Sidor B, Jurkiewicz E et al. Severe encephalopathy with brain atrophy and hypomyelination dueto adenylosuccinate lyase deficiency—MRI, clinical, biochemical and neuropathological findings of Polish patients. *Folia Neuropathol* 2009;47(4):314-20.
  11. Jurecka A, Zikanova M, Tylki-Szymanska A et al. Clinical, biochemical and molecular findings in seven Polish patients with adenylosuccinate lyase deficiency. *Mol Gen Metab* 2008;94(4):435-42
  12. Laikind PK, Seegmiller JE, Gruber HE. Detection of 5'-phosphoribosyl-4-(N-succinylcarboxamide)-5-aminimidazole in urine by use of the Bratton-Marshall reaction: identification of patients deficient in adenylosuccinate lyase activity. *Anal Biochem* 1986;156(1):81-90
  13. Ito T, Kuilenburg ABP, Bootsma AH et al. Rapid screening of high-risk patients for disorders of purine and pyrimidine metabolism using HPLC-electrospray tandem mass spectrometry of liquid urine or urine-soaked filter paper strips. *Clin Chem* 2000;46(4):445-52
  14. Hartmann S, Okun JG, Schmidt C et al. Comprehensive detection of disorders of purine and pyrimidine metabolism by HPLC with electrospray ionization tandem mass spectrometry. *Clin Chem* 2006;52(6):1127-37.
  15. Van Werkhoven MA, Duley JA, McGown I et al. Early diagnosis of adenylosuccinate lyase deficiency using a high throughput screening method and a trial of oral S-adenosyl-L-methionine as a treatment method. *Dev Med Child Neurol* 2013;55(11):1060-6
  16. Marie S, Flipsen JWAM, Duran M et al. Prenatal diagnosis in adenylosuccinate lyase deficiency. *Prenat Diagn* 2000;20(1):33-6
  17. Jurecka A, Tylki-Szymanska A, Zikanova M et al. d-Ribose therapy in four Polish patients with adenylosuccinate lyase deficiency: absence of positive effect. *J Inherit Metab Dis* 2008;31(2):329-32
  18. Jurecka A, Opoka-Winiarska V, Rokicki D, Tylki-Szymanska A. Neurologic presentation, diagnostics, and therapeutic insights in a severe case of adenylosuccinate lyase deficiency. *J Child Neurol* 2012;27(5):645-9
  19. Marie S, Heron B, Bitoun P et al. AICA-Ribosiduria: a novel, neurologically devastating inborn error of purine biosynthesis caused by mutation of ATIC. *Am J Hum Genet* 2004;74(6):1276-81.
  20. Ramond F, Rio M, Héron B et al. AICA-ribosiduria due to ATIC deficiency: Delineation of the phenotype with three novel cases, and long-term update on the first case. *J Inherit Metab Dis.* 2020;43(6):1254-64
  21. Fishbein WN, Armbrustmacher VW, Griffin JL Myoadenylate deaminase deficiency: a new disease of muscle. *Science* 1978; 200(4341):545-8.
  22. Lim L, Palayer M, Bruneau A et al. Myoadenylate deaminase deficiency: a frequent cause of muscle pain A case detected by exercise testing. *Ann Biol Clin (Paris).* 2017;75(4):445-9
  23. Jinnah HA, Sabina RL, Van Den Berghe G. Metabolic disorders of purine metabolism affecting the nervous system. *Handb Clin Neurol.* 2013;113:1827-36
  24. Vockley J, Rinaldo P, Bennett MJ et al. Synergistic heterozygosity: disease resulting from multiple partial defects in one or more metabolic pathways. *Mol Genet Metab* 2000;71(1-2):10-8.
  25. Ogasawara N, Goto H, Yamada Y et al. Deficiency of AMP deaminase in erythrocytes. *Hum Genet* 1987;75(1):15-8.
  26. Sabina RL, Fishbein WN, Pezeshkpour G et al. Molecular analysis of the myoadenylate deaminase deficiencies. *Neurology* 1992;42(1):170-9.
  27. Zöllner N, Reiter S, Gross M et al. Myoadenylate deaminase deficiency: successful symptomatic therapy by high dose oral administration of ribose. *Klin Wochenschr* 1986;64(24):1281-90
  28. Flinn AM, Gennery AR. Adenosine deaminase deficiency: a review. *Orphanet J Rare Dis.* 2018;13(1):6
  29. Hershfield M. Adenosine deaminase deficiency. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K (eds) *GeneReviews* [Internet]. Seattle (WA) University of Washington, Seattle; 1993-2006 Oct 03 [updated 2009 Jul 14]
  30. Kohn DB, Hershfield MS, Puck JM, Aiuti A, Blincoe A, Gaspar HB. Consensus approach for the management of severe combined immune deficiency caused by adenosine deaminase deficiency. *Notarangelo LD, Grunebaum E.J Allergy Clin Immunol.* 2019;143(3):852-63
  31. Aiuti A, Cattaneo F, Galimberti S et al. Gene therapy for immunodeficiency due to adenosine deaminase deficiency *N Engl J Med* 2009;360(5):447-58.
  32. Cavazzana-Calvo M, Lagresle C, Hacein-Bey-Abina S, Fisher A. Gene therapy for severe combined im-

- munodeficiency. *Annu Rev Med* 2005;56:585-602.
33. Kohn DB. Update on gene therapy for immune deficiencies. *Clin Immunol* 2010;135(2):247-54.
  34. Wadman SK, Duran M, Beemer FA et al. Absence of hepatic molybdenum cofactor: an inborn error of metabolism leading to a combined deficiency of sulphite oxidase and xanthine dehydrogenase. *J Inherit Metab Dis* 1983;6 (1):78-83
  35. Claerhout H, Witters P, Régál L, Jansen K et al. Isolated sulfite oxidase deficiency. *J Inherit Metab Dis*. 2018;41(1):101-8
  36. Mendel RR, Bittner F. Cell biology of molybdenum. *Biochim Biophys Acta* 2006;1763:621-35
  37. Peretz H, Korostishevsky M, Steinberg DM et al. An ancestral variant causing type I xanthinuria in Turkmen and Arab families is predicted to prevail in the Afro-Asian stone-forming belt. *JIMD Rep*. 2019;51(1):45-52.
  38. Yamamoto T, Moriwaki Y, Takahashi S et al. Identification of a new point mutation in the human molybdenum cofactor sulftransferase gene that is responsible for xanthinuria type II. *Metabolism* 2003;52(11):1501-4.
  39. Reiss J, Johnson JL. Mutations in the molybdenum cofactor biosynthetic genes MOCS1, MOCS2, and GEPH. *Hum Mutat* 2003;21(6):569-76.
  40. Arenas M, Fairbanks LD, Vijayakumar K et al. An unusual genetic variant in the MOCS1 gene leads to complete missplicing of an alternatively spliced exon in a patient with molybdenum cofactor deficiency. *J Inherit Metab Dis* 2009;32(4):560-9.
  41. Veldman A, Santamaria-Araujo JA, Sollazzo S et al. Successful treatment of molybdenum cofactor deficiency type A with pCMP. *Pediatrics* 2010;125:1249-54.
  42. Harris JC. Lesch-Nyhan syndrome and its variants: examining the behavioral and neurocognitive phenotype. *Curr Opin Psychiatry*. 2018;31(2):96-102.
  43. Jinnah HA, Visser JE, Harris JC et al. Delineation of the motor disorder of Lesch-Nyhan disease. *Brain* 2006;129(5):1201-17.
  44. Torres RJ, Puig JG. Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase (HPRT) deficiency: Lesch-Nyhan syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2007;2:48
  45. Jinnah HA, Ceballos-Picot I, Torres RJ et al. Attenuated variants of Lesch-Nyhan disease. (Lesch-Nyhan Disease International Study Group) *Brain* 2010;133:671-89
  46. Cristini S, Navone S, Canzi L, et al. Human neural stem cells: a model system for the study of Lesch-Nyhan disease neurological aspects. *Hum Mol Genet*. 2010;19(10):1939-50
  47. Guibinga GH, Hsu S, Friedmann T. Deficiency of the house-keeping gene hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase (HPRT) dysregulates neurogenesis. *Mol Ther* 2010;18(1):54-62.
  48. Nyhan WL, O'Neill JP, Harris JC, Jinnah HA (2009) Lesch-Nyhan syndrome. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K eds) *GeneReviews* [Internet]. University of Washington, Seattle; 1993- 2000 Sep 25 [updated 2010 Jun 10]
  49. Jinnah HA, De Gregorio L, Harris JC et al. The spectrum of inherited mutations causing HPRT deficiency: 75 new cases and a review of 196 previously reported cases. *Mutat Res* 2000; 463(3):309-26..
  50. Kaufman JM, Greene ML, Seegmiller JE. Urine uric acid to creatinine ratio – a screening test for inherited disorders of purine metabolism. Phosphoribosyl-transferase (PRT) deficiency in X-linked cerebral palsy and in a variant of gout. *J Pediatr* 1968;73:583-92
  51. Seegmiller JE, Rosenbloom FM, Kelley WN. Enzyme defect associated with a sex-linked human neurological disorder and excessive purine synthesis. *Science* 1967;155(3770):1682-4.
  52. Bell S, Kolobova I, Crapper L, Ernst C. Lesch-Nyhan Syndrome: Models, Theories, and Therapies. *Mol Syndromol*. 2016;7(6):302-11
  53. Mandel H, Szargel R, Labay V et al. The deoxyguanosine kinase gene is mutated in individuals with depleted hepatocerebral mitochondrial DNA. *Nat Genet* 2001;29(3):337-41.
  54. Dimmock DP, Dunn JK, Feigenbaum A et al. Abnormal neurological features predict poor survival and should preclude liver transplantation in patients with deoxyguanosine kinase deficiency. *Liver Transplant* 2008; 14(10):1480-5.
  55. Bulst S, Abicht A, Holinski-Feder E et al. In vitro supplementation with dAMP/dGMP leads to partial restoration of mtDNA levels in mitochondrial depletion syndromes. *Hum Mol Genet* 2009;18:1590
  56. Balasubramaniam S, Duley JA, Christodoulou J Inborn errors of pyrimidine metabolism: clinical update and therapy. *J Inherit Metab Dis*. 2014;37(5):687-98
  57. Fidai SS, Sharma AE, Johnson DN, Segal JP, Lastra RR. Dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency as a cause of fatal 5-Fluorouracil toxicity. *Autops Case Rep*. 2018;8(4):e2018049.
  58. Kuilenburg v ABP. Dihydropyrimidine dehydrogenase and the efficacy and toxicity of 5-fluorouracil. *Eur J Cancer* 2004;40(7):939-50.
  59. Fleger M, Willomitzer J, Meinsma R et al. Dihydropyrimidine Dehydrogenase Deficiency: Metabolic Disease or Biochemical Phenotype? *JIMD Rep*. 2017;37:49-54.
  60. Gennip v AH, Driedijk PC, Elzinga A, Abeling NGM. Screening for defects of dihydropyrimidine degradation by analysis of amino acids in urine before and after acid hydrolysis. *J Inherit Metab Dis* 1992;15(3):413-5
  61. Kuilenburg v ABP, Dobritzsch D, Meijer J et al. Dihydropyrimidinase deficiency: phenotype, genotype and structural consequences in 17 patients. *Biochim Biophys Acta* 2010;1802(7-8):639-48.
  62. Hamajima N, Kouwaki M, Vreken P et al. Dihydropyrimidinase deficiency: structural organization, chromosomal localization, and mutation analysis of the human dihydropyrimidinase gene. *Am J Hum Genet* 1998;63(3):717-26.

63. van Kuilenburg AB, Dobritzsch D, Meijer J et al.  $\beta$ -ureidopropionase deficiency: phenotype, genotype and protein structural consequences in 16 patients. *Biochim Biophys Acta* 2012;1822(7):1096–108
64. Assmann B, Göhlich G, Baethman M et al. Clinical findings and a therapeutic trial in the first patient with beta-ureido-propionase deficiency. *Neuropediatrics* 2006;37(1):20-5.
65. Kuilenburg v AB, Meinsma R, Beke E et al. Beta-ureido-propionase deficiency: an inborn error or pyrimidine degradation associated with neurological abnormalities. *Hum Mol Genet* 2004;13(22):2793-801.
66. Yaplıto-Lee J, Pitt J, Meijer J et al. Beta-ureidopropionase deficiency presenting with congenital anomalies of the urogenital and colorectal systems. *Mol Genet Metab* 2008;93(2):190-4.
67. Assmann BE, Kuilenburg v AB, Distelmaier F et al. Beta-ureidopropionase deficiency presenting with febrile status epilepticus. *Epilepsia* 2006; 47(1):215-7.
68. Kuhara T, Ohse M, Inoue Y, Shinka T. Five cases of  $\beta$ -ure-idopropionase deficiency detected by GC/MS analysis of urine metabolome. *J Mass Spectrom* 2009;44(2):214-21.
69. Zanella A, Bianchi P, Fermo E, Valentini G. Hereditary pyrimidine 5'-nucleotidase deficiency: from genetics to clinical manifestations. *British J Haemat* 2006;133(2):113-23.
70. Saada A, Shaag A, Mandel H et al. Mutant mitochondrial thymidine kinase in mitochondrial DNA depletion myopathy. *Nat Genet* 2011; 29(3):342-4.
71. Oskoui M, Davidzon G, Pascual J et al. Clinical spectrum of mitochondrial DNA depletion due to mutations in the thymidine kinase 2 gene. *Arch Neurol* 2006; 63(8):1122-6.
72. Lesko N, Naess K, Wibom R et al. Two novel mutations in thymidine kinase-2 cause early onset fatal encephalomyopathy and severe mtDNA depletion. *Neuromuscul Disord* 2010;20(3):198-203.

# BÖLÜM 76

## ORGANİK ASİDEMİLER

Sezai ARSLAN <sup>1</sup>  
Fatih KARDAŞ <sup>2</sup>

### GİRİŞ

Organik asidemiler; özellikle dallı zincirli aminoasitlerin (valin, lösin, izölösün) yıkım basamaklarındaki bozukluk sonucu ortaya çıkan bir hastalık grubudur. Enzim eksikliğinin etkilediği düzeye göre farklı tipte organik asitler vücut sıvılarında birikerek idrarla atılmaktadır. Bu grubun en önemli hastalıkları akçağacı şurubu hastalığı (MSUD), propionik asidemi (PA), izovalerik asidemi (İVA) ve metil malonik asidemidir (MMA). Genellikle otozomal resesif kalıtılmaktadırlar. Ağır bozukluklar yenidoğan döneminde beslenememe, kusma, letarji, dehidratasyon, hipoglisemi ve ketoasidoz (anyon gap artışı ile) tablosuyla karşımıza çıkabilmektedir. Bu hastalıkların tanısı vücut sıvılarında (kan, idrar) spesifik organik asitlerin artışı, enzim analizi ve mutant genin tespit edilmesi ile konulur.<sup>1</sup>

Organik asidemiler sadece dallı zincirli aminoasitlerin katabolizması sonucu ortaya çıkmamaktadır. Lizin katabolizma bozuklukları (Glutarik asidüri tip 1), mitokondriyal yağ asidi oksidasyon bozuklukları (Glutarik asidüri tip 2, HMG CoA sentetaz eksikliği, ketotiolaz eksikliği) bu grupta değerlendirilebilmektedir. Ayrıca vücuttaki bütün karboksilaz enzimlerin

kofaktörü olan biotin kullanımını bozan hastalıklarda (biotinidaz eksikliği, halokarboksilaz sentetaz eksikliği gibi) organik asidemi tablosu görülebilmektedir.<sup>2</sup>

Dallı zincirli aminoasitlerin metabolizmalarının kısaca gözden geçirilmesi bu grup hastalıkların anlaşılması açısından önem arz etmektedir. Dallı zincirli aminoasitler (valin, izölösün ve lösin) genel yakıttırlar. Bu üç aminoasit aynı zamanda esansiyel aminoasitlerdir. En çok kas dokusunda bulunmaktadırlar ve ortalama protein içeriğinin %25'ini oluşturmaktadırlar.<sup>3</sup> Bu yolağın ikinci basamağında yer alan  $\alpha$ -ketoasit dehidrojenaz enzim eksikliğinde  $\alpha$ -ketoasitler birikerek MSUD hastalığına yol açmaktadır. Valin ve izölösün katabolize edilerek süksinil CoA'ya dönüştürülür. İzölösünden aynı zamanda asetil CoA'da ortaya çıkar. Lösin katabolizması sonucu ise asetoasetat ve asetil CoA oluşur (Şekil 1).<sup>1,3</sup>

### GENETİK

MSUD otozomal resesif kalıtılmaktadır. Ortalama insidansı 1:120000-500000'dır.<sup>1</sup> Türkiye'de ise akraba evliliğinin sık olması nedeniyle 1:50000 görülmektedir.<sup>4</sup> Bu hastaların %75'ini şiddetli klasik form oluşturmaktadır. Hasta-

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Beslenme ve Metabolizma BD., drsezai955@gmail.com

<sup>2</sup> Prof. Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Beslenme ve Metabolizma BD., fkardas@erciyes.edu.tr

## KAYNAKLAR

1. Saudubray JM, Baumgartner MR, Walter J Eds. Inborn Metabolic Diseases Diagnosis and Treatment. 6th Edition. Berlin, Heidelberg; Springer; 2016. p. 277-294.
2. Kliegman RM, Stanton BF, St Geme JW, Schor NF, Behrman RE. Nelson Textbook of Pediatrics. 20th Edition. Philadelphia; Elsevier; 2016. p. 649-684.
3. Amanvermez R, Avcı B. Marks Tibbi Biyokimyanın Esasları Klinik Yaklaşım. İkinci baskı. İstanbul:İstanbul Medikal Sağlık ve Yayıncılık Hiz. Tic. Ltd. Şti.;2017. p. 525-527.
4. Simon E, Wendel U, Schadewaldt P. Maple syrup urine disease-treatment and outcome in patients of Turkish descent in Germany. The Turkish Journal of Pediatrics. 2005; 47: 8-13.
5. Schillaci LAP, DeBrosse SD, McCandless SE. Inborn Errors of Metabolism with Acidosis. *Pediatr Clin N Am.* 2018; 65:209-230.
6. Çoşkun T, Yurdakök M. Yenidoğanda Kalıtsal Metabolik Hastalıklar. Ankara; Güneş Tıp Kitapevleri Ltd. Şti.;2014. p.97-102.
7. Fraser JL, Venditti CP. Methylmalonic and Propionic Acidemias: Clinical Management Update. *Curr Opin Pediatr.* 2016 December; 28(6):682-693.
8. Tanacan A, Gurbuz BB, Aydın E, Erden M, Coskun T, Beksac MS. Prenatal diagnosis of organic asidemias at a tertiary center. *BJMG.* 2019; 22 (1):29-34.
9. Aldubayan SH, Rodan LH, Berry GT, Levy HL. Acute Illness Protocol for Organic Acidemias. *Pediatr Emer Care.* 2017; 33:142-146.
10. Aygun F, Varol F, Aktuglu CZ, Kıyıkım E, Cam H. Continuous Renal Replacement Therapy with High Flow Rate Can Effectively, Safely and Quickly Reduce Plasma Ammonia and Leucine Levels in Children.
11. Ghai SJ, Joffe AR, Bond GY, Siriwardena K, Chan A et al. Pre-school neurocognitive and functional outcomes after liver transplant in children with early onset urea cycle disorders, maple syrup urine disease, and propionic acidemia: An inception cohort matched-comparison study. *JIMD reports.* 2020; 52:43-54.
12. Strauss KA, Williams KB, Carson VJ, Poskitt L, Bowser LE, Young M et al. Glutaric acidemia type 1: Treatment and outcome of 168 patients over three decades. *Molecular Genetics and Metabolism.* 2020; 131:325-340.
13. Foran J, Moore M, Crushell E, Knerr I, McSweeney N. Low excretor glutaric aciduria type 1 of insidious onset with dystonia and atypical clinical features, a diagnostic dilemma. *JIMD reports.* 2021; 58:12-20.
14. Zschocke J, Hoffmann GF. *Vademecum Metabolic Diagnosis and Treatment of Inherited Metabolic Disorders.* 5<sup>th</sup> Edition. Stuttgart, Germany; Nutricia :2020.p 121.
15. Erçin S, Ovalı F. Yenidoğan Taramaları. *Klinik Tıp Pediatri Dergisi.*2019; 11(4):193-199.

# BÖLÜM 77

## ÜRE DÖNGÜSÜ BOZUKLUKLARI

Hüseyin BİLGİN<sup>1</sup>  
Şahin ERDÖL<sup>2</sup>

### TANIM

Üre döngüsü Krebs ve Hanseleit tarafından ilk olarak 1932 yılında tanımlanmıştır.<sup>1</sup> Atık nitrojenin vücuttan uzaklaştırılması için gerekli olan bu döngü karaciğerde periportal hepatositlerde gerçekleşmektedir. Üre döngüsünde toksik olan amonyak detoksifiye edilerek suda çözünebilir bir madde olan üreye dönüşür.<sup>2</sup> Ayrıca endojen ornitin, sitrülün ve arjinin sentezi sağlanır.

### ETİYOLOJİ

Üre döngüsünde altı enzim ve iki taşıyıcı protein görev almaktadır.<sup>3</sup> Bunlar N-asetilglutamat Sentetaz (NAGS), Ornitin Transkarbamilaz (OTC), Karbamoil Fosfat Sentetaz (CPS-1), Arjininosüksinat Liyaz (ASL), Arjininosüksinat Sentetaz (ASS) ve Arjinaz (ARG-1) enzimleridir. NAGS enzimi üre döngüsü enzimi olmakla beraber, CPS-1 enziminin kofaktörü olan N-Asetil glutamat sentezini sağladığı için bu döngü içerisinde kabul edilmektedir. ASS, ASL ve ARG-1 enzimleri sitozolik, NAGS, CPS-1 ve OTC enzimleri de mitokondriyal yerleşimlidir. Ornitin translokaz (ORNT1) ve sitrinde taşıyıcı proteinlerdir. Bu taşıyıcı proteinler mitokondri iç membranında bulunmaktadır.

Amonyak ilk olarak mitokondride, iki adenozin trifosfatın kullanıldığı bir reaksiyona girer ve böylelikle karbamoil fosfat molekülü oluşur. Bu reaksiyonu katalizleyen CPS-1 enzimi üre döngüsünün hız kısıtlayıcı basamağıdır. Glutamat ve asetil KoA moleküllerinden NAGS enzimi aracılığıyla N-Asetil glutamat oluşmaktadır. N-Asetil glutamat CPS-1 enziminin allosterik kofaktörüdür. Karbamoil fosfat molekülü ornitin ile birleşerek sitrülünü oluşturur. Bu reaksiyonu OTC katalize etmektedir. OTC geni (SLC25A15) X kromozomunda lokalizedir ve OTC eksikliği X'e bağlı olarak kalıttır. Diğer üre döngüsü bozuklukları (UCD) ise otozomal resesif geçişlidir. En sık görülen üre döngüsü bozukluğu OTC eksikliğidir. Kızlarda diğer X kromozomunun inaktivasyon durumuna göre hastalık asemptomatikten, ağır forma kadar değişkenlik göstermektedir. Sitrülün daha sonra sitoplazmaya geçerek, aspartat ile reaksiyona girer ve arjininosüksinat oluşur. Arjininosüksinat bileşiği arjininosüksinat liyaz enzimi aracılığıyla arjinin ve fumarata parçalanır. Arjinin arjinaz enzimi aracılığıyla ornitine parçalanır ve üre molekülü açığa çıkar. Ornitin daha sonra ornitin-sitrülün taşıyıcısı aracılığıyla mitokondriye girer ve döngü tamamlanmış

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Metabolizma BD., hubilgin@hotmail.com

<sup>2</sup> Doç. Dr., Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Metabolizma BD., sahinerdol@gmail.com

tedavisinde gen tedavisinin rolü bulunmamaktadır, bu konudaki araştırmalar devam etmektedir.

### Prognoz

UCD'nin mortalite ve morbidite oranları oldukça yüksektir.<sup>35</sup> Erken dönemde tanı alan ve tedavi edilen hastalarda mortalitenin azaldığı ve nörolojik tutulum riskinin daha düşük olduğu düşünülmektedir. Bir araştırmada yenidoğan başlangıçlı formlarında %90, geç başlangıçlı formlarda ise %28 oranında nörolojik defisit geliştiği bildirilmiştir.<sup>35</sup> Prognoz hastalığın başlangıç yaşı, amonyağın artış düzeyine ve amonyak toksisitesine maruziyet süresine bağlıdır. Ayrıca hastalarda görülen atak sıklığı da prognozu etkilemektedir. Hastalarda izlemde gelişme geriliği, mental retardasyon, öğrenme güçlüğü, konuşma geriliği, dikkat eksikliği, karaciğer tutulumu, konvülsiyon ve serebral palsi gelişebilmektedir.<sup>28</sup> Arjinaz eksikliği olan hastalarda progresif spastik parapleji gelişme riski yüksektir.

Mitokondriyel enzim eksiklikleri, sitozoldeki enzim eksikliklerine göre daha ağır bir seyir göstermektedir.

### KAYNAKLAR

1. Krebs HA, Henseleit K. Untersuchungen über die Harnstoffbildung im Tierkörper. *Klin Woche*. 1932;ume 11(Issue 18):757-759.
2. Matsumoto S, Häberle J, Kido J, Mitsubuchi H, Endo F, Nakamura K. Urea cycle disorders-update. *J Hum Genet*. 2019 Sep;64(9):833-847.
3. Häberle J, Rubio V. Disorders of the Urea Cycle and Related Enzymes. In: Saudubray JM., Baumgartner MR., Walter J. (eds) *Inborn Metabolic Diseases*. Springer, Berlin, Heidelberg, 2016. p. 295-308.
4. Braissant O. Current concepts in the pathogenesis of urea cycle disorders. *Mol Genet Metab*. 2010;100 Suppl 1:3-12.
5. Stone WL, Basit H, Jaishankar GB. Urea Cycle Disorders. 2021 Jan 24. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-.
6. Summar ML, Koelker S, Freedenberg D, et al. Network for Intoxication Type Metabolic Diseases. Electronic address hwe-ioeip, Members of the Urea Cycle Disorders Consortium. Electronic address hreueu: The incidence of urea cycle disorders. *Mol Genet Metab*. 2013, 110:179-180.
7. Brusilow SW, Maestri NE. Urea cycle disorders: diagnosis, pathophysiology, and therapy. *Adv Pediatr*. 1996; 43:127-170.
8. Nettesheim S, Kölker S, Karall D, et al. Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Stoffwechselstörungen (APS); European registry and network for Intoxication type Metabolic Diseases (E-IMD); Erhebungseinheit für Seltene Pädiatrische Erkrankungen in Deutschland (ESPED); Austrian Metabolic Group; Swiss Paediatric Surveillance Unit (SPSU). Incidence, disease onset and short-term outcome in urea cycle disorders -cross-border surveillance in Germany, Austria and Switzerland. *Orphanet J Rare Dis*. 2017 Jun 15;12(1):111.
9. Nagata N, Matsuda I, Oyanagi K. Estimated frequency of urea cycle enzymopathies in Japan. *Am J Med Genet*. 1991;39:228-9.
10. Keskinen P, Siitonen A, Salo M. Hereditary urea cycle diseases in Finland. *Acta Paediatr*. 2008;97:1412-9.
11. Ah Mew N, Simpson KL, Gropman AL, Lanpher BC, Chapman KA, Summar ML. Urea Cycle Disorders Overview. 2003 Apr 29 [updated 2017 Jun 22]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Mirzaa G, Amemiya A, editors. *GeneReviews* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2021.
12. Burton BK. Inborn errors of metabolism in infancy: a guide to diagnosis. *Pediatrics*. 1998; 102:E69.
13. Summar M. Current strategies for the management of neonatal urea cycle disorders. *J Pediatr*. 2001; 138:30-39.
14. Maestri NE, Lord C, Glynn M, Bale A, Brusilow SW. The phenotype of ostensibly healthy women who are carriers for ornithine transcarbamylase deficiency. *Medicine (Baltimore)*. 1998; 77:389-97.
15. Serrano M, Martins C, Pérez-Dueñas B, et al. Neuropsychiatric manifestations in late-onset urea cycle disorder patients. *J Child Neurol*. 2010; 25:352-358.
16. Arn PH, Hauser ER, Thomas GH, Herman G, Hess D, Brusilow SW. Hyperammonemia in women with a mutation at the ornithine carbamoyltransferase locus. A cause of postpartum coma. *N Engl J Med*. 1990; 322:1652-5.
17. Häberle J, Burlina A, Chakrapani A, et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders: First revision. *J Inherit Metab Dis*. 2019 Nov;42(6):1192-1230.
18. Loeber JG, Burgard P, Cornel MC, et al. Newborn screening programmes in Europe; arguments and efforts regarding harmonization. Part 1. From blood spot to screening result. *J Inherit Metab Dis*. 2012;35:603-11.
19. Scaglia F, Brunetti-Pierri N, Kleppe S, et al. Clinical consequences of urea cycle enzyme deficiencies and potential links to arginine and nitric oxide metabolism. *J Nutr*. 2004; 134:2775-2782.

20. Hudak ML, Jones MD Jr, Brusilow SW. Differentiation of transient hyperammonemia of the newborn and urea cycle enzyme defects by clinical presentation. *J Pediatr*. 1985; 107: 712-719.
21. Summar ML, Barr F, Dawling S, et al. Unmasked adult-onset urea cycle disorders in the critical care setting. *Crit Care Clin*. 2005; 21:1-8.
22. Summar ML, Dobbelaere D, Brusilow S, Lee B. Diagnosis, symptoms, frequency and mortality of 260 patients with urea cycle disorders from a 21-year, multicentre study of acute hyperammonaemic episodes. *Acta Paediatr*. 2008;97: 1420-1425
23. Tuchman M, Georgieff MK. Transient hyperammonemia of the newborn: a vascular complication of prematurity?. *J Perinatol*. 1992;12: 234-236.
24. Lee B, Diaz GA, Rhead W, et al. Glutamine and hyperammonemic crises in patients with urea cycle disorders. *Mol Genet Metab*. 2016; 117:27-32.
25. Kline JJ, Hug G, Schubert WK, Berry H. Arginine deficiency syndrome. Its occurrence in carbamyl phosphate synthetase deficiency. *Am J Dis Child*. 1981; 135:437-442.
26. Nassogne MC, Héron B, Touati G, Rabier D, Saudubray JM. Urea cycle defects: management and outcome. *J Inherit Metab Dis*. 2005; 28:407-414.
27. Singh RH. Nutritional management of patients with urea cycle disorders. *J Inherit Metab Dis*. 2007; 30:880-887.
28. Berry GT, Steiner RD. Long-term management of patients with urea cycle disorders. *J Pediatr*. 2001; 138:56-60.
29. Kido J, Nakamura K, Mitsubuchi H, et al. Long-term outcome and intervention of urea cycle disorders in Japan. *J Inherit Metab Dis*. 2012; 35:777-785.
30. Whittington PE, Alonso EM, Boyle JT, et al. Liver transplantation for the treatment of urea cycle disorders. *J Inherit Metab Dis*. 1998;21(Suppl 1):112-118.
31. Noujaim HM, Mayer DA, Buckles JA, et al. Techniques for and outcome of liver transplantation in neonates and infants weighing up to 5 kilograms. *J Pediatr Surg*. 2002;37:159-164.
32. Lee B, Dennis JA, Healy PJ, et al. Hepatocyte gene therapy in a large animal: a neonatal bovine model of citrullinemia. *Proc Natl Acad Sci*. 1999;96:3981-3986.
33. Cunningham SC, Kok CY, Dane AP, et al. Induction and prevention of severe hyperammonemia in the spfash mouse model of ornithine transcarbamylase deficiency using shRNA and rAAV-mediated gene delivery. *Mol Ther*. 2011;19:854-859.
34. Raper SE, Yudkoff M, Chirmule N, et al. A pilot study of in vivo liverdirected gene transfer with an adenoviral vector in partial ornithine transcarbamylase deficiency. *Hum Gene Ther*. 2002;13:163-175.
35. Uchino T, Endo F, Matsuda I. Neurodevelopmental outcome of long-term therapy of urea cycle disorders in Japan. *J Inherit Metab Dis*. 1998; 21 Suppl 1:151-159.

# BÖLÜM 78

## KARBONHİDRAT METABOLİZMASI BOZUKLUKLARI VE GLİKOJEN DEPO HASTALIKLARI

Sezai ARSLAN<sup>1</sup>  
Fatih KARDAŞ<sup>2</sup>

### GİRİŞ

Karbonhidratlar birçok metabolik yol için en önemli enerji kaynağıdır. İnsan vücudunda bulunan monosakkaritler glukoz, galaktoz ve früktozdur. Polisakkarit ise glikojendir. Glukoz enerji metabolizmasının en önemli substratıdır. Diet, glikoneogenezis (primer olarak alanin) ve glikojenoliz (karaciğer ve kas dokusunda) normogliseminin sağlanmasında en önemli glukoz kaynaklarıdır. Glikozdan glikoliz ve oksidatif fosforilasyonla ATP sentezi yapılmaktadır.<sup>1</sup>

Galaktoz ve früktoz hücre metabolizmasının diğer yakıtlarıdır. Galaktoz; süt ve süt ürünlerinde bulunan laktozdan (glukoz+galaktoz) sağlanmaktadır. İnfantlar için en önemli enerji kaynağıdır. Galaktoz endojen olarak glukozdan da sentezlenebilir. Ayrıca galaktoz vücut için önemli olan glikolipid, glikoprotein ve glikoaminoglikanların yapı taşlarından biridir. Früktoz; sebze, meyve ve balda bulunan sükrozdan (glukoz+früktoz) sağlanmaktadır.

Glikojen metabolizmasındaki bozukluklar ise tipik olarak dokularda glikojen depolanması ile karakterizedir. Karaciğerde depolanan glikojen glukoz dengesini sağlarken, kas gliko-

jen depoları yüksek yoğunluklu egzersizlerde kullanılmaktadır. Karaciğer glikojenlerinde hipoglisemi ve hepatomegali gözlenirken, kas glikojenolizlerinde egzersiz intoleransı, rabdomiyoliz gözlenmektedir.<sup>2</sup>

### GALAKTOZEMİ (GALAKTOZ-1-FOSFAT URİDİL TRANSFERAZ EKSİKLİĞİ)

#### Klinik Tanımlama

Galaktozemi, galaktozun glikoza dönüşümü ile ilgili yetersizliğe bağlı gelişen bir metabolik bozukluktur. Eksik olan galaktoz-1-fosfat uridiltransferaz (GALT) enzimidir. Bu enzim, galaktozun glikoza dönüştüğü yolak olan Leloir yolu için çok önemlidir ve galaktoz-1-fosfatın uridilasyonundan sorumludur. Daha sonra epimeraz ile UDP glukozla dönüştürülür.<sup>3,4</sup>

GALT eksikliğinin patolojisi, doğrudan rezidual GALT aktivitesi ile alakalıdır. GALT genindeki farklı patolojik sekanslar değişik derecelerde galaktozemi semptomlarına yol açar. Bu bozuk olan proteinin yapısı ile ilgilidir. Sonuçta, GALT eksikliğine bağlı galaktozemi, 3 gruba ayrılabilir:

- 1) Klasik galaktozemi (enzim aktivitesi %0-1 arasında),

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Beslenme ve Metabolizma BD., drsezai955@gmail.com

<sup>2</sup> Prof. Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Beslenme ve Metabolizma BD., drfkardas@gmail.com

toğrafisi ile belirlenebilir. Bu grup hastalıklar genellikle benignedir.

- **Esensiyal pentozüri** (L-ksiloz redüktaz eksikliği; DCXR geni): L-ksilüloz artar
- **Beslenme ilişkili pentozüri**: Meyve tüketimi sonrası ksiloz ve arabinoz artar
- **L-arabinozüri** (arabitol dehidrojenaz eksikliği?): L-arabinoz, L-arabitol artar<sup>11</sup>

## KAYNAKLAR

1. Kishnani PS, Chen YT. Defects in Metabolism of Carbohydrates. In: Kliegman RM, Stanton BF, St Geme III JW, Schor NF, Behrman RE (eds). Nelson Textbook of Pediatrics (20st ed). Philadelphia: Elsevier, 2016: 715-737.
2. Kanungo S, Wells K, Tribett T, EG Areeg. Glycogen metabolism and glycogen storage disorders. Ann Transl Med 2018; 6(24):474.
3. Demirbas D, Brucker WJ, Berry GT. Inborn Errors of Metabolism with Hepatopathy. Pediatr Clin N Am. 2018; 65: 337-352.
4. QI X, Tester RF. Fructose, galactose and glucose-In health and disease. Clinical Nutrition ESPEN 2019; 33: 18-28.
5. Demirbas D, I.Coelho A, Rubio-Gozalbo ME, T.Berry G. Hereditary galactosemia. Metabolism Clinical and Experimental 2018; 83: 188-196.
6. Saudubray JM, Baumgartner MR, Walter J Eds. Inborn Metabolic Diseases Diagnosis and Treatment. 6th Edition. Berlin, Heidelberg; Springer; 2016. p. 161-168.
7. Tran C. Inborn Errors of Fructose Metabolism. What Can We Learn from Them? Nutrients 2017, 9,356; doi:10.3390/nu9040356.
8. Weins DA, Steuerwald U, Se Souza CFM, Derks TGJ. Inborn Errors of Metabolism with Hypoglycemia. Pediatr Clin N Am 2018; 65: 247-265.
9. Kanungo S, Wells K, Tribett T, El-Gharbawy A. Glycogen metabolism and glycogen storage disorders. Ann Transl Med 2018; 6(24):474.
10. Amanvermez R, Avcı B. Marks Tibbi Biyokimyanın Esasları Klinik Yaklaşım. İkinci baskı. İstanbul:İstanbul Medikal Sağlık ve Yayıncılık Hiz. Tic. Ltd. Şti.;2017. p. 352-355.
11. Zschocke J, Hoffmann GF. Vademecum Metabolicum Diagnosis and Treatment of Inherited Metabolic Disorders. 3<sup>rd</sup> Edition. Friedrichsdorf, Germany; Nutricia; 2011.p.86-87.
12. Canani RB, PezZella V, Amoroso A, C Tommaso, Di Scala C, Passariello A. Diagnosing and Treating Intolerance to Carbohydrates in Children. Nutrients 2016, 8, 157; doi:10.3390/nu8030157.
13. Koch H, Weber YG. The glucose transporter type 1 (Glut 1) syndromes. Epilepsy&Behavior 2019; 91:90-93.

# BÖLÜM 79

## MİTOKONDRIYAL HASTALIKLAR

Banu KADIOĞLU YILMAZ<sup>1</sup>  
Fatih KARDAŞ<sup>2</sup>

### GİRİŞ

Mitokondriyal hastalıklar, mitokondriyal fonksiyon bozukluğu ile karakterize bir grup genetik bozukluktur.<sup>1</sup> Mitokondri vücutta eritrosit dışında bütün hücrelerde bulunur ancak her hücredeki mitokondri sayısı değişkendir.<sup>1</sup> Vücutta başlıca enerji üretiminden sorumlu olan mitokondri kalp, iskelet kası gibi daha çok enerji gerektiren dokularda daha fazla sayıda bulunur.<sup>2</sup> Bu durum da klinikte daha çok enerji gerektiren dokularda daha fazla klinik bulgu gelişmesi şeklinde karşımıza çıkar.<sup>2</sup> Mitokondri, oksidatif fosforilasyon, yağ asit oksidasyonu, Krebs döngüsü, üre döngüsü, glukoneogenez ve ketogenez gibi önemli yolların yer aldığı bir organeldir.<sup>1</sup>

### MİTOKONDRI YAPISAL ÖZELLİKLERİ VE FONKSİYONLARI

Mitokondri tüm ökaryotik çekirdekli hücrelerde bulunan, çift membranlı bir organeldir.<sup>2</sup> Mitokondrinin görevleri kalsiyum homeostazi, demir-sülfür kümelerinin biyogenezini, apoptozis, oksidatif fosforilasyon üzerinden hücresel enerji (ATP) üretimidir.<sup>2</sup> Mitokondri, dış membran, iç membran, membranlar

arası boşluk ve matriks kısımlarından oluşur.<sup>3</sup> İç membran yapısından oluşan kristaller, matrikse doğru çıkıntılar şeklinde uzanır ve enerji dönüştürülmesinden sorumlu oksidatif fosforilasyonun ve solunum zincir kompleks reaksiyonlarının gerçekleştiği esas kısmı oluşturur.<sup>3</sup> Şekil 1'de mitokondri kısımları ve solunum zincir kompleksi reaksiyonları şematik olarak gösterilmiştir.<sup>4</sup>

Solunum zinciri (kompleks I-IV) ve oksidatif fosforilasyon sistemi (kompleks I-V) iç mitokondriyal membranda yerleşmiş olup aerobik metabolizma sonucu ATP üretiminden sorumludur.<sup>4</sup> Piruvat, yağ asitleri ve Krebs döngüsündeki indirgen maddeler NADH ve FADH2 aracılığı ile solunum zincirine transfer edilir.<sup>4</sup>

### MİTOKONDRIYAL GENETİK

Mitokondriyal hastalıkların patofizyolojisinde nükleer DNA (nDNA) mutasyonları ve mitokondriyal DNA (mtDNA) mutasyonları rol alır.<sup>1</sup> Bu bilgiden yola çıkarak mitokondriyal hastalıklarda kalıtımın her şekilde (otozomal dominant, otozomal resesif, X'e bağlı kalıtım, de novo mutasyonlar ve maternal kalıtım)

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Konya Şehir Hastanesi, Çocuk Metabolizma Hastalıkları Kliniği, banukadioglu@yahoo.com.tr

<sup>2</sup> Prof. Dr., Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Beslenme ve Metabolizma BD., fkardas@erciyes.edu.tr

Mitokondriyal hastalıklarda görülen akut inme benzeri atakların, özellikle m.3243A>G mutasyonu olan hastaların tedavisinde L-arginin tedavisinin etkin olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur.<sup>61</sup>

MNGİE hastalarında allojenik hematopoetik kök hücre naklinin etkinliğinin gösterildiği çalışmalar olsa da bu tedavi şekli yüksek mortalite ve morbiditeye sahiptir.<sup>62,63</sup> Yeni tedavi yaklaşımlarından timidin fosforilaz içeren eritrositlerin transfüzyonu MNGİE hastalarında deneysel aşamada olan bir tedavi şeklidir.<sup>64</sup>

Gen tedavileri de özellikle LHON ve MNGİE hastalarında deneysel aşamada olan diğer tedaviler arasındadır.<sup>65,66</sup>

## KAYNAKLAR

- Gorman GS, Chinnery PF, DiMauro S, et al. Mitochondrial diseases. *Nat Rev Dis Primers*. 2016; 2:16080.
- Alston CL, Rocha MC, Lax NZ, et al. The genetics and pathology of mitochondrial disease. *J Pathol*. 2017;241(2):236-250.
- Kühlbrandt, W. Structure and function of mitochondrial membrane protein complexes. *BMC Biol* 13, 89 (2015).
- Rahman S, Mayr JA. Disorders of Oxidative Phosphorylation. Saudubray JM, Matthias RB, Walter J. (Eds). *Inborn Metabolic Diseases Diagnosis and Treatment*. 6th ed. Heidelberg: Springer; 2016. p.224-242.
- Jameson E, Morris A. A. M., Mitochondrial disease – a review. *Paediatrics and Child Health*. 2011; 21(2), 80–83.
- Gorman GS, Schaefer AM, Ng Y, et al. Prevalence of nuclear and mitochondrial DNA mutations related to adult mitochondrial disease. *Ann Neurol* 2015; 77: 753–759.
- Skladal D, Halliday J, Thorburn DR. Minimum birth prevalence of mitochondrial respiratory chain disorders in children. *Brain* 2003; 126: 1905–1912.
- Rahman S. Mitochondrial disease in children. *J Intern Med*. 2020;287(6):609-633.
- Schon KR, Ratnaik T, van den Aemele J, et al. Mitochondrial Diseases: A Diagnostic Revolution. *Trends Genet*. 2020;36(9):702-717.
- Muraresku CC, McCormick EM, Falk MJ. Mitochondrial Disease: Advances in clinical diagnosis, management, therapeutic development, and preventative strategies. *Curr Genet Med Rep*. 2018;6(2):62-72.
- Barbetti F, Ghizzoni L, Guaraldi F (eds): *Diabetes Associated with Single Gene Defects and Chromosomal Abnormalities*. Front Diabetes. Basel, Karger, 2017, vol 25, pp 55-68.
- van den Ouweland JM, Lemkes HH, Ruitenbeek W, et al. Mutation in mitochondrial tRNA(Leu)(UUR) gene in a large pedigree with maternally transmitted type II diabetes mellitus and deafness. *Nat Genet*. 1992;1:368–71.
- Fassone E, Rahman S. Complex I deficiency: Clinical features, biochemistry and molecular genetics. *J Med Genet* 2012; 49: 578–90.
- Glamuzina E, Brown R, Hogarth K et al. Further delineation of pontocerebellar hypoplasia type 6 due to mutations in the gene encoding mitochondrial arginyl-tRNA synthetase, RARS2. *J Inher Metab Dis* 2012; 35: 459–67.
- Vu TH, Sciacco M, Tanji K, et al. Clinical manifestations of mitochondrial DNA depletion. *Neurology*. 1998;50(6):1783-1790.
- Rahman S, Poulton J. Diagnosis of mitochondrial DNA depletion syndromes. *Arch Dis Child* 2009; 94: 3–5.
- Elpeleg O, Miller C, Hershkovitz E, et al. Deficiency of the ADP-forming succinyl-CoA synthase activity is associated with encephalomyopathy and mitochondrial DNA depletion. *Am J Hum Genet*. 2005;76(6):1081-1086.
- Viscomi C, Zeviani M. MtDNA-maintenance defects: syndromes and genes. *J Inher Metab Dis*. 2017;40(4):587-599.
- Rahman S, Copeland WC. POLG-related disorders and their neurological manifestations. *Nat Rev Neurol*. 2019;15(1):40-52.
- Keshavan N, Abdenur J, Anderson G, et al. The natural history of infantile mitochondrial DNA depletion syndrome due to RRM2B deficiency. *Genet Med*. 2020;22(1):199-209.
- Kasapkar ÇS, Tümer L, Küçükçongar A, et al. DGUOK-Related Mitochondrial DNA Depletion Syndrome in a Child With an Early Diagnosis of Glycogen Storage Disease, *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*: November 2013-Volume 57-Issue 5- p e28-e29.
- Ünal Ö, Hışmi B, Kılıç M, et al. Deoxyguanosine kinase deficiency: a report of four patients. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2017;30(6): 697-702.
- Maertens, P. Mitochondrial encephalopathies. *Seminars in Pediatric Neurology*, (1996) 3(4), 279–297.
- Lake NJ, Bird MJ, Isohanni P, et al. Leigh syndrome: neuropathology and pathogenesis. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2015;74(6):482-492.
- Rahman S, Blok RB, Dahl HH, et al. Leigh syndrome: Clinical features and biochemical and DNA abnormalities. *Ann Neurol* 1996; 39:343-351
- Leigh D. Subacute necrotizing encephalomyelopathy in an infant. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1951; 14:216-221

27. van Erven PM, Cillessen JP, Eekhoff EM, et al. Leigh syndrome, a mitochondrial encephalo(myo)pathy. A review of the literature. *Clin Neurol Neurosurg* 1987; 89:217-230
28. Sofou K, De Coo IF, Isohanni P, et al. A multicenter study on Leigh syndrome: Disease course and predictors of survival. *Orphanet J Rare Dis* 2014; 9:52
29. Ma YY, Wu TF, Liu YP, et al. Genetic and biochemical findings in Chinese children with Leigh syndrome. *J Clin Neurosci* 2013; 20:1591-1594
30. Rahman S. Mitochondrial disease and epilepsy. *Dev Med Child Neurol*. 2012;54(5):397-406.
31. Quinzii C, M, Emmanuele V, Hirano M: Clinical Presentations of Coenzyme Q10 Deficiency Syndrome. *Mol Syndromol* 2014; 5:141-146.
32. Lin CM, Thajeb P. Valproic acid aggravates epilepsy due to MELAS in a patient with an A3243G mutation of mitochondrial DNA. *Metab Brain Dis* 2007; 22: 105-109.
33. Lam CW, Lau CH, Williams JC, et al. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS) triggered by valproate therapy. *Eur J Pediatr* 1997; 156: 562-564.
34. Galimberti CA, Diegoli M, Sartori I, et al. Brain pseudoatrophy and mental regression on valproate and a mitochondrial DNA mutation. *Neurology* 2006; 67: 1715-1717.
35. Chabrol B, Mancini J, Chretien D, et al. Valproate-induced hepatic failure in a case of cytochrome c oxidase deficiency. *Eur J Pediatr* 1994; 153: 133-135.
36. Mancuso M, Galli R, Pizzanelli C, et al. Antimyoclonic effect of levetiracetam in MERRF syndrome. *J Neurol Sci* 2006; 243: 97-99.
37. Arpin S, Lagrue E, Bodard S, et al. Basal ganglia neuroprotection with anticonvulsants after energy stress: a comparative study. *Metab Brain Dis* 2009; 24: 453- 461.
38. Lheureux PE, Hantson P. Carnitine in the treatment of valproic acid-induced toxicity. *Clin Toxicol (Phila)* 2009; 47: 101-111.
39. Parikh S, Goldstein A, Koenig MK, et al. Diagnosis and management of mitochondrial disease: a consensus statement from the Mitochondrial Medicine Society. *Genet Med*. 2015;17(9):689-701.
40. Haas RH, Parikh S, Falk MJ, et al. The in-depth evaluation of suspected mitochondrial disease. *Mol Genet Metab*. 2008; 94:16-37.
41. Debray FG, Mitchell GA, Allard P, et al. Diagnostic accuracy of blood lactate-to-pyruvate molar ratio in the differential diagnosis of congenital lactic acidosis. *Clin Chem*. 2007; 53:916-921.
42. Patel KP, O'Brien TW, Subramony SH, et al. The spectrum of pyruvate dehydrogenase complex deficiency: clinical, biochemical and genetic features in 371 patients. *Mol Genet Metab*. 2012; 106:385-394.
43. Barshop BA. Metabolomic approaches to mitochondrial disease: correlation of urine organic acids. *Mitochondrion*. 2004; 4:521-527.
44. Wortmann SB, Rodenburg RJ, Jonckheere A, et al. Biochemical and genetic analysis of 3- methylglutamic aciduria type IV: a diagnostic strategy. *Brain*. 2009; 132(Pt 1):136-146.
45. Barshop BA, Nyhan WL, Naviaux RK, et al. Kearns-Sayre syndrome presenting as 2-oxoadipic aciduria. *Mol Genet Metab*. 2000; 69:64-68.
46. Sakamoto O, Ohura T, Murayama K, et al. Neonatal lactic acidosis with methylmalonic aciduria due to novel mutations in the SUCLG1 gene. *Pediatr Int*. 2011; 53:921-925.
47. Gillis LA, Sokol RJ. Gastrointestinal manifestations of mitochondrial disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2003;32(3):789-v.
48. Saneto RP, Friedman SD, Shaw DW. Neuroimaging of mitochondrial disease. *Mitochondrion*. 2008; 8:396-413.
49. Valanne L, Ketonen L, Majander A, et al. Neuroradiologic findings in children with mitochondrial disorders. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1998; 19:369-377.
50. Scheper GC, van der Klok T, van Andel RJ, et al. Mitochondrial aspartyl-tRNA synthetase deficiency causes leukoencephalopathy with brain stem and spinal cord involvement and lactate elevation. *Nat Genet*. 2007; 39:534-539.
51. Steenweg ME, Ghezzi D, Haack T, et al. Leukoencephalopathy with thalamus and brainstem involvement and high lactate 'LTBL' caused by EARS2 mutations. *Brain*. 2012; 135(Pt 5):1387- 1394.
52. van Berge L, Hamilton EM, Linnankivi T, et al. Leukoencephalopathy with brainstem and spinal cord involvement and lactate elevation: clinical and genetic characterization and target for therapy. *Brain*. 2014; 137:1019-1029
53. McDonnell MT, Schaefer AM, Blakely EL, et al. Noninvasive diagnosis of the 3243A > G mitochondrial DNA mutation using urinary epithelial cells. *Eur J Hum Genet*. 2004; 12:778-781.
54. Whittaker RG, Blackwood JK, Alston CL, et al. Urine heteroplasmy is the best predictor of clinical outcome in the m.3243A>G mtDNA mutation. *Neurology*. 2009; 72:568-569.
55. Cui H, Li F, Chen D, et al. Comprehensive next-generation sequence analyses of the entire mitochondrial genome reveal new insights into the molecular diagnosis of mitochondrial DNA disorders. *Genet Med*. 2013; 15:388-394.
56. Wong LJ. Next generation molecular diagnosis of mitochondrial disorders. *Mitochondrion*. 2013; 13:379-387.
57. Ng YS, Turnbull DM. Mitochondrial disease: genetics and management. *J Neurol*. 2016;263(1):179-191.
58. Pfeffer G, Majamaa K, Turnbull DM, et al. Treatment for mitochondrial disorders. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;2012(4):CD004426.
59. Klopstock T, Yu-Wai-Man P, Dimitriadis K, et al. A randomized placebo-controlled trial of idebenone in Leber's hereditary optic neuropathy. *Brain*. 2011;134(Pt 9):2677-2686.

60. Emmanuele V, López LC, Berardo A, et al. Heterogeneity of coenzyme Q10 deficiency: patient study and literature review [published correction appears in Arch Neurol. 2012 Jul;69(7):886. López, Luis [corrected to López, Luis C]]. Arch Neurol. 2012;69(8):978-983.
61. Koga Y, Akita Y, Nishioka J, et al. L-arginine improves the symptoms of strokelike episodes in MELAS. Neurology. 2005;64(4):710-712.
62. Garone C, Tadesse S, Hirano M. Clinical and genetic spectrum of mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy. Brain. 2011;134(Pt 11):3326-3332.
63. Sicurelli F, Carluccio MA, Toraldo F, et al. Clinical and biochemical improvement following HSCT in a patient with MNGIE: 1-year follow-up. J Neurol. 2012;259(9):1985-1987.
64. Ya dak R, Sillevs Smitt P, van Gisbergen MW, et al. Mitochondrial Neurogastrointestinal Encephalomyopathy Caused by Thymidine Phosphorylase Enzyme Deficiency: From Pathogenesis to Emerging Therapeutic Options. Front Cell Neurosci. 2017;11:31.
65. Torres-Torronteras J, Cabrera-Pérez R, Vila-Julà F, et al. Long-Term Sustained Effect of Liver-Targeted Adeno-Associated Virus Gene Therapy for Mitochondrial Neurogastrointestinal Encephalomyopathy. Hum Gene Ther. 2018;29(6):708-718.
66. Zhang Y, Tian Z, Yuan J, et al. The Progress of Gene Therapy for Leber's Optic Hereditary Neuropathy. Curr Gene Ther. 2017;17(4):320-326.

# BÖLÜM 80

## YAĞ ASİDİ OKSİDASYON VE KARNİTİN METABOLİZMA BOZUKLUKLARI

Banu KADIOĞLU YILMAZ<sup>1</sup>  
Fatih KARDAŞ<sup>2</sup>

### GİRİŞ

Mitokondriyal yağ asit β-oksidasyonu açlıkta, ateşli hastalıklar sırasında ve artmış kas aktivitesi sırasında dokuların enerji yokluğuna karşı geliştirdiği fizyolojik bir yanıttır.<sup>1</sup> Yağ asit oksidasyonu kalp için %80'e kadar enerji sağlarken, karaciğer fonksiyonlarının da devam etmesini sağlar.<sup>2</sup> Karaciğerde yağ asit oksidasyonu sonucunda keton cisimleri, 3-hidroksibütirat ve asetoasetat üretilir.<sup>1</sup> Bunlar da özellikle beyin gibi ekstrahepatik organlarda alternatif enerji kaynağı olarak kullanılır.<sup>1</sup>

Mitokondriyal yağ asit oksidasyonu üç basamakta meydana gelir.<sup>3</sup> Birinci basamakta uzun zincirli yağ asitleri mitokondriye girerler.<sup>3</sup> Yağ asitleri sitoplazmada koenzim A esterlerine aktive olur ancak iç mitokondriyal membrana taşınabilmek için karnitinlere ihtiyaç duyarlar.<sup>3</sup> Daha sonra mitokondri içinde tekrar koenzim A'ya transfer edilirler.<sup>3</sup> Karnitin palmitoil transferaz I, sitoplazmik malonil ko-A tarafından sitoplazmada yağ asitlerinin oksidasyonunda önemli rol oynar.<sup>3</sup> Orta ve kısa zincirli yağ asitleri ise mitokondriye karnitine ihtiyaç duymaksızın girerler ve mitokondriyal matrikste ko-A esterlerine aktive

olurlar.<sup>3</sup> İkinci basamakta spiral yolak üzerinden β-oksidasyon gerçekleşmektedir.<sup>3</sup> Bu spiral yolaklarda dehidrojenasyon reaksiyonları flavin adenin dinükleotid (FAD) ve nikotinamid adenin dinükleotid (NAD) bağımlıdır.<sup>3</sup> Farklı uzunluklardaki yağ asitleri farklı enzimlerle katalizlenir.<sup>3</sup> Uzun zincirli yağ asitlerini katalizleyen enzimler membrana bağlı enzim ve mitokondrideki mitokondriyal trifonksiyonel protein tarafından gerçekleştirilir.<sup>3</sup> Orta ve kısa zincirli yağ asitlerini katalizleyen enzimler ise matrikste bulunur.<sup>3</sup> Riboflavin (B2 vitamini) flavin mononükleotid ve flavin adenin dinükleotidin prekürsörü olup bazı yağ asit oksidasyon defektlerinin tedavisinde kullanılmaktadır.<sup>3,4</sup> Yağ asit oksidasyonunda üçüncü basamak ise elektron transferidir.<sup>3</sup>

Elektronlar respiratuvar zincirden direkt veya taşıyıcı proteinler ile geçerler.<sup>3</sup> Mitokondriyal yağ asit oksidasyonundaki basamaklar şekil 1'de özetlenmiştir.<sup>1,3</sup>

Yağ asit oksidasyon bozuklukları enerji eksikliğine neden olarak erişkinlerde hafif hipotoni kliniğinden infantil dönemde ani bebek ölümüne kadar değişken yelpazede klinik bulgulara neden olur.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Konya Şehir Hastanesi, Çocuk Metabolizma Hastalıkları Kliniği, banukadioglu@yahoo.com.tr

<sup>2</sup> Prof. Dr., Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Beslenme ve Metabolizma BD., fkardas@erciyes.edu.tr

rocker-bottom ayaklar, hipospadias, serebral kortikal displazi, gliozis) görülebilir. Dismorfik özellikler olarak makrosefali, geniş ön fontanel, telekantus, kulaklarda malformasyonlar, geniş alın, düzleşmiş nazal köprü gibi bulgular görülür.<sup>70</sup> Erken başlangıçlı hipertrofik kardiyomyopati ve ani ölüm gelişebilir.<sup>70</sup> Daha geç başlangıçlı glutarik asidüri tip 2'lerde dismorfik özellikler ve konjenital malformasyonlar görülmezken daha hafif seyirli bir klinik ve riboflavin yanıtılığı dikkat çeker.<sup>70</sup> Hastalarda ataklar halinde kusma, dehidratasyon, hipoketotik hipoglisemi, asidoz, hepatomegali ve miyopati görülebilir.<sup>70</sup>

Anyon açığı artmış laktik asidoz, ılımlı hiperamonyemi, izovalerik aside bağlı "terli ayak" kokusu fark edilebilir.<sup>70</sup> Plazma açılıkarnitin profilinde C4-C18 arası yaygın açılıkarnitin yükseklikleri, idrar organik asit incelmesinde etilmalonik asit, glutarik asit, 3-hidroksiizovalerik asit, laktik asit, orta ve uzun zincirli dikarboksilik asitlerizovalerilglisin, izobütirilglisin artışı görülür.<sup>70</sup> Renal tübüler disfonksiyona bağlı jeneralize aminoasidüri diğer görülebilecek bir bulgudur.<sup>70</sup> Tedavide destek tedavisi ve riboflavin yanıtılı olgular için B2 vitamini verilmesi önerilir.<sup>70</sup>

## KAYNAKLAR

1. Rinaldo P, Matern D, Bennett MJ. Fatty acid oxidation disorders. *Annu Rev Physiol*. 2002; 64:477-502.
2. Eaton S, Bartlett K, Pourfarzam M. Mammalian mitochondrial beta-oxidation. *Biochem J*. 1996;320 (Pt 2):345-357.
3. Morris AAM, Spiekerkoetter U. Disorders of Mitochondrial Fatty Acid Oxidation and Riboflavin Metabolism. Saudubray JM, Matthias RB, Walter J. (Eds). *Inborn Metabolic Diseases Diagnosis and Treatment*. 6th ed. Heidelberg: Springer; 2016. p.201-213.
4. Gregersen N, Rhead W, Christensen E. Riboflavin responsive glutaric aciduria type II. *Prog Clin Biol Res*. 1990; 321:477-494.
5. American College of Medical Genetics Newborn Screening Expert Group. Newborn screening: toward a uniform screening panel and system--executive summary. *Pediatrics*. 2006;117(5 Pt 2): S296-S307.
6. El-Gharbawy A, Vockley J. Inborn Errors of Metabolism with Myopathy: Defects of Fatty Acid Oxidation and the Carnitine Shuttle System. *Pediatr Clin North Am*. 2018;65(2):317-335.
7. Roe CR, Ding J. Mitochondrial fatty acid oxidation disorders. In: *Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, Scriver CR, Sly WS, Childs B, et al (Eds), McGraw-Hill, New York 2001. p.2297.
8. Bonnet D, Martin D, Pascale De Lonlay, et al. Arrhythmias and conduction defects as presenting symptoms of fatty acid oxidation disorders in children. *Circulation* 1999; 100:2248-2253.
9. Ibdah JA, Bennett MJ, Rinaldo P, et al. A fetal fatty-acid oxidation disorder as a cause of liver disease in pregnant women. *N Engl J Med* 1999; 340:1723-1731.
10. Merritt JW II, Chang JJ. Medium-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al, *GeneReviews* [Internet], University of Washington, Seattle, 2000 (updated 2019).
11. Linder M, Hoffmann GF, Matern D. Newborn screening for disorders of fatty-acid oxidation: Experience and recommendations from an expert meeting. *J Inherit Metab Dis* 2010; 33:521-526.
12. Sun A, Merritt JW II. Orphan drugs in development for long-chain fatty acid oxidation disorders: Challenges and progress. *Orph Drug Res Rev* 2015; 5:33-41.
13. Sharma S, Black SM. Carnitine homeostasis, mitochondrial function, and cardiovascular disease. *Drug Discov Today Dis Mech* 2009;6:1-4.
14. Jeukendrup AE, Saris WH, Wagenmakers AJ. Fat metabolism during exercise: a review—part II: regulation of metabolism and the effects of training. *Int J Sports Med* 1998;19:293-302.
15. Byers SL, Ficicioglu C. The infant with cardiomyopathy: when to suspect inborn errors of metabolism? *World J Cardiol* 2014;26:1149-55.
16. Tang NLS, Ganapathy V, Wu X, et al. Mutations of OCTN2, an organic cation/carnitine transporter, lead to a deficient cellular carnitine uptake in primary carnitine deficiency. *Hum Mol Genet* 1999;8:655-660.
17. Tein I. Carnitine transport: pathophysiology and metabolism of known molecular defects. *J Inherit Metab Dis*. 2003;26(2-3):147-169.
18. Rinaldo P, Stanley CA, Hsu BYL, et al. Sudden neonatal death in carnitine transporter deficiency. *J Pediatr* 1997;131:304-5.
19. Stanley CA, DeLeeuw S, Coates PM, et al. Chronic cardiomyopathy and weakness or acute coma in children with a defect in carnitine uptake. *Ann Neurol* 1991;30:709-16.
20. Lamhonwah AM, Olpin SE, Pollitt RJ, et al. Novel OCTN2 mutations: no genotype-phenotype correlations: early carnitine therapy prevents cardiomyopathy. *Am J Med Genet* 2002;111:271-284.
21. Rijlaarsdam RS, van Spronsen FJ, Bink-Boelkens MTHE, et al. Ventricular fibrillation without overt

- cardiomyopathy as first presentation of organic cation transporter 2 deficiency in adolescence. *Pacing Clin Electrophysiol* 2004;27:675-676.
22. Longo N, di San Filippo CA, Pasquali M. Disorders of carnitine transport and the carnitine cycle. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2006;142C:77-85.
  23. Bremer J, Buist NRM. Carnitine-metabolism and functions. *Physiol Rev* 1983;63: 1420-80.
  24. Silva MFB, Aires CCP, Luis PBM, et al. Valproic acid metabolism and its effect on mitochondrial fatty acid oxidation: a review. *J Inherit Metab Dis* 2008;31:205-16.
  25. Baruteau J, Sachs P, Broué P, et al. Clinical and biological features at diagnosis in mitochondrial fatty acid beta-oxidation defects: a French pediatric study of 187 patients. *J Inherit Metab Dis*. 2013;36(5):795-803.
  26. Vitoria I, Martín-Hernández E, Peña-Quintana L, et al. Carnitine-acylcarnitine translocase deficiency: experience with four cases in Spain and review of the literature. *JIMD Rep*. 2015;20:11-20.
  27. Rubio-Gozalbo ME, Vos P, Forget PP, et al. Carnitine-acylcarnitine translocase deficiency: case report and review of the literature. *Acta Paediatr*. 2003;92(4):501-504.
  28. Ventura FV, Costa CG, Struys EA, et al. Quantitative acylcarnitine profiling in fibroblasts using [U-13C] palmitic acid: an improved tool for the diagnosis of fatty acid oxidation defects. *Clin Chim Acta*. 1999;281(1-2):1-17.
  29. Knottnerus SJG, Bleeker JC, Wüst RCI, et al. Disorders of mitochondrial long-chain fatty acid oxidation and the carnitine shuttle. *Rev Endocr Metab Disord*. 2018;19(1):93-106.
  30. Vockley J, Charrow J, Ganesh J, et al. Triheptanoin treatment in patients with pediatric cardiomyopathy associated with long chain-fatty acid oxidation disorders. *Mol Genet Metab* 2016;119:223-31.
  31. Al Aqeel AI, Rashed MS, Wanders RJA. Carnitine-acylcarnitine translocase deficiency is a treatable disease. *J Inherit Metab Dis* 1999;22:271-5.
  32. Bougnères PF, Saudubray JM, Marsac C, et al. Fasting hypoglycemia resulting from hepatic carnitine palmitoyl transferase deficiency. *J Pediatr*. 1981;98(5):742-746.
  33. Demaugre F, Bonnefont JP, Mitchell G, et al. Hepatic and muscular presentations of carnitine palmitoyl transferase deficiency: two distinct entities. *Pediatr Res*. 1988;24(3):308-11.
  34. Vianey-Saban C, Mousson B, Bertrand C, et al. Carnitine palmitoyl transferase I deficiency presenting as a Reye-like syndrome without hypoglycaemia. *Eur J Pediatr*. 1993;152(4):334-338.
  35. Bergman AJ, Donckerwolcke RA, Duran M, et al. Rate-dependent distal renal tubular acidosis and carnitine palmitoyltransferase I deficiency. *Pediatr Res*. 1994;36(5):582-588.
  36. Korman SH, Waterham HR, Gutman A, et al. Novel metabolic and molecular findings in hepatic carnitine palmitoyltransferase I deficiency. *Mol Genet Metab*. 2005;86(3):337-343.
  37. Innes AM, Seargeant LE, Balachandra K, et al. Hepatic carnitine palmitoyltransferase I deficiency presenting as maternal illness in pregnancy. *Pediatr Res*. 2000;47(1):43-45.
  38. Borch L, Lund AM, Wibrand F, et al. Normal Levels of Plasma Free Carnitine and Acylcarnitines in Follow-Up Samples from a Presymptomatic Case of Carnitine Palmitoyl Transferase 1 (CPT1) Deficiency Detected Through Newborn Screening in Denmark. *JIMD Rep*. 2012;3:11-15.
  39. Stanley CA, Sunaryo F, Hale DE, et al. Elevated plasma carnitine in the hepatic form of carnitine palmitoyltransferase-I deficiency. *J Inherit Metab Dis*. 1992;15(5):785-789.
  40. Sinclair GB, Collins S, Popescu O, et al. Carnitine palmitoyltransferase I and sudden unexpected infant death in British Columbia First Nations. *Pediatrics*. 2012;130(5):e1162-e1169.
  41. Thuillier L, Rostane H, Droin V, et al. Correlation between genotype, metabolic data and clinical presentation in carnitine palmitoyl transferase 2 (CPT2) deficiency. *Hum Mutat* 2003;21:493-501.
  42. Deschauer M, Wieser T, Zierz S. Muscle carnitine palmitoyltransferase II deficiency: clinical and molecular genetic features and diagnostic aspects. *Arch Neurol* 2005;62:37-41.
  43. Isackson PJ, Bennett MJ, Lichter-Konecki U, et al. CPT2 gene mutations resulting in lethal neonatal or severe infantile carnitine palmitoyl transferase II deficiency. *Mol Genet Metab* 2008;94:422-7.
  44. Vladutiu GD. The molecular diagnosis of metabolic myopathies. *Neurol Clin* 2000; 18:53-104.
  45. Wieser T, Deschauer M, Olek K, et al. Carnitine palmitoyltransferase II deficiency: molecular and biochemical analysis of 32 patients. *Neurology* 2003;60:1351-3.
  46. Smith EC, El-Gharbawy A, Koeberl DD. Metabolic myopathies: clinical features and diagnostic approach. *Rheum Dis Clin North Am* 2011;37:2201-17.
  47. Gillingham MB, Scott B, Elliott D, et al. Metabolic control during exercise with and without medium-chain triglycerides (MCT) in children with long-chain 3 hydroxyl acyl-CoA dehydrogenase (LCHAD) or trifunctional protein (TFP) deficiency. *Mol Genet Metab* 2006;89:58-63.
  48. Huerta-Alardín AL, Varon J, Marik PE. Bench-to-bedside review: rhabdomyolysis – an overview for clinicians. *Crit Care* 2005;9:158-69.
  49. Vianey-Saban C, Divry P, Brivet M, et al. Mitochondrial very-long-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency: clinical characteristics and diagnostic considerations in 30 patients. *Clin Chim Acta* 1998;269:43-62.
  50. Boneh A, Andresen BS, Gregersen N, et al. VLCAD deficiency: pitfalls in newborn screening and confirmation of diagnosis by mutation analysis. *Mol Genet Metab* 2006;88:166-70.

51. McHugh DM, Cameron CA, Abdenur JE, et al. Clinical validation of cutoff target ranges in newborn screening of metabolic disorders by tandem mass spectrometry: a worldwide collaborative project. *Genet Med* 2011;13:230-54.
52. Solis JO, Singh RH. Management of fatty acid oxidation disorders: a survey of current treatment strategies. *J Am Diet Assoc* 2002;102:1800-3.
53. Spiekerkoetter U, Lindner M, Santer M, et al. Treatment recommendations in longchain fatty acid oxidation defects: consensus from a workshop. *J Inherit Metab Dis* 2009;32:498-505.
54. Das AM, Illsinger S, Lücke T, et al. Isolated mitochondrial long-chain ketoacyl-CoA thiolase deficiency resulting from mutations in the HADHB gene. *Clin Chem*. 2006;52(3):530-534.
55. Saudubray JM, Martin D, de Lonlay P, et al. Recognition and management of fatty acid oxidation defects: a series of 107 patients. *J Inherit Metab Dis*. 1999;22(4):488-502.
56. den Boer ME, Dionisi-Vici C, Chakrapani A, et al. Mitochondrial trifunctional protein deficiency: a severe fatty acid oxidation disorder with cardiac and neurologic involvement. *J Pediatr*. 2003;142(6):684-689.
57. den Boer ME, Wanders RJ, Morris AA, et al. Long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency: clinical presentation and follow-up of 50 patients. *Pediatrics*. 2002;109(1):99-104.
58. Tyni T, Pihko H, Kivelä T. Ophthalmic pathology in long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency caused by the G1528C mutation. *Curr Eye Res*. 1998;17(6):551-559.
59. Boese EA, Jain N, Jia Y, et al. Characterization of Chorioretinopathy Associated with Mitochondrial Trifunctional Protein Disorders: Long-Term Follow-up of 21 Cases. *Ophthalmology*. 2016;123(10):2183-2195.
60. Dionisi-Vici C, Garavaglia B, Burlina AB, et al. Hypoparathyroidism in mitochondrial trifunctional protein deficiency. *J Pediatr*. 1996;129(1):159-162.
61. Tyni T, Rapola J, Palotie A, et al. Hypoparathyroidism in a patient with long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency caused by the G1528C mutation. *J Pediatr*. 1997;131(5):766-768.
62. Wilcken B, Leung KC, Hammond J, et al. Pregnancy and fetal long-chain 3-hydroxyacyl coenzyme A dehydrogenase deficiency. *Lancet*. 1993;341(8842):407-408.
63. Tyni T, Ekholm E, Pihko H. Pregnancy complications are frequent in long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency. *Am J Obstet Gynecol*. 1998;178(3):603-608.
64. Sperk A, Mueller M, Spiekerkoetter U. Outcome in six patients with mitochondrial trifunctional protein disorders identified by newborn screening. *Mol Genet Metab*. 2010;101(2-3):205-207.
65. Wilcken B. Fatty acid oxidation disorders: outcome and long-term prognosis. *J Inherit Metab Dis*. 2010;33(5):501-506.
66. DaTorre SD, Creer MH, Pogwizd SM, et al. Amphipathic lipid metabolites and their relation to arrhythmogenesis in the ischemic heart. *J Mol Cell Cardiol*. 1991;23 Suppl 1:11-22.
67. Primassin, S., Ter Veld, F., Mayatepek, E. et al. Carnitine Supplementation Induces Acylcarnitine Production in Tissues of Very Long-Chain Acyl-CoA Dehydrogenase-Deficient Mice, Without Replenishing Low Free Carnitine. *Pediatr Res*. 2008;63, 632-637.
68. Derks TG, Reijngoud DJ, Waterham HR, et al. The natural history of mediumchain acyl CoA dehydrogenase deficiency in the Netherlands: clinical presentation and outcome. *J Pediatr* 2006;148:665-70.
69. Vishwanath VA. Fatty Acid Beta-Oxidation Disorders: A Brief Review. *Ann Neurosci*. 2016;23(1):51-55.
70. Merritt JL 2nd, Norris M, Kanungo S. Fatty acid oxidation disorders. *Ann Transl Med*. 2018;6(24):473.
71. Gallant NM, Leydiker K, Tang H, et al. Biochemical, molecular, and clinical characteristics of children with short chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency detected by newborn screening in California. *Mol Genet Metab* 2012;106:55-61.
72. Olsen RK, Olpin SE, Andresen BS, et al. ETFDH mutations as a major cause of riboflavin-responsive multiple acyl-CoA dehydrogenation deficiency. *Brain* 2007;130:2045-54.

# BÖLÜM 81

## KOLESTEROL METABOLİZMASI BOZUKLUKLARI

Ümmü ALAKUŞ SARI<sup>1</sup>  
Fatih KARDAŞ<sup>2</sup>

### GİRİŞ

Myelin ve hücre zarının önemli yapısal bileşeni olan kolesterolün vücutta çok sayıda biyolojik fonksiyonu mevcuttur. Steroid hormon ve safra asitlerinin öncül maddesidir. Hücre büyümesi ve farklılaşmasında, protein glikozilasyonunda, mitokondriyal elektron taşınmasında ve sinyal iletim yollarında (özellikle hedgehog pathway) işlev görür. Embriyonik gelişim için kritik öneme sahiptir. Doğumdan sonra çoğu doku kolesterolü ya endojen sentez ya da ekzojen diyet kaynaklarından temin edebilirken doğumdan önce fetal dokular endojen senteze bağımlıdır. Kan-beyin bariyeri nedeniyle beyin dokusu diyetle alınan veya periferik olarak üretilen kolesterolü kullanamaz. Ökaryotik tüm hücrelerde endoplazmik retikulumda lokalize enzimatik reaksiyonlarla asetil koenzim A'dan sentezlenir (Şekil 1).<sup>1-3</sup>

Kolesterol/izoprenoid biyosentezinde rol alan 10 farklı enzim defektine bağlı 13 farklı klinik antite tanımlanmıştır. Patogenezin multifaktöriyel olduğu düşünülmeyle birlikte belirsizdir. İlgili enzimleri kodlayan genlerdeki hastalık yapıcı değişimler sonucunda son ürün olan kolesterolün sentezlenememesi ve/veya

anormal derecede artmış sterol öncüsü ara metabolitlerin toksisitesi sorumlu tutulmaktadır. Fenotipik yelpaze geniş olup iç organ, iskelet ve/veya cilt tutulumlarını içeren multiple konjenital anormallikler ve psikomotor gerilik ile prezente olurlar.<sup>4,5</sup>

### MEVALONAT KİNAZ EKSİKLİĞİ

Kolesterol sentezinin öncülü mevalonatı mevalonat-fosfata dönüştüren mevalonat kinaz aktivitesi, kromozom 12q24.11 bölgesinde lokalize MVK genindeki patojenik mutasyonlar nedeniyle eksiktir. Hastalık otozomal resesif kalıttır. Vücutta mevalonik asit birikir ve izoprenoid son ürünleri yetersizdir. Protein izoprenilasyonu bozular. C-reaktif protein, tümör nekroz faktör- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interlökin (IL-6), interlökin 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) ve interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) gibi sitokinlerin artışı sonucu hiperinflamasyon tablosu gelişir. Tipik olarak ateş, karın ağrısı, kusma ve ishal, lenfadenopati (servikal), oral ülser, döküntü (morbilliform ürtiker, nonspesifik ekzantem) ve artralji ile karakterizedir. Kendi kendini sınırlayan multisistemik inflamatuvar epizotlar görülür. Ataklar her 4-6 haftada bir tekrarlar. Hastalık, travma veya aşlar gibi fizyolojik stresörler tarafından

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Beslenme ve Metabolizma BD., alakusumu@gmail.com

<sup>2</sup> Prof. Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Beslenme ve Metabolizma BD. fkardas@erciyes.edu.tr

güvenliğini ve terapötik faydalarını değerlendiren bir çalışma Colorado'da devam etmektedir (NCT01773278). Akut şiddetli hastalık veya major cerrahi işlem geçirildiğinde, LDL gibi kolesterol açısından zengin lipoproteinler içeren taze donmuş plazma (TDP) kullanımı düşünülebilir. Multidisipliner olarak etkilenmiş organ ve sistem belirtilerinin destekleyici tedavisi yapılır. Psikiyatrik bozuklukların ve davranış sorunlarının tedavisinde zaten anormal sterol profilini olumsuz etkilediğinden haloperidol, trazodon ve aripiprazolden kaçınılmalıdır.<sup>4,5,24,26,31</sup> Kolesterol biyosentez defektlerinin klinik özellikleri ve tedavi yaklaşımları tablo 1'de özet olarak sunulmuştur.

## KAYNAKLAR

1. Waterham HR. Defects of cholesterol biosynthesis. *FEBS Letters*. 2006 Oct 9;580:5442–9.
2. Cooper MK, Wassif CA, Krakowiak PA, et al. A defective response to Hedgehog signaling in disorders of cholesterol biosynthesis. *Nat Genet*. 2003 Apr;33(4):508–13.
3. Porter FD, Herman GE. Malformation syndromes caused by disorders of cholesterol synthesis. *J Lipid Res*. 2011 Jan;52(1):6–34.
4. Waterham HR, Clayton PT. *Inborn Metabolic Diseases*. Saudubray J-M, Baumgartner MR, Walter J, editors. 6th ed. Berlin, Heidelberg: Springer; 2016;455–63.
5. Anderson E, Coman D. Human Cholesterol Biosynthesis Defects. In: Waisundara, VY, Jovandaric MZ, editors. *Apolipoproteins, Triglycerides and Cholesterol*. London: IntechOpen; 2019 Jun.
6. Favier LA, Schulert GS. Mevalonate kinase deficiency: Current perspectives. *Appl Clin Genet*. 2016 Jul 20;9:101–10.
7. Jeyaratnam J, Frenkel J. Management of Mevalonate Kinase Deficiency: A Pediatric Perspective. *Front Immunol*. 2020 Jun 5;11:1150.
8. Haas D, Hoffmann GF. Mevalonate kinase deficiencies: From mevalonic aciduria to hyperimmunoglobulinemia D syndrome. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2006 Feb;1:1–5.
9. Coman D, Vissers L, Waterham H, et al. Squalene Synthase Deficiency: Clinical, Biochemical, and Molecular Characterization of a Defect in Cholesterol Biosynthesis. *Am J Hum Genet*. 2018 Jul 5;103(1):125–30.
10. Coman D, Vissers L, Waterham H, et al. Squalene Synthase Deficiency. In: *GeneReviews*. University of Washington, Seattle, Seattle (WA);1993. [Updated 2020 Feb 7].
11. OMIM Clinical Synopsis Table - #618840, #616509, #618275 Available from: <https://www.omim.org/clinicalSynopsis/tableomimNumber=618840,616509,618275>.
12. Thompson E, Abdalla E, Superti-Furga A, et al. Lamin B receptor-related disorder is associated with a spectrum of skeletal dysplasia phenotypes. *Bone*. 2019 Mar;120:354–63.
13. Gregersen PA, McKay V, Walsh M, Brown E, McGillivray G, Savarirayan R. A new case of Greenberg dysplasia and literature review suggest that Greenberg dysplasia, dappled diaphyseal dysplasia, and Astley-Kendall dysplasia are allelic disorders. *Mol Genet Genomic Med*. 2020 Jun;8(6):e1173.
14. Kalay Yildizhan I, Gökplnar İli E, Onoufriadis A, et al. New Homozygous Missense MSMO1 Mutation in Two Siblings with SC4MOL Deficiency Presenting with Psoriasiform Dermatitis. *Cytogenet Genome Res*. 2020 Nov;160:523–30.
15. Ramphul K, Kota V, Mejias SG. Child Syndrome. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL), StatPearls Publishing; 2021 Jan.
16. du Souich C, Raymond FL, Grzeschik KH, Boerkoel CF. NSDHL-Related Disorders. In: *GeneReviews*. University of Washington, Seattle, Seattle (WA);1993. [Updated 2018 Oct 25].
17. Herman GE, Kratz L. Disorders of sterol synthesis: Beyond Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet*. 2012 Nov 15;160 C(4):301–21.
18. Kumble S, Savarirayan R. Chondrodysplasia Punctata 2, X-Linked. In: *GeneReviews*. University of Washington, Seattle, Seattle (WA);1993–2021 [Updated 2020 Jan 9].
19. Yaplıto-Lee J, Pai G, Hardikar W, et al. Successful treatment of lathosterolosis: A rare defect in cholesterol biosynthesis—A case report and review of literature. *JIMD Rep*. 2020 Nov;56(1):14–9.
20. Calvo PL, Brunati A, Spada M, et al. Liver transplantation in defects of cholesterol biosynthesis: the case of lathosterolosis. *Am J Transplant*. 2014 Apr;14(4):960–5.
21. Dias C, Rupps R, Millar B, et al. Desmosterolosis: an illustration of diagnostic ambiguity of cholesterol synthesis disorders. *Orphanet J Rare Dis*. 2014 Jun;9(1):1–6.
22. Rohanizadegan M, Sacharow S. Desmosterolosis presenting with multiple congenital anomalies. *Eur J Med Genet*. 2018 Mar;61(3):152–6.
23. Smith DW, Lemli L, Opitz JM. A newly recognized syndrome of multiple congenital anomalies. *J Pediatr*. 1964 Feb;64(2):210–7.
24. Nowaczyk MJM, Wassif CA. Smith-Lemli-Opitz Syndrome. In: *GeneReviews*. University of Washington, Seattle, Seattle (WA);1993. [Updated 2020 Jan 30].
25. Eroglu Y, Nguyen-Driver M, Steiner RD, et al. Normal IQ is possible in Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Am J Med Genet Part A*. 2017 Aug;173(8):2097–100.

26. Bianconi SE, Cross JL, Wassif CA, Porter FD. Pathogenesis, Epidemiology, Diagnosis and Clinical Aspects of Smith-Lemli-Opitz Syndrome. *Expert Opin orphan drugs*. 2015 Mar;3(3):267-80.
27. Lee RW, Conley SK, Gropman A, Porter FD, Baker EH. Brain magnetic resonance imaging findings in Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Am J Med Genet A*. 2013 Oct;161A(10):2407-19.
28. Rojare C, Opdenakker Y, Laborde A, Nicot R, Mention K, Ferri J. The Smith-Lemli-Opitz syndrome and dentofacial anomalies diagnostic: Case reports and literature review. *Int Orthod*. 2019 Jun;17(2):375-83.
29. Lee RW, McGready J, Conley SK, Yanjanin NM, Nowaczyk MJ, Porter FD. Growth charts for individuals with Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Am J Med Genet A*. 2012 Nov;158A(11):2707-13.
30. Prosnitz AR, Leopold J, Irons M, Jenkins K, Roberts AE. Pulmonary vein stenosis in patients with Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Congenit Heart Dis*. 2017 Jul;12(4):475-83.
31. Wassif CA, Kratz L, Sparks SE, et al. A Placebo-Controlled Trial of Simvastatin Therapy in Smith-Lemli-Opitz Syndrome. *Genet Med*. 2017 Mar;19(3):297-305.

# BÖLÜM 82

## SEREBROTENDİNÖZ KSANTOMATOZİS

Pembe SOYLU ÜSTKOYUNCU <sup>1</sup>

### GİRİŞ

Serebrotendinöz ksantomatozis (CTX); otozomal resesif geçişli, safra asit sentezi metabolizması bozukluğu olup, kanda kolestanol, dokularda özellikle santral sinir sistemi, tendonlar, akciğer, kemik, cilt ve gözde kolesterol ve kolestanolunun birikimi ile karakterize, lipid depo hastalığıdır. <sup>1-4</sup>

İlk kez 1937 yılında tanımlanmıştır.<sup>5</sup> Ortalama tanı yaşı 35 yaş olup genellikle erişkin dönemde tanı konulan, pediatrik hastalık olarak tanımlanmıştır.<sup>1</sup>

CYP27A1 genindeki homozigot veya compound heterozigot mutasyonlar sonucunda ortaya çıkar. Sterol 27-hidroksilaz enzimini kodlayan gen, 2q33'te yerleşmiştir.<sup>6</sup> Günümüzde çok sayıda mutasyon tanımlanmıştır. <sup>2,7</sup> Genotip fenotip ilişkisi yoktur. Aynı mutasyona sahip aile bireyleri arasında bile farklı fenotipik varyasyonlar bildirilmiştir. Özellikle santral sinir sistemi beyaz cevherini tuttuğu için nörolojik bozukluklar arasında lökodistrofiler başlığı altında yer almaktadır.<sup>1-4</sup>

Kesin olarak bilinmemekle birlikte dünya genelinde prevalansının 5/100000'den az olduğu tahmin edilmektedir. <sup>2,7,8,9</sup> Kızlarda erkeklere

göre daha sık görülür. İnsidansının Amerika'da 1:72000-1:150000 olduğu şeklinde yayınlardır.<sup>10,11</sup> mevcuttur. En yüksek insidans yaklaşık olarak 1/108'dir. <sup>12-14</sup> ve Fas kökenli Yahudilerde, aktif genetik tarama programlarının bulunduğu İsrail'de bildirilmiştir.

### Etiyoloji ve Patogenez

CTX sterol 27-hidroksilaz genindeki anormallikten kaynaklanır. <sup>15</sup> Enzim defekti sonucunda kolik asit ve kenodeoksikolik asit sentezlenemez. 5 $\beta$ -kolestan-3 $\alpha$ , 7 $\alpha$ , 12 $\alpha$ -triol, C27 konumunda hidroksile edilemez ve karaciğerde birikir. Bu metabolit C25 pozisyonunda endoplazmik retikulumda alternatif bir yolla metabolize edilir. İleri hidroksilasyonlar, C22 veya C23 pozisyonunda, idrarda glukuronidler olarak bulunan karakteristik safra alkollerinin senteziyle sonuçlanır. 5 $\beta$ -kolestan-3 $\alpha$ , 7 $\alpha$ , 12 $\alpha$ -triol dışındaki safra asidi öncülleri birikir. Safra asit öncülü olan 7 $\alpha$  - hidroksi - kolest - 4 - en - 3 - one muhtemelen 7- $\alpha$ -dehidroksilasyon içeren bir yolla kolestanole dönüştürülür. CTX'li hastaların safra asidi sentezi hızının azalması nedeniyle, safra asitleri ile kolesterol 7 $\alpha$ -hidroksilazın normal geri besleme inhibisyonu bozulur. Bu, safra asidi prekürsörlerin-

<sup>1</sup> Uzm. Dr., SBÜ, Kayseri Şehir Hastanesi, Çocuk Beslenme ve Metabolizma BD., drpembeustkoyuncu@gmail.com

preimplantasyon genetik tanı mümkündür.<sup>19</sup> Etkilenen bireyler ve ailelerine genetik danışmanlık verilmelidir.

## KAYNAKLAR

1. Clayton PT. Disorders of Bile Acid Synthesis. In: Saudubray JM, Baumgartner MR, Walter J, eds. Inborn Metabolic Diseases. Diagnosis and Treatment, 6th ed. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2016: 469–71.
2. Salen G, Steiner RD. Epidemiology, diagnosis, and treatment of cerebrotendinous xanthomatosis (CTX). *J Inher Metab Dis*. 2017;40(6):771-81.
3. Patni N, Wilson DP, Feingold KR et al. Cerebrotendinous Xanthomatosis. In: Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-2020.PMID:27809439.
4. Waldman AT. Cerebrotendinous xanthomatosis. In: Gonzales-Scarano F, Patterson MC eds. Up to date. Literature review current through: Feb 2021. www.uptodate.com. 2021
5. Van Bogaert L, Scherer H, Epstein E. Une Forme Cerebrale de la Cholesterinose Generalisee. Paris: Masson et Cie;1937
6. Cali JJ, Hsieh C-L, Francke U, Russell DW. Mutations in the bile acid biosynthetic enzyme sterol 27-hydroxylase underlie cerebrotendinous xanthomatosis. *J Biol Chem*. 1991; 266(12):7779-83
7. Lipiński P, Klauedel-Dreszler M, Ciara E et al. Sterol 27-Hydroxylase Deficiency as a Cause of Neonatal Cholestasis: Report of 2 Cases and Review of the Literature. *Front Pediatr*. 2021;13;8:616582.
8. Nie S, Chen G, Xubeing Cao X, Zhang Y. Cerebrotendinous xanthomatosis: a comprehensive review of pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and management. *Orphanet journal of rare diseases*. 2014; 26;9:179.
9. Lorincz MT, Rainier S, Thomas D, Fink JK. Cerebrotendinous xanthomatosis – Possible higher prevalence than previously recognized. *Arch Neurol*. 2005; 62(9):1459-63.
10. Appadurai V, De Barber A, Chiang PW et al. Apparent underdiagnosis of Cerebrotendinous Xanthomatosis revealed by analysis of ~60,000 human exomes. *Mol Genet Metab*. 2015;116(4):298-304.
11. Pilo-de-la-Fuente B, Jimenez-Escrig A, Lorenzo JR et al. Cerebrotendinous xanthomatosis in Spain: clinical, prognostic, and genetic survey. *European Journal of Neurology* 2011, 18(10):1203-111.
12. Berginer VM and Abeliovich D. Genetics of Cerebrotendinous Xanthomatosis (CTX): An Autosomal Recessive Trait With High Gene Frequency in Sephardim of Moroccan Origin. *American Journal of Medical Genetics*.1981; 10(2):151-7.
13. Falik-Zaccari TC, Kfir N, Frenkel P et al. Population screening in a Druze community: the challenge and the reward. *Genet Med*. 2008;10(12):903-9.
14. Rosner G, Rosner S and Orr-Urtreger A. Genetic Testing in Israel: An Overview. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2009;10:175-92.
15. Cali JJ, Russell DW. Characterisation of human sterol 27-hydroxylase: a mitochondrial cytochrome P-450 that catalyses multiple oxidations in bile acid biosynthesis. *J Biol Chem* 1991; 266(12):7774-8
16. Clayton PT, Casteels M, Mieli-Vergani G, Lawson AM. Familial giant cell hepatitis with low bile acid concentrations and increased urinary excretion of specific bile alcohols: a new inborn error of bile acid synthesis? *Pediatr Res*. 1995;37(4):424
17. Panzenboeck U, Andersson U, Hansson M, Sattler W, Meaney S, Björkhem I. On the mechanism of cerebral accumulation of cholestanol in patients with cerebrotendinous xanthomatosis. *J Lipid. Res* 2007;48(5):1167-74
18. Degrassi I, Amoroso C, Giordano G et al. Case Report: Early Treatment With Chenodeoxycholic Acid in Cerebrotendinous Xanthomatosis Presenting as Neonatal Cholestasis. *Front Pediatr*.2020;16;8:382.
19. Federico A, Dotti MT, Gallus GN. Cerebrotendinous Xanthomatosis. 2003 Jul 16 [Updated 2016 Apr 14]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2021.
20. Federico A, Dotti MT, Loré F, Nuti R. Cerebrotendinous xanthomatosis: pathophysiological study on bone metabolism. *J Neurol Sci* 1993; 115(1):67.
21. Saussy K, Jain N, Murina A. Cerebrotendinous xanthomatosis: A report of 3 cases. *JAAD Case Rep*. 2020;16;6(12):1205-7.
22. Yunisova G, Tufekcioglu Z, Dogu O et al. Patients with Lately Diagnosed Cerebrotendinous Xanthomatosis. *Neurodegener Dis*.2019;19(5-6):218-24.
23. Mukaino A, Tsuda M, Yamashita S, Kosaka T, Wada K, Ando Y. Cerebrotendinous xanthomatosis presenting with extensive cerebral cortex symptoms: A case report. *Clin Neurol Neurosurg*. 2018;174:217-9.
24. Kamaşak T, Demirhan YN, Parılın Küçükalioglu B et al. A Rare Metabolic Disease: Cerebrotendinous Xanthomatosis. *Van Medical journal* 2019; 26(2): 265-7.
25. Zhang S, Li W, Zheng R et al. Cerebrotendinous xanthomatosis with peripheral neuropathy: a clinical and neurophysiological study in Chinese population. *Ann Transl Med*. 2020; 8(21):1372.
26. Chen Chen, Yue Zhang, Hui Wu et al. Clinical and molecular genetic features of cerebrotendinous xanthomatosis patients in Chinese families *Metabolic Brain Disease*. 2017; 32(5):1609-18.
27. Ohno T, Kobayashi S, Hayashi M, Sakurai M, Kanazawa I. Diphenylpyraline-responsive parkinsonism in cerebrotendinous xanthomatosis: long-term follow up of three patients. *J Neurol Sci*. 2001;182(2):95-7.
28. Lagarde J, Roze E, Apartis E et al. Myoclonus and dystonia in cerebrotendinous xanthomatosis. *Mov Disord*. 2012, 27(14):1805 -10.

29. Sedel F, Baumann N, Turpin JC, Lyon-Caen O, Saubray JM, Cohen D: Psychiatric manifestations revealing inborn errors of metabolism in adolescents and adults. *J Inherit Metab Dis.* 2007, 30(5):631-41.
30. Chen Q, Liu W, Jiang B, Yu R, Li X, Li H. Fluoxetine-responsive depression in a Chinese cerebrotendinous xanthomatosis. *Gen Hosp Psychiatry* 2012, 34(578):571-4.
31. Fraidakis MJ. Psychiatric manifestations in cerebrotendinous xanthomatosis. *Transl Psychiatry*.2013; 3(9):e3022
32. Larson A, Weisfeld-Adams JD, Benke TA, Bonnen PE. Cerebrotendinous xanthomatosis presenting with infantile spasms and intellectual disability. *JIMD Rep*.2017; 35:1-5
33. Pedroso JL, Pinto WB, Souza PV et al. Early-onset epilepsy as the main neurological manifestation of cerebrotendinous xanthomatosis. *Epilepsy Behav.* 2012, 24(3):380-1.
34. Brienza M, Fiermonte G, Cambieri C, Mignarri A, Dotti MT, Fiorelli M. Enlarging brain xanthomas in a patient with cerebrotendinous xanthomatosis. *J Inherit Metab Dis.* 2015; 38(5): 981-2.
35. De Stefano N, Dotti MT, Mortilla M, Federico A. Magnetic resonance imaging and spectroscopic changes in brains of patients with cerebrotendinous xanthomatosis. *Brain.* 2001;124(Pt1):121-31.
36. Gelzo M, Di Taranto MD, Bisecco A et al. A case of Cerebrotendinous Xanthomatosis with spinal cord involvement and without tendon xanthomas: identification of a new mutation of the CYP27A1 gene. *Acta Neurol Belg.* 2021;121(2):561-6.
37. Barkhof F, Verrrips A, Wesseling P et al. Cerebrotendinous xanthomatosis: the spectrum of imaging findings and the correlation with neuropathologic findings. *Radiology* 2000; 217(3):869.
38. Duell PB, Salen G, Eichler FS et al. Diagnosis, treatment, and clinical outcomes in 43 cases with cerebrotendinous xanthomatosis. *J Clin Lipidol* 2018; 12(5):11699.
39. Skrede S, Björkhem I, Kvittingen EA et al. Demonstration of 26-hydroxylation of C27-steroids in human skin fibroblasts, and a deficiency of this activity in CTX. *J Clin Invest.* 1986; 78(3):729-35.
40. Mignarri A, Gallus GN, Dotti MT, Federico A. A suspicion index for early diagnosis and treatment of cerebrotendinous xanthomatosis. *J Inherit Metab Dis.*2014;37(3):421-9.
41. Stelten BML, van der Knaap MS, Wevers RA, Verrrips A. Cerebellar Disease Mimicking Cerebrotendinous Xanthomatosis: Langerhans Cell Histiocytosis. *Pediatr Neurol.* 2017; 73:98.
42. Lewis B, Mitchell WD, Marenah CB, Cortese C. Cerebrotendinous xanthomatosis: biochemical response to inhibition of cholesterol synthesis. *Br Med J.*1983; 287(6384):21-2..
43. Mimura Y, Kuriyama M, Tokimura Y et al. Treatment of cerebrotendinous xanthomatosis with low density lipoprotein (LD L)-apheresis. *J Neurol Sci.*1993; 114(2):227-30.
44. Dotti MT, Lütjohann D, von Bergmann K, Federico A. Normalisation of serum cholestanol concentration in a patient with cerebrotendinous xanthomatosis by combined treatment with chenodeoxycholic acid, simvastatin and LDL apheresis. *Neurol Sci.* 2004; 25(4):185.
45. Verrrips A, Dotti MT, Mignarri A, Stelten BML, Verma S, Federico A. The safety and effectiveness of chenodeoxycholic acid treatment in patients with cerebrotendinous xanthomatosis: two retrospective cohort studies. *Neurol Sci.* 2020;41(4):943-9.
46. Martini G, Mignarri A, Ruvio M et al. Long-term bone density evaluation in cerebrotendinous xanthomatosis: evidence of improvement after chenodeoxycholic acid treatment. *Calcif Tissue Int.* 2013, 92(3):282-6.
47. Islam M, Hoggard N, Hadjivassiliou M. Cerebrotendinous Xanthomatosis: diversity of presentation and refining treatment with chenodeoxycholic acid. *Cerebellum Ataxias.* 2021;28(1):5.
48. Clayton PT, Verrrips A, Siermans E et al. Mutations in the sterol 27-hydroxylase gene (CYP27A) cause hepatitis of infancy as well as cerebrotendinous xanthomatosis. *J Inherit Metab Dis.* 2002; 25(6):501-13
49. Brass EP, Stelten BML, Verrrips A. Cerebrotendinous xanthomatosis-associated diarrhea and response to chenodeoxycholic acid treatment. *JIMD Rep.* 2020;30;56(1):105-111.
50. Shen CH, Wang ZX. Liver transplantation due to cerebrotendinous xanthomatosis end-stage liver disease. *World J Pediatr.* 2018;14(4):414-55.
51. Uygunoglu U, Gunduz A, Menku SF et al. Cerebrotendinous xanthomatosis: the effectiveness of high-dose piracetam for the treatment of cerebellar and sensorial ataxia. *Cerebellum* 2014; 13(6):787.
52. DeBarber AE, Luo J, Star-Weinstock M et al. A blood test for cerebrotendinous xanthomatosis with potential for disease detection in newborns. *J Lipid Res* 2014;55 (1):146-54.
53. Hong X, Daiker J, Sadilek M et al. Toward newborn screening of cerebrotendinous xanthomatosis: results of a biomarker research study using 32,000 newborn dried blood spots. *Genet Med.* 2020;22(10):1606-12.
54. Vaz FM, Bootsma AH, Kulik W, Verrrips A et al. A newborn screening method for cerebrotendinous xanthomatosis using bile alcohol glucuronides and metabolite ratios. *Journal of lipid research* 2017; 58 (5):1002-7

# BÖLÜM 83

## BAKIR METABOLİZMASI BOZUKLUKLARI

Adnan AYVAZ<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Bakır insan vücudunda hassas bir homeostatik kontrol gerektiren temel esansiyel bir metaldir. Bu homeostatik kontrol gastrointestinal uptake yönetimi, bakırın gelişen beyine taşınması, hedeflenmiş intraselüler bakır enzimlerine aktarılması ve fazla bakırın biliyer sisteme atılmasını sağlayan mekanizmaları içerir.<sup>1</sup> Bakır solunumuyla kritik olarak ilgili olanlar (sitokrom c oksidaz), nöroendokrin peptidlerin aktivasyonu (peptidil-a-monooksijenaz), pigmentasyon (tirozinaz), katekolamin sentezi ve klirensi (dopamin- $\beta$ -monooksijenaz), serbest radikal savunması (süperoksit dismutaz 1 (SOD1 ve SOD3) gibi birçok hücresel işlemde rol oynayan çeşitli enzimler için bir kofaktör görevi görür.<sup>2</sup>

Diyetle alınıp absorbe edilen bakır albümin tarafından karaciğere taşınır ve burada depo edilir (çoğu metallothionenin-like kuproproteinler olarak). Vücut bakır gereksinimi 1-2 mg/gündür. Alınan fazla bakır hepatobilyer sistem tarafından uzaklaştırılmaktadır. Serbest bakır (Cu) ileri derecede toksik olduğu için, hücre içinde metalotiyoneinlere bağlanarak nontoksik formda tutulmaktadır.<sup>3</sup> Sadece hücre içinde

değil spesifik ve muhtemelen spesifik olmayan proteinlere yüksek afinite ile bağlanması nedeniyle, toksik etkilerden kaçınmak için biyolojik sıvılardaki serbest bakır konsantrasyonları da son derece düşük tutulmalıdır. Bu nedenle bakırın hücre dışı ve hücre içi sıvılar yoluyla taşınma hareketleri çeşitli taşıma proteinlerinin (şaperonlar ve P-tipi ATPazlar) fonksiyonları ile meydana gelir.

Bakır hücreye bakır permeazlar (Ctr 1) tarafından alınır. Şaperonlar sitozolik bakır çok düşük konsantrasyonların altında tutarak, bakırın bağlanmasını ve spesifik olmayan proteinlere zarar vermesini önleyen küçük bakır bağlayıcı proteinlerdir. P-tipi ATPase'ler (ATP7A ve ATP7B) ise aktif taşıma, bakırın elde edilmesi, dağıtılması ve ortadan kaldırılması için gerekli çok önemli moleküllerdir.<sup>4</sup>

ATPase ATP7A ve ATP7B izoformları diyetsel bakırın enterositlerden kana transferinde, bakırın karaciğerden safraya aktarılmasında rol alırlar. Hücre zarları boyunca sitozolden translokasyon yoluyla hücre içi bakırı toksik seviyelerin altında tuttuklarından dolayı hücresel fizyolojide önemli bir fonksiyon üstlenirler. Metal iyonunun bakıra bağımlı enzimlere dahil edildiği salgı yolunun lümenine bakırı

<sup>1</sup> Prof. Dr., Yeni Yüzyıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD., draayvaz@gmail.com

**Klinik bulgular:** MEDNIK sendromu zihinsel gerilik, enteropati, sağırılık, periferik nöropati, iktiyoz ve keratoderma ile karakterize bir hastalıktır. Hastanın yüz özellikleri yüksek bir alın ile mongoloid görünebilir. Ek kütanöz semptomlar arasında eritrodermi ve eritrokeratodermi variabilis bulunur. Nörolojik bulgular arasında psikomotor gerilik, hipotoni, periferik nöropati ve sensörinöral sağırılık yer alır. Doğumdan itibaren ishal gibi gastrointestinal semptomlar mevcut olabilir.<sup>77</sup>

**Biyokimyasal bulgular ve tanı:** Hastalarda serum total bakır ve seruloplazmin seviyeleri düşüktür. Karaciğerde artmış bakır seviyeleri gösterilebilir.<sup>1</sup> Ayrıca hastalar peroksizomal disfonksiyonu düşündürecek kadar yüksek çok uzun zincirli yağ asitleri seviyelerine sahiptir.<sup>76</sup> MEDNIK sendromunun teşhisi klinik bulgular yanında AP1S1'in DNA analizini gerektirir.

Literatürde MEDNIK sendromunun serebral manyetik rezonans görüntülemesinin (MRI) karakteristik bulgusu serebral atrofi olarak bildirilmiştir.<sup>70,71</sup>

**Tedavi:** MEDNIK sendromunun tedavisi tam olarak netleşmemiştir. Karaciğer aşırı bakır yükü, Wilson hastalığında bakır bağırsak emilimini azaltmak için önerilen bir ilaç olan çinko asetat ile geçici olarak tedavi edilmiştir. Bu yaklaşım hastanın klinik ve nörolojik koşullarında belirgin bir iyileşme ile birlikte aşırı bakır yükü ve kolestatı azaltmada başarılı olmaktadır.<sup>70</sup> Alternatif olarak çinko sülfat kullanımını da önerilmiştir.<sup>71</sup>

## KAYNAKLAR

1. Kaler SG. Inborn errors of copper metabolism. Dulac O, Lassonde M, Sarnat HB, Editors. Handbook of Clinical Neurology, Vol. 113 (3rd series) Pediatric Neurology Part III. USA: Elsevier B.V; 2013. p. 1746-1753.
2. Aydın F, Ulusoy Ş, Mocan Z, Mocan H, Uzun Y. Eser element olarak bakır ve ilgili klinik durumlar. SSK Tepecik Hast Derg 1992; 2 (3) : 260 – 4
3. Gürkan Ö, Eğritaş G, Yüce FA. Çocuklarda Wilson Hastalığı Rehberi. Türk Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği. Nisan 2019 <https://www.pedgastro.org/doc/rehber/Wilson%20Rehberi.pdf> (08.02.2021)

4. Inesi G. Molecular features of copper binding proteins involved in copper homeostasis. IUBMB Life 2017 Apr;69(4):211-217. doi: 10.1002/iub.1590.
5. Lutsenko S, Barnes NL, Bartee MY, Dmitriev OY. Function and regulation of human copper-transporting ATPases. 2007 Physiol. Rev. 87, 1011-1046.
6. Crisponi G, Nurchi VM, Gerosa C, Fanni D, Nemolato S, Faa G. Copper uptake end trafficking in the brain. Linert W, Kozłowski H, Editors. Metal Ions in Neurological Systems. Wien: Springer-Verlag; 2012. p. 47-63.
7. Faa G, Gerosa C, Castagnola M. MEDNIK syndrome: a new entry in the spectrum of inborn errors of copper metabolism. J Pediatr Neonat Individual Med. 2020;9(2):e090202. doi: 10.7363/090202.
8. Crisponi G, Nurchi VM, Fanni D, Gerosa C, Nemolato S, Faa G. Copper-related diseases: from chemistry to molecular pathology. Coord Chem Rev. 2010;254:876-89.
9. Bandmann O, Weiss KH, Kaler SG. Wilson's disease and other neurological copper disorders. Lancet Neurol 2015 Jan;14(1):103-13. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70190-5.
10. Girard M, Poujois A, Fabre M, et al. CCDC115-C-DG: a new rare and misleading inherited cause of liver disease. Mol Genet Metab 2018 Jul;124(3):228-235. doi: 10.1016/j.ymgme.2018.05.002.
11. Wilson SAK. Progressive lenticular degeneration: familial nervous disease associated with cirrhosis of the liver. Brain 1912;34:295-507.
12. Walshe JM. The story of penicillamine: a difficult birth. Mov Disord 2003. 18;8: 853-859.
13. Bull PC, Thomas GR, Rommens JM et al. The Wilson disease gene is a putative copper transporting P-type ATPase similar to the Menkes gene. Nat Genet. 1993 Dec;5(4):327-37. doi: 10.1038/ng1293-327.
14. Cooper, D. N. et al. The Human Gene Mutation Database. QIAGEN <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php> (2018).
15. Członkowska A, Litwin T, Dusek P, et al. Wilson disease. Nat Rev Dis Primers. 2018 Sep 6;4(1):21. doi: 10.1038/s41572-018-0018-3.2.
16. Frank Y, Ashwal S. Neurologic Disorders Associated with Gastrointestinal Diseases and Nutritional Deficiencies, Hepatolenticular Degeneration: Wilson's Disease. Swaiman KF, Aswal S, Ferriero DM, Schor NF, editors. Principle and practice pediatric neurology. fifth edition. USA: Saunders, Elsevier Inc; 2012. p. 1839-41.
17. Letelier ME, Sánchez JS, Peredo SL, Cortés TJ, Aracena PP. Mechanisms underlying iron and copper ions toxicity in biological systems: pro-oxidant activity and protein-binding effects. Chem Biol Interact. 2010 Oct 6;188(1):220-7. doi: 10.1016/j.cbi.2010.06.013.
18. Borchard S, Bork F, Rieder T, et al. Toxicol In Vitro. 2018 Sep;51:11-22. doi: 10.1016/j.tiv.2018.04.012.
19. European Association for Study of Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. J

- Hepatol. 2012 Mar;56(3):671-85. doi: 10.1016/j.jhep.2011.11.007.
20. Lang PA, Schenck M, Nicolay JP, et al. Liver cell death and anemia in Wilson disease involve acid sphingomyelinase and ceramide. *Nat Med.* 2007 Feb;13(2):164-70. doi: 10.1038/nm1539.
  21. Scheiber IF, Dringen R. Copper-treatment increases the cellular GSH content and accelerates GSH export from cultured rat astrocytes. *Neurosci Lett.* 2011 Jul 1;498(1):42-6. doi: 10.1016/j.neulet.2011.04.058.
  22. Bertrand E, Lewandowska E, Szpak GM, et al. Neuropathological analysis of pathological forms of astroglia in Wilson's disease. *Folia Neuropathol.* 2001;39(2):73-9.
  23. Dusek P, Bahn E, Litwin T, Jablonka-SK, et al. Brain iron accumulation in Wilson disease: a post mortem 7 Tesla MRI - histopathological study. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2017 Oct;43(6):514-532. doi: 10.1111/nan.12341
  24. Svetel M, Kozić D, Stefanova E, Semnic R, Dragasevic N, Kostic VS. Dystonia in Wilson's disease. *Mov Disord.* 2001 Jul;16(4):719-23. doi: 10.1002/mds.1118.
  25. Kaler SG. Wilson disease. L Goldman, D Ausiello, editors. *Cecil's Textbook of Medicine.* 23rd edn. Saunders, Philadelphia, ch: 2008. p. 1593-1595.
  26. Yalçinkaya C. Bazal gangliyonların dejeneratif hastalıkları. Gökçay E, Sönmez M, Topaloğlu H, Tekgül H, Güner Y, editörler. 2. Baskı. *Çocuk Nörolojisi.* Ankara: 2010. p.189-190.
  27. Attri S, Sharma N, Jahagirdar S, Ram TB, Prasad R. Erythrocyte metabolism and antioxidant status of patients with Wilson disease with hemolytic anemia. *Pediatr Res.* 2006 Apr;59(4 Pt 1):593-7. doi: 10.1203/01.pdr.0000203098.77573.39
  28. Akil M, Brewer GJ. Psychiatric and behavioral abnormalities in Wilson's disease. *Adv Neurol.* 1995;65:171-8.
  29. Lucato LT, Concepción GM, Barbosa ER, et al. Proton MR spectroscopy in Wilson disease: analysis of 36 cases. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2005 May;26(5):1066-71.
  30. Ferenci P, Caca K, Loudianos G, et al. Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease. *Liver Int* 2003;23:139-42.
  31. Koppikar S, Dhawan A. Evaluation of the scoring system for the diagnosis of Wilson's disease in children. *Liver Int* 2005;25:680-1.
  32. Brewer G J. Practical recommendations and new therapies for Wilson's disease. *Drugs.* 1995 Aug;50(2):240-9. doi: 10.2165/00003495-199550020-00004.
  33. Horn N, Möller LB, Nurchi VM, Aaseth J. Chelating principles in Menkes and Wilson diseases: Choosing the right compounds in the right combinations at the right time. *J Inorg Biochem.* 2019;190:98-112.
  34. Taylor RM, Chen Y, Dhawan A. Triethylene tetramine dihydrochloride (trientine) in children with Wilson disease: experience at King's College Hospital and review of the literature. *Eur J Pediatr* 2009;168:1061-8.
  35. Socha P, Janczyk W, Dhawan A, et al. Wilson's disease in children: A position paper by the Hepatology Committee of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018;66:334-44.
  36. Hermann W. Classification and differential diagnosis of Wilson's disease. *Ann Transl Med* 2019;7(Suppl 2):S63. doi: 10.21037/atm.2019.02.07
  37. Kaler SG. Metabolic and molecular bases of Menkes disease and occipital horn syndrome. *Pediatr Dev Pathol.* Jan-Feb 1998;1(1):85-98. doi: 10.1007/s100249900011.
  38. Menkes JH, Alter M, Steigleder GK, Weakley DR, Sung JH. A sex-linked recessive disorder with retardation of growth, peculiar hair, and focal cerebral and cerebellar degeneration. *Pediatrics.* 1962 May;29:764-79.
  39. Danks DM, Campbell PE, Walker-Smith J, et al. Menkes' kinky-hair syndrome. *Lancet.* 1972 May 20;1(7760):1100-2. doi: 10.1016/s0140-6736(72)91433-x.
  40. Tümer Z, Möller LB, Horn N. Screening of 383 unrelated patients affected with Menkes disease and finding of 57 gross deletions in ATP7A. *Hum Mutat.* 2003 Dec;22(6):457-64. doi: 10.1002/humu.10287.
  41. Tønnesen T, Kleijer WJ, Horn N. Incidence of Menkes disease. *Hum Genet.* 1991 Feb;86(4):408-10. doi: 10.1007/BF00201846.
  42. Axelrod FB. Systemic and Autonomic Nervous System Diseases. Swaiman KE, Aswal S, Ferriero DM, Schor NF, editors. *Principle and practice pediatric neurology.* fifth edition. USA: Saunders, Elsevier Inc; 2012. p. 1716.
  43. Prohaska JR, Bailey WR, Lear PM. Copper deficiency alters rat peptidylglycine alpha-amidating monooxygenase activity. *J Nutr.* 1995 Jun;125(6):1447-54. doi: 10.1093/jn/125.6.1447.
  44. Rossi L, De Martino A, Marchese E, Piccirilli S, Rotilio G, Ciriolo MR. Neurodegeneration in the animal model of Menkes' disease involves Bcl-2-linked apoptosis. *Neuroscience.* 2001;103(1):181-8. doi: 10.1016/s0306-4522(00)00562-5.
  45. Boustany RN, El-Bitar MK. Degenerative Disorders Primarily of Gray Matter. Swaiman KE, Aswal S, Ferriero DM, Schor NF, editors. *Principle and practice pediatric neurology.* fifth edition. USA: Saunders, Elsevier Inc; 2012. p. 525-529.
  46. Moore CM, Howell RR. Ectodermal manifestations in Menkes disease. *Clin Genet.* 1985 Dec;28(6):532-40. doi: 10.1111/j.1399-0004.1985.tb00422.x.
  47. Balestracci A, Caletti MG, Missoni M. A case of Menkes' disease with nephrocalcinosis and chronic renal failure. *Pediatr Nephrol.* 2009 Jun;24(6):1255-6. doi: 10.1007/s00467-008-1104-7.
  48. Gasch AT, Caruso RC, Kaler SG, Kaiser-Kupfer M. Menkes' syndrome: ophthalmic findings. *Ophthalmology.* 2002 Aug;109(8):1477-83. doi: 10.1016/s0161-6420(02)01095-3.
  49. Vairo FPE, Chwal BC, Perini S, et al. A systematic review and evidence-based guideline for diagnosis and treatment of Menkes disease. *Mol Genet*

- Metab. 2019 Jan;126(1):6-13. doi: 10.1016/j.ygmme.2018.12.005.
50. Tønnesen T, Horn N. Prenatal and postnatal diagnosis of Menkes disease, an inherited disorder of copper metabolism. *J Inherit Metab Dis.* 1989;12 Suppl 1:207-14. doi: 10.1007/BF01799296.
  51. Verrotti A, Carelli A, Coppola G. Epilepsy in children with Menkes disease: a systematic review of literature. *J Child Neurol.* 2014 Dec;29(12):1757-64. doi: 10.1177/0883073814541469.
  52. Kaler SG. Neurodevelopment and brain growth in classic Menkes disease is influenced by age and symptomatology at initiation of copper treatment. *J Trace Elem Med Biol.* 2014 Oct;28(4):427-30. doi: 10.1016/j.jtemb.2014.08.008.
  53. Beyens A, Van Meensel K, Pottie L, et al. Defining the clinical, molecular and ultrastructural characteristics in Occipital Horn Syndrome: two new cases and review of the literature. *Genes (Basel).* 2019 Jul 12;10(7):528. doi: 10.3390/genes10070528.
  54. Tsukahara M, Imaizumi K, Kawai S, Kajii T. Occipital horn syndrome: report of a patient and review of the literature. *Clin Genet* 1994; 45: 32-35.
  55. Tümer Z, Möller LB. Menkes disease. *Eur J Hum Genet.* 2010 May;18(5):511-8. doi: 10.1038/ejhg.2009.187.
  56. Kaler SG, Gallo LK, Proud VK, et al. Occipital horn syndrome and a mild Menkes phenotype associated with splice site mutations at the MNK locus. *Nat Genet.* 1994 Oct;8(2):195-202. doi: 10.1038/ng1094-195.
  57. Tümer Z. An Overview and Update of ATP7A Mutations Leading to Menkes Disease and Occipital Horn Syndrome. *Hum Mutat.* 2013 Mar;34(3):417-29. doi: 10.1002/humu.22266.
  58. Kennerson ML, Nicholson GA, Kaler SG, et al. Missense mutations in the copper transporter gene ATP7A cause X-linked distal hereditary motor neuropathy. *Am J Hum Genet.* 2010 Mar 12;86(3):343-52. doi: 10.1016/j.ajhg.2010.01.027.
  59. Yi L, Kaler S. ATP7A trafficking and mechanisms underlying the distal motor neuropathy induced by mutations in ATP7A. *Ann N Y Acad Sci.* 2014 May;1314(1):49-54. doi: 10.1111/nyas.12427.
  60. Möller LB. Small amounts of functional ATP7A protein permit mild phenotype. *J Trace Elem Med Biol.* 2015;31:173-7. doi: 10.1016/j.jtemb.2014.07.022.
  61. Gualandi F, Sette E, Fortunato F, et al. Report of a novel ATP7A mutation causing distal motor neuropathy. *Neuromuscul Disord.* 2019;29(10):776-85.
  62. Huppke P, Brendel C, Kalscheuer V, et al. Mutations in SLC33A1 cause a lethal autosomal-recessive disorder with congenital cataracts, hearing loss, and low serum copper and ceruloplasmin. *Am J Hum Genet* 2012; 90: 61–68.
  63. Chiplunkar S, Bindu PS, Nagappa M, et al. Huppke-Brendel syndrome in a seven month old boy with a novel 2-bp deletion in SLC33A1. *Metabolic Brain Disease* 2016;31:1195-8.
  64. Bindu PS, Chiplunkar S, Vandana VP, et al. Huppke-Brendel Syndrome. 2019 Jun 13. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2021. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/>
  65. Huppke P, Brendel C, Korenke GC, et al. Molecular and biochemical characterization of a unique mutation in CCS, the human copper chaperone to superoxide dismutase. *Hum Mutat* 2012;33:1207-15.
  66. Faa G, Gerosa C, Castagnola M. MEDNIK syndrome: a new entry in the spectrum of inborn errors of copper metabolism. *J Pediatr Neonat Individual Med.* 2020;9(2):e090202. doi: 10.7363/090202.
  67. Beare JM, Nevin NC, Froggatt P, Kernohan DC, Allen IV. Atypical erythrokeratoderma with deafness, physical retardation and peripheral neuropathy. *Br J Dermatol.* 1972;187:308-14.
  68. Saba TG, Montpetit A, Verner A, Rioux P, Hudson TJ, Drouin R, Drouin CA. An atypical form of erythrokeratoderma variabilis maps to chromosome 7q22. *Hum Genet.* 2005;116(3): 167-71.
  69. Montpetit A, Coté S, Brustein E, et al. Disruption of AP1S1, causing a novel neurocutaneous syndrome, perturbs development of the skin and spinal cord. *PLoS Genet.* 2008 Dec;4(12):e1000296. doi: 10.1371/journal.pgen.1000296
  70. Martinelli D, Travaglini L, Drouin CA, et al. MEDNIK syndrome: a novel defect of copper metabolism treatable by zinc acetate therapy. *Brain.* 2013;136: 872-81.
  71. Incecik F, Bisgin A, Yılmaz M. MEDNIK syndrome with a frame shift causing mutation in AP1S1 gene and literature review of the clinical features. *Metab Brain Dis.* 2018;33(6):2065-8.
  72. Incecik F, Herguner MO, Ozbek MN, et al. Neuro-ichthyotic Syndromes: A Case Series. *J Pediatr Neurosci.* Jan-Mar 2018;13(1):34-38. doi: 10.4103/JPN.JPN\_54\_17.
  73. Martinelli D, Dionisi-Vici C. AP1S1 defect causing MEDNIK syndrome: a new adaptinopathy associated with defective copper metabolism. *Ann N Y Acad Sci.* 2014;1314:55-63
  74. Alsaif HS, Al-Owain M, Barrios-Llerena ME, et al. Homozygous Loss-of-Function Mutations in AP1B1, Encoding Beta-1 Subunit of Adaptor-Related Protein Complex 1, Cause MEDNIK-like Syndrome. *Am J Hum Genet.* 2019;105(5):1016-22.
  75. Boyden LM, Atzmony L, Hamilton C, et al. Recessive Mutations in AP1B1 Cause Ichthyosis, Deafness, and Photophobia. *Am J Hum Genet.* 2019;105(5):1023-1029.
  76. Ito Y, Takeichi T, Igari S, et al. MEDNIK-like syndrome due to compound
  77. *Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020 Dec 22. doi: 10.1111/jdv.17098.
  78. Rizzo WB, Jenkins SM, Boucher P. Recognition and Diagnosis of Neuro-Ichthyotic Syndromes. *Semin Neurol.* 2012; 32(1): 75–84. doi:10.1055/s-0032-1306390.

# BÖLÜM 84

## NÖROTRANSMİTTER METABOLİZMA BOZUKLUKLARI

Yılmaz AKBAŞ<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Nöronlar sinaps adı verilen bağlantılar ile kendi aralarında bir ağ oluştururlar. Bir nöronun 1000 den fazla sinaps bağlantısı olabilir. Ortalama bir insan beyninde ise 100 trilyondan fazla sinaptik bağlantı mevcuttur.<sup>1</sup> Nöronlar bu bağlantılar sayesinde taşıdıkları elektriksel iletiyi diğer nöronlara aktarır işlev görmektedir. Bu aktarım sinaps boşluğunda nörotransmitter adı verilen kimyasal maddeler sayesinde meydana gelmektedir.

Nörotransmitterler nöronda oluşturulup vesiküllerde depolanmakta ve ihtiyaç halinde sinaptik boşluğa salınmaktadır. İşlevi biten nörotransmitterler ise çeşitli kimyasal basamaklarla parçalandıktan sonra tekrar hücre içine alınmaktadır. Oldukça karmaşık olan bu kimyasal süreç Şekil 1'de özetlenmiştir.<sup>2</sup> Nörotransmitterler kimyasal yapılarına göre aminoasit nörotransmitterler (glisin, glutamat vb.) monoamin nörotransmitterler (epinefrin, norepinefrin, dopamin, seratonin) ve nöropeptidler şeklinde sınıflandırılabilir.<sup>1</sup> Primer nörotransmitter bozuklukları bu maddelerin üretim, depolanma, transfer veya yıkım basamaklarının herhangi birinde meydana gelen

bozukluk sonucu ortaya çıkan kalıtsal hastalıklardır.

Klinik bulgular hafif psikiyatrik bulgulardan ağır piramidal ve extrapiramidal motor bozukluklara kadar değişebilir. Bu hastalık grubuna spesifik bulgular ise; dopamin cevaplı distoniler, okulojirik krizler, tremor, pitozis, hipotoni, hipersalivasyon, gelişme geriliği, diüurnal ritim gösteren motor bozukluklardır. Klinik bulguların çok çeşitli olması nedeniyle serebralpalsi, epileptik ensefalopati, erken başlangıçlı Parkinson, primer genetik distoni gibi hastalıklar ile karıştırılmakta bu da tanının gecikmesine neden olmaktadır.<sup>3</sup>

Bu derlemede monoamin nörotransmitter seviyelerinde bozukluklara yol açan primer nörotransmitter metabolizması bozuklukları ele alınacaktır. Tetrahydrobiopterin (BH4) bu nörotransmitterlerin yapımında önemli rol oynadığı için BH4 bozukluklarına da yer verilecektir.

### PTERİN METABOLİZMASI BOZUKLUKLARI

Tetrahydrobiopterin(BH4) fenilalaninhidroksilaz(PAH), tirozinhidroksilaz(TH) ve trip-

<sup>1</sup> Dr. Öğr. Üyesi, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., mberf@hotmail.com

## SONUÇ

Primer nörotransmitter bozuklukları son yıllarda ortaya çıkmış ve giderek büyüyen bir hastalık grubur. Bu grupta yer alan hastalıkların serebral palsy, mitokondrial ensefalopati vb. hastalıklarla karışması geç tanı konulmasına neden olmaktadır. Özellikle bu grupta yer alan bazı defektlerin erken tanı ve tedavisi prognoz yönünden oldukça önemlidir. Bu nedenle bu hastalıkların tanısı bazen hayati bir öneme sahip olabilir. Tanı için ilk gerekli olan nörotransmitter defektinden şüphelenmektir. İyi bir anamnez ve fizik muayene sonrası BOS, kan ve idrarda pterin, nörotransmitter yıkım ürünleri veya ara ürünlere bakılabilir. Klinik bulguların bazen silik olması ve laboratuvar çalışmalarının zorluğu nedeniyle tanı koyma süreci uzayabiliyor. Özellikle BOS’nda nörotransmitter analizi uzman bir laboratuvar da katı kurallar altında toplanmış numulerinin incelenmesi ile yapılabilir. Elde edilen sonuçlarla oluşacak kafa karışıklığını gidermek için uygun bir tanısal algoritma oldukça faydalıdır (Şekil 2). Genetik analizler ise tanıyı doğrulamak için çok önemlidir.

Detaylı bir öykü ve fizik muayene, BOS’ta ki nörotransmitterlerin uygun şekilde değerlendirilmesi, hedeflenen genetik tarama ve nörotransmitter bozukluklarını taklit eden bozuklukların dışlanması klinisyeni doğru teşhis ve uygun tedaviye götürür.

## KAYNAKLAR

1. Nestler EJ, Hyman SE, Holtzman DM, Malenka RC. Synaptic transmission. Molecular Neuropharmacology. Third ed. McGrawHill;2014
2. Brennenstuhl H, Jung-Klawitter S, Assmann B, Opladen T. Inherited Disorders of Neurotransmitters: Classification and Practical Approaches for Diagnosis and Treatment. Neuropediatrics. 2019 Feb;50(1):2-14. doi: 10.1055/s-0038-1673630. Epub 2018 Oct 29. PMID: 30372766.
3. Fernandez-Alvarez E (2009) Movement disorders in children: recent advances in management. Indian J Pediatr 76:531-536
4. Crane BR, Arvai AS, Ghosh DK, et al. Structure of nitric oxide synthase oxygenase dimer with pterin and substrate. Science 1998;279(5359):2121-2126
5. Thöny B, Blau N. Mutations in the BH4-metabolizing genes GTP cyclohydrolase I, 6-pyruvoyl-tetrahydropterin synthase, sepiapterin reductase, carbinolamine-4a-dehydratase, and dihydropteridine reductase. Hum Mutat 2006;27:870-7.
6. Opladen T, Hoffmann G, Hörster F, et al. Clinical and biochemical characterization of patients with early infantile onset of autosomal recessive GTP cyclohydrolase I deficiency without hyperphenylalaninemia. Mov Disord 2011;26(01):157-161
7. Niederwieser A, Shintaku H, Leimbacher W, et al. "Peripheral" tetrahydropterin deficiency with hyperphenylalaninemia due to incomplete 6-pyruvoyl tetrahydropterin synthase deficiency or heterozygosity. Eur J Pediatr 1987;146(03):228-232
8. Leuzzi V, Carducci CA, Carducci CL, et al. Phenotypic variability, neurological outcome and genetic background of 6-pyruvoyl tetrahydropterin synthase deficiency. Clin Genet 2010;77(03):249-257
9. Opladen T, Hoffman G, Blau N. An international survey of patients with tetrahydropterin deficiencies presenting with hyperphenylalaninemia. JIMD 2012;35(6):963-73
10. Thöny B, Neuheiser F, Kierat L, et al. Mutations in the pterin-4 $\alpha$ -carbinolamine dehydratase (PCBD) gene cause a benign form of hyperphenylalaninemia. Hum Genet 1998;103(02):162-167
11. Blau N, Thöny B, Cotton RGH, et al. Disorders of tetrahydropterin and related biogenic amines. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS et al., ed. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. New York, NY: McGraw-Hill; 2001:1725-1776
12. Hyland K, Shoffner J, Heales SJ. Cerebral folate deficiency. J Inher Metab Dis 2010;33(05):563-570
13. Longo N. Disorders of biopterin metabolism. J Inher Metab Dis 2009;32:333-42
14. Nygaard TG. Dopa-responsive dystonia. Delineation of the clinical syndrome and clues to pathogenesis. Adv Neurol 1993;60:577-585
15. Allen GF, Land JM, Heales SJ. A new perspective on the treatment of aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency. Mol Genet Metab 2009;97(1):6-14.
16. Kurian MA, Gissen P, Smith M, Heales SJR, Clayton PT. The monoamine neurotransmitter disorders: an expanding range of neurological syndromes. The Lancet Neurology 2011;10(8):721-733
17. Segawa M, Nomura Y, Nishiyama N. Autosomal dominant guanosine triphosphate cyclohydrolase I deficiency (Segawa disease). Ann Neurol 2003;54(Suppl 6):S32-45.
18. Tadic V, Kasten M, Brüggemann N, Stiller S, Hagenah J, Klein C. Dopa-responsive dystonia revisited: diagnostic delay, residual signs, and non-motor signs. Arch Neurol 2012;69(12):1558-1562
19. Friedman J, Roze E, Abdenur JE, et al. Sepiapterin reductase deficiency: a treatable mimic of cerebral palsy. Ann Neurol 2012; 71(04):520-530
20. Friedman J, Hyland K, Blau N, MacCollin M. Dopa-responsive hypersomnia and mixed movement disorder due to sepiapterin reductase deficiency. Neurology 2006;67(11):2032-2035
21. Neville BG, Parascandolo R, Farrugia R, Felice A.

- Sepiapterinreductasedeficiency: a congenital dopa-responsive motor and cognitive disorder. *Brain* 2005;128(Pt 10):2291–2296
22. Carducci C, Santagata S, Friedman J, et al. Urine-sepiapterin excretion as a new diagnostic marker for sepiapterin reductase deficiency. *Mol Genet Metab* 2015;115(04):157–160
  23. Willemsen MA, Verbeek MM, Kamsteeg EJ, et al. Tyrosine hydroxylase deficiency: a treatable disorder of brain catecholamine biosynthesis. *Brain* 2010;133(Pt 6):1810–1822
  24. Pons R, Syrengelas D, Youroukos S, et al. Levodopa-induced dyskinesias in tyrosine hydroxylase deficiency. *Mov Disord* 2013;28(08):1058–1063
  25. Brun L, Ngu LH, Keng WT, et al. Clinical and biochemical features of aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency. *Neurology* 2010;75: 64–71.
  26. Hyland K, Surtees RA, Rodeck C, Clayton PT. Aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency: clinical features, diagnosis, and treatment of a new inborn error of neurotransmitter amines synthesis. *Neurology* 1992;42(10):1980–1988
  27. Cheung NW, Earl J. Monoamine oxidase deficiency: a cause of flushing and attention-deficit/hyperactivity disorder? *Arch Intern Med* 2001;161(20):2503–2504
  28. Whibley A, Urquhart J, Dore J, et al. Deletion of MAOA and MAOB in a male patient causes severe developmental delay, intermittent hypotonia and stereotypical hand movements. *Eur J Hum Genet* 2010;18(10):1095–1099
  29. Gillman P. K. Advances pertaining to the pharmacology and interactions of irreversible nonselective monoamine oxidase inhibitors. *J Clin Psychopharmacol* 2011;31:66–74.
  30. Robertson D, Garland EM. Dopamine beta-hydroxylase deficiency. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., eds. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle, WA: University of Washington; 1993–2018. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1474/>. Accessed October 1, 2018
  31. Kurian MA, Zhen J, Cheng SY et al. Homozygous loss-of-function mutations in the gene encoding the dopamine transporter are associated with infantile parkinsonism-dystonia. *J Clin Invest* 2009;119(6):1595–603
  32. Ng J, Zhen J, Meyer E, et al. Dopamine transporter deficiency syndrome: phenotypic spectrum from infancy to adulthood. *Brain* 2014;137(Pt 4):1107–1119
  33. Yildiz Y, Pektas E, Tokatli A, Haliloglu G. Hereditary dopamine transporter deficiency syndrome: challenges in diagnosis and treatment. *Neuropediatrics* 2017;48(01):49–52
  34. Rilstone JJ, Alkhater RA, Minassian BA. Brain dopamine-serotonin vesicular transport disease and its treatment. *N Engl J Med* 2013;368(06):543–550
  35. Ng J, Heales SJ, Kurian MA. Clinical features and pharmacotherapy of childhood monoamine neurotransmitter disorders. *Paediatr Drugs* 2014;16(04):275–291
  36. Kuster, Alice, et al. “Diagnostic approach to neurotransmitter monoamine disorders: experience from clinical, biochemical, and genetic profiles.” *Journal of inherited metabolic disease* 41.1 (2018): 129–139.
  37. Siu, Wai-Kwan. “Genetics of monoamine neurotransmitter disorders.” *Translational pediatrics* 4.2 (2015): 175.
  38. Jakobs C, Bojasch M, Mönch E, Rating D, Siemes H, Hanefeld F (1981) Urinary excretion of gamma-hydroxybutyric acid in a patient with neurological abnormalities. The probability of a new inborn error of metabolism. *Clin Chim Acta* 111:169–178
  39. Pearl PL, Gibson KM, Acosta MT et al (2003) Clinical spectrum of succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency. *Neurology* 60:1413–1417
  40. Pearl PL, Shukla L, Theodore WH, Jakobs C, Gibson KM (2011) Epilepsy in succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency, a disorder of GABA metabolism. *Brain and Development* 33:796–805
  41. Vogel KR, Ainslie GR, Gibson KM (2016) mTOR inhibitors rescue premature lethality and attenuate dysregulation of GABAergic/ glutamatergic transcription in murine succinate semialdehyde dehydrogenase deficiency (SSADHD), a disorder of GABA metabolism. *J Inher Metab Dis* 39:877–886
  42. Lakhani R, Vogel KR, Till A et al (2014) Defects in GABA metabolism affect selective autophagy pathways and are alleviated by mTOR inhibition. *EMBO Mol Med* 6:551–566
  43. Applegarth DA, Toone JR (2004) Workshop report. Glycine encephalopathy (nonketotic hyperglycinemia): review and update. *J Inher Metab Dis* 27:417–422
  44. Hennermann JB, Berger JM, Grieben U, Scharer G, van Hove JLK (2012) Prediction of long-term outcome in glycine encephalopathy: a clinical survey. *J Inher Metab Dis* 35:253–261
  45. Alfadhel M, Nashabat M, Al Qahtani H et al (2016) Mutation in SLC6A9 encoding a glycine transporter causes a novel form of non-ketotic hyperglycinemia in humans. *Hum Genet* 135:1263–1268
  46. Baker PR, Friederich MW, Swanson MA et al (2014) Variant non-ketotic hyperglycinemia is caused by mutations in LIAS, BOLA3 and the novel gene GLRX2. *Brain* 137:366–379
  47. Hoover-Fong JE, Shah S, van Hove JLK, Applegarth D, Toone J, Hamosh A (2004) Natural history of nonketotic hyperglycinemia in 65 patients. *Neurology* 63:1847–1853
  48. Bjoraker KJ, Swanson MA, Coughlin CR 2nd et al (2016) Neurodevelopmental outcome and treatment efficacy of benzoate and dextromethorphan in siblings with attenuated nonketotic hyperglycinemia. *J Pediatr* 17:234–239
  49. De Koning TJ (2017) Amino acid synthesis deficiencies. *J Inher Metab Dis* 40:609–620
  50. Tabatabaie L, Klomp LW, Berger R, de Koning TJ (2010) L-Serine synthesis in the central nervous system: a review on serine deficiency disorders. *Mol Genet Metab* 99:256–262
  51. De Koning TJ, Klomp LW, van Oppen AC, Beemer FA, Dorland L, van den Berg I, Berger R (2004) Prenatal and early postnatal treatment in 3-phosphoglycerate dehydrogenase deficiency. *Lancet* 364:2221–2222

# BÖLÜM 85

## KREATİN SENTEZ VE TRANSPORT BOZUKLUKLARI

Sevim TÜRAY<sup>1</sup>  
Nesrin CEYLAN<sup>2</sup>

### GİRİŞ

Kreatin, esas olarak böbrek ve karaciğerde üretilen ve iskelet kası ile beyin gibi yüksek enerji ihtiyacı olan dokularda depolanan azotlu bir organik asittir. Fosforillenmiş formu (fosfokreatin), bir dizi hücre içi metabolik süreç için enerji kaynağı olarak kullanılan adenosin trifosfat (ATP) oluşumunda rol oynar. Kreatin ve fosfokreatin, nörotransmitter olmasalar da, sinir iletimi ve hücre içi sinyalleşme de dahil olmak üzere önemli nöronal işlevleri sürdürmek için beyin dokusuna enerji sağlamaktadır.<sup>1,2,3,4,5</sup>

Serebral kreatin eksikliğine yol açan üç tanımlanmış konjenital metabolik bozukluğun serebral kreatin eksikliği sendromlarına neden olduğu bilinmektedir. Bunlardan ikisi kreatin senteziyle ve diğeri ise taşınmasıyla ilgilidir. Kreatin sentez defektleri (KSD), otozomal resesif olarak kalıtılan guanidinoasetat metiltransferaz (GAMT; OMIM:601240) ve L-arginin-glisin amidinotransferaz (AGAT; OMIM:602360) genlerindeki kusurlardan kaynaklanır. Kreatin taşınmasında bozukluk sonucu oluşan kreatin transport defekti (KTD) ise X'e bağlı kalıtımı olan SLC6A8 genindeki (OMIM:300036) bir kusurla ilgilidir.<sup>1,2,3,4,5</sup>

Bu hastalıklar 1996 yılında Stockler ve arkadaşları tarafından GAMT eksikliğinin bildirilmesi ile tanınmaya başlamıştır<sup>6</sup>. Daha sonra 2000 yılında Bianchi ve arkadaşları AGAT eksikliğini,<sup>7</sup> 2001 yılında ise Salomon ve arkadaşları KTD'lerini tanımlamıştır.<sup>8</sup> SKES olgularının kesin sıklığı bilinmemekte ve hala yeterli tanı konulamamaktadır. Kaynağı bilinmeyen psikomotor gecikmesi olan bir çocuk kohortunda kreatin eksikliği sendromlarının prevalansının %2,7 olduğu tahmin edilmektedir. Erkek hastalara odaklanıldığında bu prevalans %4,4'e çıkmaktadır.<sup>9</sup> Özellikle gelişimsel gerilik, hipotoni, konvulzyonlar, hareket bozukluğu olan küçük çocuklarda, zihinsel yetersizlik, epilepsi, hareket ve davranış bozukluklarına sahip daha büyük çocuklarda SKES'leri mutlaka akla gelmelidir.<sup>3</sup>

### KREATİN ROLÜ VE METABOLİZMASI

Kreatin, ardarda AGAT ve GAMT enzimlerini içeren iki aşamalı bir enzimatik yoldan sentezlenir ve hücreler tarafından özel bir taşıyıcı olan SLC6A8 aracılığıyla alınır. Kreatin'in sinir sisteminde görevleri şöyle özetlenebilir:<sup>10</sup>

<sup>1</sup> Doç. Dr., Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD., drsvm@yahoo.com

<sup>2</sup> Doç. Dr., Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD., drnesrinceylan@gmail.com

nedeniyle daha çok akla getirilmelidir. İdrarda kreatin ve metabolitlerinin ölçümü ile tanıda kolay yol alınmaktadır. Ulaşmanın mümkün olduğu merkezlerde, klinik olarak uyumlu olgularda tanı koymada ilk basamak olarak MRS kullanılabilir. Bu noktada MRS'nin tedavi yanıtını değerlendirmede de kullanılabileceği akılda tutulmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Lim YT, Mankad K, Kinali M, Tan AP. Neuroimaging Spectrum of Inherited Neurotransmitter Disorders. *Neuropediatrics*. 2020 Feb;51(1):6-21.
2. van Karnebeek C, Stockler-Ipsiroglu S. Congenital disorders of creatine synthesis and transport. In: *Up To Date Genetic diseases in children* [online]. Available at: [www.uptodate.com/contents/congenital-disorders-of-creatine-synthesis-and-transport](http://www.uptodate.com/contents/congenital-disorders-of-creatine-synthesis-and-transport). Accessed May, 2021.
3. Mercimek-Mahmutoglu S, Salomons GS. Creatine deficiency syndromes. In: *GeneReview Creatine Deficiency Syndromes* [Internet], Pagron RA, Adam MP, Ardinger HH, et al (Eds), University of Washington, Seattle 2015.
4. Nyhan WL, Hoffmann GF. Disorders of Creatine Synthesis or Transport. Nyhan WL, Hoffmann GF Editors. *Atlas of Inherited Metabolic Diseases Fourth Ed*. Taylor & Francis Group. Boca Raton 2020. p 787-792
5. Stockler-Ipsiroglu S, Mercimek-Mahmutoglu S, Salomons GS. Creatine deficiency syndromes. Saudubray J M, Baumgartner MR, Walter J (Eds). *Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment*, 6th ed., Springer, Berlin 2016.
6. Stockler S, Isbrandt D, Hanefeld F, Schmidt B, von Figura K. Guanidinoacetate methyltransferase deficiency: the first inborn error of creatine metabolism in man. *Am J Hum Genet*. 1996 May;58(5):914-22.
7. Bianchi MC, Tosetti M, Fornai F, et al. Reversible brain creatine deficiency in two sisters with normal blood creatine level. *Ann Neurol*. 2000 Apr;47(4):511-3.
8. Salomons GS, van Dooren SJ, Verhoeven NM et al. X-linked creatine-transporter gene (SLC6A8) defect: a new creatine-deficiency syndrome. *Am J Hum Genet*. 2001 Jun;68(6):1497-500.
9. Lion-François L, Cheillan D, Pitelet G et al. High frequency of creatine deficiency syndromes in patients with unexplained mental retardation. *Neurology*. 2006 Nov 14;67(9):1713-4.
10. Hanna-El-Daher L, Braissant O. Creatine synthesis and exchanges between brain cells: What can be learned from human creatine deficiencies and various experimental models? *Amino Acids*. 2016 Aug;48(8):1877-95.
11. Dunbar M, Jaggumantri S, Sargent M, Stockler-Ipsiroglu S, van Karnebeek CD. Treatment of X-linked creatine transporter (SLC6A8) deficiency: systematic review of the literature and three new cases. *Mol Genet Metab*. 2014 Aug;112(4):259-74
12. van de Kamp JM, Betsalel OT, Mercimek-Mahmutoglu S, Abdulhoul L et al. Phenotype and genotype in 101 males with X-linked creatine transporter deficiency. *J Med Genet*. 2013a;50:463-72.
13. Khaikin Y, Sidky S, Abdenur J et al. Treatment outcome of twenty-two patients with guanidinoacetate methyltransferase deficiency: An international retrospective cohort study. *Eur J Paediatr Neurol*. 2018 May;22(3):369-379.
14. Stockler-Ipsiroglu S, van Karnebeek C, Longo N et al. Guanidinoacetate methyltransferase (GAMT) deficiency: outcomes in 48 individuals and recommendations for diagnosis, treatment and monitoring. *Mol Genet Metab*. 2014;111:16-25.
15. Mercimek-Mahmutoglu S, Ndika J, Kanhai W et al. Thirteen new patients with guanidinoacetate methyltransferase deficiency and functional characterization of nineteen novel missense variants in the GAMT gene. *Hum Mutat*. 2014a;35:462-9.
16. Battini R, Leuzzi V, Carducci C, et al. Creatine depletion in a new case with AGAT deficiency: clinical and genetic study in a large pedigree. *Mol Genet Metab* 2002; 77:326.
17. Betsalel OT, Pop A, Rosenberg EH et al. Detection of variants in SLC6A8 and functional analysis of unclassified missense variants. *Mol Genet Metab* 2012; 105:596-601
18. van de Kamp JM, Errami A, Howidi M et al. Genotype-phenotype correlation of contiguous gene deletions of SLC6A8, BCAP31 and ABCD1. *Clin Genet* 2015; 87:141-147
19. Farr CV, El-Kasaby A, Freissmuth M, Susic S. The Creatine Transporter Unfolded: A Knotty Premise in the Cerebral Creatine Deficiency Syndrome. *Front Synaptic Neurosci*. 2020 Oct 23;12:588954.
20. Mercimek-Mahmutoglu S, Stockler-Ipsiroglu S, Adami A et al. GAMT deficiency: features, treatment, and outcome in an inborn error of creatine synthesis. *Neurology*. 2006;67:480-4.
21. Mercimek-Mahmutoglu S, Ndika J, Kanhai W et al. Thirteen new patients with guanidinoacetate methyltransferase deficiency and functional characterization of nineteen novel missense variants in the GAMT gene. *Hum Mutat*. 2014 Apr;35(4):462-9.
22. van de Kamp JM, Jakobs C, Gibson KM, Salomons GS. New insights into creatine transporter deficiency: the importance of recycling creatine in the brain. *J Inherit Metab Dis*. 2013b;36:155-6.
23. Yıldız Y, Göçmen R, Yaramış A, Coşkun T, Haliloğlu G. Creatine Transporter Deficiency Presenting as Autism Spectrum Disorder. *Pediatrics*. 2020 Nov;146(5):e20193460.

24. Anselm IA, Coulter DL, Darras BT. Cardiac manifestations in a child with a novel mutation in creatine transporter gene SLC6A8. *Neurology*. 2008;70:1642-4.
25. Puusepp H, Kall K, Salomons GS et al. The screening of SLC6A8 deficiency among Estonian families with X-linked mental retardation. *J Inherit Metab Dis*. 2010;33 Suppl 3:S5-11.
26. Reichold M, Klootwijk ED, Reinders J, et al. Glycine Amidinotransferase (GATM), Renal Fanconi Syndrome, and Kidney Failure. *J Am Soc Nephrol*. 2018;29(7):1849-1858.
27. Joncquel-Chevalier Curt M, Voicu PM, Fontaine M et al. Creatine biosynthesis and transport in health and disease. *Biochimie*. 2015 Dec;119:146-65.
28. Verhoeven NM, Schor DS, Roos B et al. Diagnostic enzyme assay that uses stable-isotope-labeled substrates to detect L-arginine:glycine amidinotransferase deficiency. *Clin Chem*. 2003 May;49(5):803-5.
29. Item CB, Stockler-Ipsiroglu S, Stromberger C et al. Arginine:glycine amidinotransferase deficiency: the third inborn error of creatine metabolism in humans. *Am J Hum Genet*. 2001 Nov;69(5):1127-33.
30. Pasquali M, Schwarz E, Jensen M et al. Feasibility of newborn screening for guanidinoacetate methyltransferase (GAMT) deficiency. *J Inherit Metab Dis*. 2014 Mar;37(2):231-6.
31. Sinclair GB, van Karnebeek CDM, Ester M et al. A three-tier algorithm for guanidinoacetate methyltransferase (GAMT) deficiency newborn screening. *Mol Genet Metab*. 2016 Jul;118(3):173
32. Mercimek-Mahmutoglu S, Dunbar M, Friesen A, et al. Evaluation of two year treatment outcome and limited impact of arginine restriction in a patient with GAMT deficiency. *Mol Genet Metab* 2012;105:155e8.
33. Mercimek-Mahmutoglu S, Salomons GS, Chan A. Case study for the evaluation of current treatment recommendations of guanidinoacetate methyltransferase deficiency: ineffectiveness of sodium benzoate. *Pediatr Neurol* 2014;51:133e7.
34. Battini R, Alessandri MG, Casalini C, et al. Fifteen-year follow-up of Italian families affected by arginine glycine amidinotransferase deficiency. *Orphanet J Rare Dis* 2017; 12:21.
35. Ndika JD, Johnston K, Barkovich JA, et al. Developmental progress and creatine restoration upon long-term creatine supplementation of a patient with arginine:glycine amidinotransferase deficiency. *Mol Genet Metab* 2012; 106:48.
36. Bianchi MC, Tosetti M, Battini R, et al. Treatment monitoring of brain creatine deficiency syndromes: a 1H- and 31P-MR spectroscopy study. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007; 28:548.
37. Mercimek-Mahmutoglu S, Connolly MB, Poskitt KJ, et al. Treatment of intractable epilepsy in a female with SLC6A8 deficiency. *Mol Genet Metab* 2010; 101:409.
38. Valayannopoulos V, Boddaert N, Chabli A, et al. Treatment by oral creatine, L-arginine and L-glycine in six severely affected patients with creatine transporter defect. *J Inherit Metab Dis* 2012; 35:151.
39. van de Kamp JM, Pouwels PJ, Aarsen FK, et al. Long-term follow-up and treatment in nine boys with X-linked creatine transporter defect. *J Inherit Metab Dis* 2012; 35:141.

# BÖLÜM 86

## VİTAMİN METABOLİZMA BOZUKLUKLARI

Esra GÜRKAŞ<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Vitaminler temel besin bileşenleridir. Birçok metabolik yolakta enzim kofaktörü, antioksidan, transkripsiyon faktörü olarak veya sinyal iletiminde görev alırlar. İnsanlar endojen yolla vitamin sentezleyemedikleri için beslenme yolu ile almaları gerekir. Vitaminin eksikliği özellikle gelişmekte olan ülkelerde, kronik hastalığı olan kişilerde, diyalize giren hastalarda, kemoterapi ve parenteral beslenme desteği alan hastalarda görülebilmektedir.

Vitaminlerin çoğunun emilimi, taşınması ve aktivasyonu oldukça karmaşık yollarla gerçekleştirilir. Vitaminlerin emilim, taşınma ve metabolizmasında spesifik basamakları etkileyen veya vitaminin inaktivasyonuna neden olan gittikçe artan sayıda kalıtsal metabolik hastalık tanımlanmıştır. Bu hastalıklar sistemik tutulum yapabileceği gibi sadece santral sinir sistemini de etkileyebilir. Diyetle alım eksikliğinin aksine ömür boyu vitamin takviyesi gerektirir. Bu hastalıkların erken tanınması ve tedaviye hızlı bir şekilde başlanması ciddi nörolojik sekelleri önleyebilir. Ayrıca bu hastaların tedavisi için kullanılan dozlar, günlük fizyolojik vitamin ihtiyacının çok üzerindedir.<sup>1</sup>

### TİAMİN (B1 VİTAMİNİ)

Tiamin, B vitamin kompleks ailesine ait suda çözünür kükürt içeren bir esansiyel vitamindir. Endojen yolla sentezlenemediği için diyet yolu ile alınır. İnsan vücudunda tiamin açısından zengin dokular iskelet kasları, kalp, karaciğer, böbrek ve beyindir. Tiamin, çoğunluğu mitokondride yer alan birçok enzimin kofaktörüdür. Tiamine bağlı enzimlerin bir kısmı enerji metabolizmasında, nükleik asitlerin biosentezinde yer alırken, diğer kısmı antioksidan mekanizmaların parçasıdır.<sup>2</sup>

Tiamin üst ince bağırsakta emilir ve hücre zarları boyunca SLC19A2 ve SLC19A3 tarafından kodlanan iki taşıyıcı tarafından taşınır. Tiamin hücre içinde aktif formu olan tiamin pirofosfata (TPP) tiamine pirofosfokinaz-1 (TPK-1) tarafından fosforile edilir ve sitozolik transketolazın kofaktörü olarak çalışır. SLC25A19 tarafından kodlanan başka bir taşıyıcı, TPP'yi mitokondriye aktarır ve burada piruvat dehidrogenaz kompleksinin, dallı zincirli ketotiolaz dehidrogenazın ve alfa-ketoglutarat dehidrogenazın kofaktörü olarak görev yapar.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Doç. Dr., Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Kliniği, esragurkas@yahoo.com

En sık görülen klinik bulgu 3 yaştan önce başlayan gelişimsel gecikme ve/veya gerilemedir. Miyoklonik karakterdeki nöbetler sıklıkla antiepileptik ilaçlara dirençlidir. İlerleyici ataksi, koreoatetoid hareketler, trunkal hipotoni ve alt ekstremitelerde spastisite diğer nörolojik bulgulardır. Hastaların çoğu sosyal iletişim becerilerini kaybeder ve otizm benzeri davranışlar gösterirler. Hastalar izlemde mikrosefali geliştirir.

Beyin görüntüleme bulgularında serebral, serebellar atrofi ve gecikmiş miyelinasyon mevcuttur. MR spektroskopisinde serebral beyaz cevherde düşük konsantrasyonlarda inositol ve kolin olduğu görülür. Hastalığın ilerleyen dönemlerinde beyin MR görüntülemelerinde beyaz cevherde fokal T2 hiperintensiteleri saptanabilir. EEG'de sıklıkla zemin ritminde yavaşlama ve multifokal epileptiform aktivitelere görülür. Beyin omurilik sıvısından 5-metil-THF düzeyleri çok düşüktür.<sup>55</sup>

Serebral folat eksikliği potansiyel olarak tedavi edilebilir bir durumdur fakat hastaların erken tanınması ve tedaviye erken başlanması gerekir. Oral 5-10 mg/kg folinik asit takviyesi, serebral kolin ve inositol konsantrasyonlarının normalleşmesine ve 5-metil-THF düzeylerinin yükselmesine neden olur. Bazı hastalarda folinik asit intravenöz veya intratekal olarak da uygulanabilir.

## KAYNAKLAR

1. Plecko B, Steinfeld R. Disorders of vitamin metabolism. In: Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM, eds. Swaiman's Pediatric Neurology. Principles and Practice. 6th ed. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2017:e927-e951.
2. Dhir S, Tarasenko M, Napoli E, Giulivi C. Neurological, Psychiatric, and Biochemical Aspects of Thiamine Deficiency in Children and Adults. *Front Psychiatry*. 2019;10:207.
3. Marcé-Grau A, Martí-Sánchez L, Baide-Mairena H, Ortigoza-Escobar JD, Pérez-Dueñas B. Genetic defects of thiamine transport and metabolism: A review of clinical phenotypes, genetics, and functional studies. *J Inherit Metab Dis*. 2019;42(4):581-597.
4. Bergmann AK, Sahai I, Falcone JF et al. Thiamine-responsive megaloblastic anemia: identification of novel compound heterozygotes and mutation update. *J Pediatr*. 2009;155: 888-892.
5. Akın L, Kurtoğlu S, Kendirci M, Akın MA, Karakükçü M. Does early treatment prevent deafness in thiamine-responsive megaloblastic anaemia syndrome? *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2011;3(1):36-39.
6. Tabarki B, Al-Shafi S, Al-Shahwan S et al. Biotin-responsive basal ganglia disease revisited: clinical, radiologic, and genetic findings. *Neurology*. 2013;80(3):261-267.
7. Ortigoza-Escobar JD, Alfadhel M, Molero-Luis M et al. Thiamine deficiency in childhood with attention to genetic causes: Survival and outcome predictors. *Ann Neurol*. 2017;82(3):317-330.
8. Ortigoza-Escobar JD, Molero-Luis M, Arias A, et al. Free-thiamine is a potential biomarker of thiamine transporter-2 deficiency: a treatable cause of Leigh syndrome. *Brain*. 2016;139(Pt 1):31-38.
9. Kamaşak T, Havalı C, İnce H et al. Are diagnostic magnetic resonance patterns life-saving in children with biotin-thiamine-responsive basal ganglia disease? *Eur J Paediatr Neurol*. 2018;22(6):1139-1149.
10. Kelley RI, Robinson D, Puffenberger EG, Strauss KA, Morton DH. Amish lethal microcephaly: a new metabolic disorder with severe congenital microcephaly and 2-ketoglutaric aciduria. *Am J Med Genet*. 2002;112:318-326.
11. Spiegel R, Shaag A, Edvardson S, et al. SLC25A19 mutation as a cause of neuropathy and bilateral striatal necrosis. *Ann Neurol*. 2009;66(3):419-424.
12. Banka S, de Goede C, Yue WW, et al. Expanding the clinical and molecular spectrum of thiamine pyrophosphokinase deficiency: a treatable neurological disorder caused by TPK1 mutations. *Mol Genet Metab*. 2014;113(4):301-306.
13. Balasubramaniam S, Christodoulou J, Rahman S. Disorders of riboflavin metabolism. *J Inherit Metab Dis*. 2019;42(4):608-619.
14. Barile M, Giancaspero TA, Leone P, Galluccio M, Indiveri C. Riboflavin transport and metabolism in humans. *J Inherit Metab Dis*. 2016;39(4):545-557.
15. Green P, Wiseman M, Crow YJ, et al. Brown-Vialetto-Van Laere syndrome, a ponto-bulbar palsy with deafness, is caused by mutations in C20ORF54. *Am J Hum Genet*. 2010;86:485-489.
16. Bosch AM, Stroek K, Abeling NG, Waterham HR, Ijlst L, Wanders RJ. The Brown-Vialetto-Van Laere and Fazio Londe syndrome revisited: natural history, genetics, treatment and future perspectives. *Orphanet J Rare Dis*. 2012;7:83.
17. Cali E, Dominik N, Manole A, Houlden H. Riboflavin Transporter Deficiency. 2015 Jun 11 [Updated 2021 Apr 8]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2021.
18. Foley AR, Menezes MP, Pandraud A et al. Treatable childhood neuronopathy caused by mutations in riboflavin transporter RFVT2. *Brain*. 2014;137:44-56.
19. Garg M, Kulkarni SD, Hegde AU, Shah KN. Riboflavin treatment in genetically proven Brown-Vialetto-Van Laere syndrome. *J Pediatr Neurosci*. 2018;13:471-473.
20. Chiong MA, Sim KG, Carpenter K et al. Transient multiple acyl-CoA dehydrogenation deficiency in a newborn female caused by maternal riboflavin deficiency. *Molec Genet Metab*. 2007;92: 109-114.
21. Schiff M, Veauville-Merlié A, Su CH et al. SLC25A32 Mutations and Riboflavin-Responsive Exercise Intolerance. *N Engl J Med*. 2016;374(8):795-797.

22. Olsen RKJ, Koňariková E, Giancaspero TA et al. Riboflavin-Responsive and Non-responsive Mutations in FAD Synthase Cause Multiple Acyl-CoA Dehydrogenase and Combined Respiratory-Chain Deficiency. *Am J Hum Genet.* 2016;98(6):1130-1145.
23. Yazdanpanah B, Wiegmann K, Tchikov V et al. Riboflavin kinase couples TNF receptor 1 to NADPH oxidase. *Nature.* 2009;460:1159-1163.
24. Clayton PT. B6-responsive disorders: a model of vitamin dependency. *J Inherit Metab Dis.* 2006;29(2-3):317-326.
25. Wilson MP, Plecko B, Mills PB, Clayton PT. Disorders affecting vitamin B<sub>6</sub> metabolism. *J Inherit Metab Dis.* 2019;42(4):629-646.
26. Spector R, Johanson CE. Vitamin transport and homeostasis in mammalian brain: focus on Vitamins B and E. *J Neurochem.* 2007;103(2):425-438.
27. Gospe SM Jr. Pyridoxine-Dependent Epilepsy. 2001 Dec 7 [Updated 2017 Apr 13]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews*<sup>®</sup> [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2021.
28. van Karnebeek CD, Tiebout SA, Niermeijer J et al. Pyridoxine-Dependent Epilepsy: An Expanding Clinical Spectrum. *Pediatr Neurol.* 2016;59:6-12.
29. Mills PB, Footitt EJ, Mills KA et al. Genotypic and phenotypic spectrum of pyridoxine-dependent epilepsy (ALDH7A1 deficiency). *Brain.* 2010;133(Pt7):2148-2159.
30. Toldo I, Bonardi CM, Bettella E et al. Brain malformations associated to Aldh7a1 gene mutations: Report of a novel homozygous mutation and literature review. *Eur J Paediatr Neurol.* 2018;22(6):1042-1053.
31. Mills PB, Struys E, Jakobs C et al. Mutations in antiquitin in individuals with pyridoxine-dependent seizures. *Nat Med.* 2006;12(3):307-309.
32. Stockler S, Plecko B, Gospe SM Jr et al. Pyridoxine dependent epilepsy and antiquitin deficiency: clinical and molecular characteristics and recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Mol Genet Metab.* 2011;104(1-2):48-60.
33. van de Ven S, Gardeitchik T, Kouwenberg D, Kluijtmans L, Wevers R, Morava E. Long-term clinical outcome, therapy and mild mitochondrial dysfunction in hyperprolinemia. *J Inherit Metab Dis.* 2014;37:383-390.
34. Kuo ME, Wang HS. Pyridoxal phosphate-responsive epilepsy with resistance to pyridoxine. *Pediatr Neurol.* 2002;26:146-147.
35. Mills PB, Surtees RA, Champion MP et al. Neonatal epileptic encephalopathy caused by mutations in the PNPO gene encoding pyridox(am)ine 5'-phosphate oxidase. *Hum Mol Genet.* 2005;14(8):1077-1086.
36. Plecko B, Paul K, Mills P, et al. Pyridoxine responsiveness in novel mutations of the PNPO gene. *Neurology* 2014;82(16):1425-1433.
37. Nielsen MJ, Rasmussen MR, Andersen CB, Nexø E, Moestrup SK. Vitamin B12 transport from food to the body's cells--a sophisticated, multistep pathway. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2012;9(6):345-354.
38. Green R, Allen LH, Bjørke-Monsen AL et al. Vitamin B12 deficiency. *Nat Rev Dis Primers.* 2017;3:17040.
39. Martinelli D, Deodato F, Dionisi-Vici C. Cobalamin C defect: natural history, pathophysiology, and treatment. *J Inherit Metab Dis.* 2011;34(1):127-135.
40. Thauvin-Robinet C, Roze E, Couvreur G et al. The adolescent and adult form of cobalamin C disease: clinical and molecular spectrum. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008;79(6):725-728.
41. Coelho D, Suormala T, Stucki M et al. Gene identification for the cblD defect of vitamin B12 metabolism. *N Engl J Med.* 2008;358:1454-1464.
42. Watkins D, Rosenblatt DS. Inborn errors of cobalamin absorption and metabolism. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2011;157C(1):33-44.
43. Alfadhel M, Lillquist YP, Davis C, Junker AK, Stockler-Ipsiroglu S. Eighteen-year follow-up of a patient with cobalamin F disease (cblF): report and review. *Am. J. Med. Genet.* 2011;155A: 2571-2577.
44. Rosenblatt D.S., Fowler B. Disorders of Cobalamin and Folate Transport and Metabolism. In: Fernandes J., Saudubray JM., van den Berghe G., Walter J.H. (eds) *Inborn Metabolic Diseases.* Springer, Berlin, Heidelberg. 2006:342-356.
45. Zavadakova P, Fowler B, Zeman J et al. CblE type of homocystinuria due to methionine synthase reductase deficiency: clinical and molecular studies and prenatal diagnosis in two families. *J Inherit Metab Dis.* 2002;25(6):461-476.
46. Lucock M. Folic acid: nutritional biochemistry, molecular biology, and role in disease processes. *Mol Genet Metab.* 2000;71(1-2):121-138.
47. Djukic A. Folate-responsive neurologic diseases. *Pediatr Neurol.* 2007;37(6):387-397.
48. Banka S, Blom HJ, Walter J et al. Identification and characterization of an inborn error of metabolism caused by dihydrofolate reductase deficiency. *Am J Hum Genet.* 2011;88(2):216-225.
49. Cappuccio G, Cozzolino C, Frisso G et al. Pearls & oysters: familial epileptic encephalopathy due to methylenetetrahydrofolate reductase deficiency. *Neurology.* 2014;83(3):e41-44.
50. Lossos A, Teltsh O, Milman T et al. Severe methylenetetrahydrofolate reductase deficiency: clinical clues to a potentially treatable cause of adult-onset hereditary spastic paraplegia. *JAMA Neurol.* 2014;71(7):901-904.
51. Diekman EF, de Koning TJ, Verhoeven-Duif NM, Rovers MM, van Hasselt PM. Survival and psychomotor development with early betaine treatment in patients with severe methylenetetrahydrofolate reductase deficiency. *JAMA Neurol.* 2014;71(2):188-194.
52. Burda P, Kuster A, Hjalmarson O et al. Characterization and review of MTHFD1 deficiency: four new patients, cellular delineation and response to folic and folinic acid treatment. *J Inherit Metab Dis.* 2015;38(5):863-872.
53. Zhao R, Aluri S, Goldman ID. The proton-coupled folate transporter (PCFT-SLC46A1) and the syndrome of systemic and cerebral folate deficiency of infancy: Hereditary folate malabsorption. *Mol Aspects Med.* 2017;53:57-72.
54. Steinfeld R, Grapp M, Kraetzner R et al. Folate receptor alpha defect causes cerebral folate transport deficiency: a treatable neurodegenerative disorder associated with disturbed myelin metabolism. *Am J Hum Genet.* 2009;85(3):354-363.
55. Pope S, Artuch R, Heales S, Rahman S. Cerebral folate deficiency: Analytical tests and differential diagnosis. *J Inherit Metab Dis.* 2019;42(4):655-672.

# BÖLÜM 87

## MEGALOENSEFALİ İLE GİDEN METABOLİK HASTALIKLAR

Meltem UZUN<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Pediyatrik nörodejeneratif ve nörometabolik hastalıklarda klinik ve genetik olarak heterojen çok geniş bir grup hastalıktır. Ayrıntılı olarak hastanın şikayetleri, prenatal, natal postnatal, ve aile öyküsü, gelişim basamakları, muayene bulguları, labaratuvar, görüntüleme, metabolik ve genetik testler ve klinik bulguları değerlendirilerek tanı, tedavi ve izlem planlanmaktadır.

Bazı nörodejeneratif ve nörometabolik hastalıklarda klinik olarak anahtar bulgulardan birisi fizik muayenede makrosefali ve/veya megalensefalinin varlığıdır.

Bu bölümde megalensefalinin eşlik ettiği nörometabolik hastalıklarda klinik bulgular ve tanısal yaklaşımlar özetlenecektir. Bu nedenle bazı tanımları yapmak faydalı olacaktır.

Makrosefali, baş çevresi ölçümünün yaşa göre iki standart sapmadan (>98 persentil) daha büyük olmasıdır<sup>1</sup>. Her 50 çocuktan biri bu tanımlamaya uyduğu için, makrosefali yaygın bir durum olarak kabul edilir<sup>2</sup>. Rölatif makrosefali ise baş çevresi büyüklüğü iki standart sapmadan daha az olup, boy kiloya göre orantısızlığı mevcuttur. Baş çevresi ölçümünün ortasından oksiputa kadar olan daire sek-

linde ölçülüp yaş cinsiyet boya göre baş çevresi büyüme kartlarından kontrol edilip belirtilmemiştir<sup>3</sup>.

Hidrocefalide de artmış beyin omurilik sıvısı ventrikülleri genişleterek makrosefaliye yol açar<sup>4</sup>. Ventriküllerde bu genişleme ve bazen kominike ya da nonkominike olmasına göre değişik klinik gösterebilmektedir. Kominike hidrocefali, genellikle yapısal bir anormallik nedeniyle ventriküler sistemde tıkanma sonucu gelişirken nonkominike hidrocefali ise beyin omurilik sıvısı (BOS) nın araknoid villuslardan anormal emilimi neticesinde gelişir.

Yine bir diğer makrosefali nedeni subdural hematomlardır. Kronik subdural hematomlar en sık kazara olmayan travmanın sonucudur. Frontal ve parietal daha belirgin olarak saptanmaktadır<sup>5</sup>.

Makrosefali, ayrıca çok sayıda genetik sendromlarla birlikte olabilir. Bunlar; Akondroplazi ve diğer iskelet displazileri (orantısız olması nedeniyle göreceli makrosefali ile ortaya çıkabilir), neurofibromatosis type I, Sotos syndrome, Fragile X ve birçok kromozal anormalliklerdir.<sup>6,7</sup>

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Özel, Çocuk Hastalıkları ve Çocuk Nörolojisi Muayehanesi meltempirti@yahoo.com

## KAYNAKLAR

1. Jones KL, Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation, 6th edition. WB Saunders Company, Philadelphia 2006: 871-2.
2. Sandler AD, Knudsen MW, Brown TT et al. Neurodevelopmental dysfunction among nonreferred children with idiopathic megalencephaly. *J Pediatr* 1997; 131:320-4.
3. Sniderman A. Abnormal head growth. *Pediatr Rev* 2010;31:382-4. [1] Sniderman A. Abnormal head growth. *Pediatr Rev* 2010;31:382-4.
4. Liptak GS. Hydrocephalus. *Pediatric Clinical Advisor - Instant diagnosis and treatment*. 2nd edition, United States: Mosby Publications, 2007;281-2.
5. Hobbs C, Childs AM, Wynne J, et al. Subdural haematoma and effusion in infancy: an epidemiological study. *Arch Dis Child* 2005; 90:952.
6. Olney AH. Macrocephaly syndromes. *Semin Pediatr Neurol* 2007;14(3):128-135
7. Williams CA, Dagli A, Battaglia A. Genetic disorders associated with macrocephaly. *AmJ Med Genet A* 2008;146A(15):2023-2037
8. Leukoencephalopathies Associated with Macrocephaly Deborah L. Renaud, M.D. *Semin Neurol* 2012;32:34-41
9. Williams CA, Dagli A, Battaglia A. Genetic disorders associated with macrocephaly. *AmJ Med Genet A* 2008;146A(15):2023-2037
10. Phealan JA Lowe LH Glaiser Cm. Pediatric neurodegenerative White matter process: leukodystrophies and beyond. *Pediatr Radiol* 2008;38:729-749.
11. Schiidelgrundes im gesunden und krankhaften Zustiinde und aber den Einfluss derselben aUf Schiidelform, Gesichtsbidung und Gehirnbau. Berlin: Georg Reimer, 1857:89-128.
12. Fletcher HM. A case of megalencephaly. *Trans Pathol Soc (London)* ,1900;51 :230-2.
13. Wilson KAS. Megalencephaly. *J Neurol Psychopathol* 1934;14: 193-216.
14. Norman RM. Megalencephaly. *Greenfield's neuropathology*. London: Arnold, 1963: 350
15. DeMyer W. Megalencephaly: types, clinical syndromes, and management. *Pediatr Neurol* 1986; 2:321.
16. Winden KD, Yuskaitis CJ, Poduri A. Megalencephaly and macrocephaly. *Semin Neurol* 2015;35:277-87.
17. Mirzaa GM, Poduri A. Megalencephaly and hemimegalencephaly: breakthroughs in molecular etiology. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2014;166C:156-72.
18. A clinical review on megalencephaly A large brain as a possible sign of cerebral impairment Pavone et al. *Medicine* (2017) 96:26
19. Kaul R, Gao GP, Balamurugan K, Matalon R. Canavan Disease: Molecular basis of aspartoacylase deficiency. *J Inherit Metab Dis* 1994; 17:295.
20. Elpeleg ON, Anikster Y, Barash V, et al. The frequency of the C854 mutation in the aspartoacylase gene in Ashkenazi Jews in Israel. *Am J Hum Genet* 1994; 55-287.
21. Aspartoacylase gene in Canavan disease in non-Jewish patients. *Am J Hum Genet* 1995; 57:572-4
22. Michals K, Matalon R. Canavan disease. In: Raymond G, Eichler F, Fatemi A, Naidu S, eds. *Leukodystrophies*. London: Mac Keith Press; 2011;156-169
23. Surendran S, Michals-Matalon K, Quast MJ, et al. Canavan disease: a monogenic trait with complex genomic interaction. *Mol Genet Metab* 2003;80(1-2):74-80
24. Matalon R, Michals-Matalon K. Biochemistry and molecular biology of Canavan disease. *Neurochem Res* 1999;24(4):507-513
25. Steven JM, Curtis A, Given II. Case 99: Canavan Disease. *Radiology* 2006;241:310-24.
26. AL Baert, K Sartor, Massimo Filippi, Nicola de Stefano, Vincent Doussert. MR Imaging in white matter disease of the brain and spinal cord. *Medical Radiology/Diagnostik Imaging*. 2005.
27. Management of Neuroinflammatory Responses to AAV-Mediated Gene Therapies for Neurodegenerative Diseases Barbara A Perez <sup>1</sup> et al. *Brain Sci* 2020 Feb 22;10(2):119.
28. Gordon N. Alexander disease. *Eur J Paediatr Neurol*. 2003;7:395--399.
29. Brenner M, Johnson AB, Boespflug-Tanguy O, Rodriguez D, Goldman JE, Messing A. Mutations in GFAP, encoding glial fibrillary acidic protein, are associated with Alexander disease. *Nat Genet*. 2001;27:117---20.3.
30. Alexander WS. Progressive fibrinoid degeneration of fibrillary associated with mental retardation in a hydrocephalic infant. *Brain* 1949;72:373-381.
31. Reeves SA, Helman LJ, Allison A, Israel MA. Molecular cloning and primary structure of human glial fibrillary acidic protein. *Proc Nat Acad Sci*. 1989;86:5178---8.
32. Brownell E, Lee AS, Pekar SK, Pravtcheva D, Ruddle FH, Bayney RM. Glial fibrillary acid protein, an astrocytic-specific marker, maps to human chromosome 17. *Genomics*. 1991;10:1087---9.
33. Sawaisi Y. Review of Alexander disease: Beyond the classical concept of leukodystrophy. *Brain Dev* 2009;31:493-498.
34. Prust M, Wang J, Morizono H, Messing A, Brenner M, Gordon E, et al. GFAP mutations, age at onset, and clinical subtypes in Alexander disease. *Neurology*. 2011;77:1287---94, <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182309f72.6>
35. Springer S, Erlewein R, Naegel T, Becker I, Auer D, Grodd W, et al. Alexander disease: classification revisited and isolation of a neonatal form. *Neuropediatrics*. 2000;31:86---92.7.
36. Rodriguez D, Gauthier F, Bertini E, Bugiani M, Brenner M, Nguyen S, et al. Infantile Alexander disease: spectrum of GFAP mutations and genotype-phenotype correlation. *Am J Hum Genet*. 2001;69:1134---40.

37. Srivastava S, Naidu S. Alexander Disease. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJH, et al., editors. GeneReviews®. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1172/>
38. Li R, Johnson AB, Salomons G, Goldman JE, Naidu S, Quinlan R, et al. Glial fibrillary acidic protein mutations in infantile, juvenile, and adult forms of Alexander disease. *Ann Neurol*. 2005;57:310--26
39. Stumpf E, Masson H, Duquette A, Berthelet F, McNabb J, Lor-tie A, et al. Adult Alexander disease with autosomal dominant transmission: a distinct entity caused by mutation in the glial fibrillary acid protein gene. *Arch Neurol*. 2003;60:1307--12
40. Balbi P, Salvini S, Fundarò C, Frazzitta G, Maestri R, Mosah D, et al. The clinical spectrum of late-onset Alexander disease: a systematic literature review. *J Neurol*. 2010;257:1955--62, <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-010-5706-1>.
41. Graff-Radford J, Schwartz K, Gavrilova RH, Lachance DH, Kumar N. Neuroimaging and clinical features in type II (late-onset) Alexander disease. *Neurology*. 2014;82:49--56, <http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000438230.33223.bc>.
42. Atypical presentation of infantile Alexander disease without macrocephaly \_ Carmen Esmera, Miguel Villegas-Aguilera, Juan José Morales et al. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2016;73(3):196--201.
43. Van der Knaap MS, Naidu S, Breiter SN, Blaser S, Stroink H, Springer S, et al. Alexander disease: diagnosis with MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2001;22:541--52.
44. Pareyson D, Fancellu R, Mariotti C et al. Adult-onset Alexander disease: a series of eleven unrelated cases with review of the literature. *Brain* 2008;131:2321-2331.
45. R, Moller JR, Trapp BD, et al. Childhood ataxia with diffuse central nervous system hypomyelination. *Ann Neurol*. 1994;35:331-40.
46. Van der Knaap MS, Barth PG, Gabreels FJ, et al. A new leukoencephalopathy with vanishing white matter. *Neurology* 1997; 48: 845-55.
47. Bugiani M, Boor I, Powers JM, Scheper GC, van der Knaap MS. Leukoencephalopathy with vanishing white matter: a review. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2010;69(10):987-96.
48. PA, Vermeulen G, Konst AA, et al. Subunits of the translation initiation factor eIF2B are mutant in leukoencephalopathy with vanishing white matter. *Nat Genet* 2001; 29: 383-88.
49. Van der Knaap MS, Leegwater PA, Konst AA, et al. Mutations in each of the five subunits of translation initiation factor eIF2B can cause leukoencephalopathy with vanishing white matter. *Ann Neurol* 2002;
50. van der Lei HD, van Berkel CG, van Wieringen WN, et al. Genotype-phenotype correlation in vanishing white matter disease. *Neurology* 2010;75(17):1555-1559
51. Maletkovic J, Schiffmann R, Gorospe JR, et al. Genetic and clinical heterogeneity in eIF2B-related disorder. *J Child Neurol* 2008;23 (2):205-215
52. Scali O, Di Perri C, Federico A. The spectrum of mutations for the diagnosis of vanishing white matter disease. *Neurol Sci* 2006;27 (4):271-277.
53. Van der Knaap MS, Kamphorst W, Barth PG, et al. Phenotypic variation in leukoencephalopathy with vanishing white matter. *Neurology* 1998; 51: 540-47.
54. Labauge P, Horzinski L, Ayrignac X, et al. Natural history of adult-onset EIF2B-related disorders: a multi-centric survey of 16 cases. *Brain* 2009;132(Pt 8):2161-2169.
55. Van der Knaap MS, Breiter SN, Naidu S, Hart AAM, Valk J. Defining and categorizing leukoencephalopathies of unknown origin: MR imaging approach. *Radiology* 1999; 213: 121-33.
56. Schiffmann R, Fogli A, Van Der Knaap MS, Boespflug-Tanguy O. Childhood ataxia with central nervous system hypomyelination/vanishing white matter. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, et al, eds. GeneReviews™. [Internet] [Updated 2010 Feb 9]; 2003.
57. Vanderver A, Schiffmann R, Timmons M, et al. Decreased asialotransferrin in cerebrospinal fluid of patients with childhood-onset ataxia and central nervous system hypomyelination/vanishing white matter disease. *Clin Chem*. 2005;51(11):2031-42.
58. der Knaap MS, Valk J, Barth PG, Smit LM, van Engelen BG, Tortori Donati P. Leukoencephalopathy with swelling in children and adolescents: MRI patterns and differential diagnosis. *Neuroradiology* 1995;37:679-86. <http://dx.doi.org/10.1007/BF00593394> . PMID:8748906
59. Leukoencephalopathies Associated with Macrocephaly Deborah L. Renaud, *Semin Neurol* 2012;32:34-41. *Seminars in Neurology* Vol. 32 No. 1/2012
60. Leegwater PA, Yuan BQ, van der Steen J, et al. Mutations of MLC1 (KIAA0027), encoding a putative membrane protein, cause megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts. *Am J Hum Genet* 2001;68(4):831-838
61. López-Hernández T, Ridder MC, Montolio M, et al. Mutant Glial-CAM causes megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts, benign familial macrocephaly, and macrocephaly with retardation and autism. *Am J Hum Genet* 2011;88(4):422-432
62. López-Hernández T, Sirisi S, Capdevila-Nortes X, et al. Molecular mechanisms of MLC1 and GLIAL-CAM mutations in megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts. *Hum Mol Genet* 2011;20(16):3266-3277
63. Gorospe JR, Singhal BS, Kainu T, et al. Indian Agarwal megalencephalic leukodystrophy with cysts is caused by a common MLC1 mutation. *Neurology* 2004;62(6):878-882.

64. Gelal F, Apaydın M, Çallı C, Erdem G, Varer M, Uluç E. Van der Knaap lökoensefalopatisi: BT, MRG, MR spektroskopisi ve difüzyon MRG bulguları. *Türk J Diagn İntervent Radiol* 2001; 7:446-51.
65. Topçu M, Saatci I, Topçuoğlu MA, et al. Megalencephaly and leukodystrophy with mild clinical course: a report on 12 new cases. *Brain Dev* 1998; 20:142-53. 3.
66. Lindner m, Kölker S, Schulze A, Christensen E, Greenberg CR, Hoffmann GF. Neonatal screening for glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *J Inherit Metab Dis* 2004; 27:851-9..
67. Morton DH, Bennett MJ, Seargeant LE, Nichter CA, Kelley RI. Glutaricaciduria type 1: A common episodic encephalopathy and spastic paralysis in the Amish of Lancaster Country, Pennsylvania. *AM J Med Genet* 1996; 59:1006-11.
68. Greenberg GR, Reimer D, Singal R, Triggs-Raine B, Chudley AE, Dilling LA, Philipps S, Haworth JC, Seargeant LE, Goodman SI. AG-to-T transversion at the +5 position of intron 1 in the glutaryl CoA-dehydrogenase gene is associated with the Island Lake variant of glutaric acidemia type 1. *Hum Mol Genet* 1995; 4:493-5.
69. Austin Larson, MD<sup>1,2</sup> and Steve Goodman, MD, Glutaric Acidemia Type 1 Synonyms: GA-1, GCDH Deficiency, Glutaric Aciduria Type 1, Glutaryl-CoA Dehydrogenase Deficiency,<sup>2</sup> Created: September 19, 2019.
70. Bjugstad KB, Goodman SI, Freed CR. *J Pediatr* 2000;137: 681-6.
71. Boy N, Mengler K, Thimm E, Schiergens KA, Marquardt T, Weinhold N, Marquardt I, Das AM, Freisinger P, Grünert SC, Vossbeck J, Steinfeld R, Baumgartner MR, Beblo S, Dieckmann A, Näke A, Lindner M, Heringer J, Hoffmann GF, Mühlhausen C, Maier EM, Ensenuer R, Garbade SF, Kölker S. Newborn screening: a disease-changing intervention for glutaric aciduria type 1. *Ann Neurol*. 2018;83:970-9. PubMed PMID: 29665094.
72. Herskovitz M, Goldsher D, Sela BA, Mandel H. Subependymal mass lesions and peripheral polyneuropathy in adult-onset glutaric aciduria type I. *Neurology*. 2013;81:849-50. PubMed PMID: 23884036.
73. Serrano Russi A, Donoghue S, Boneh A, Manara R, Burlina AB, Burlina AP. Malignant brain tumors in patients with glutaric aciduria type I. *Mol Genet Metab*. 2018;125:276-80. PubMed PMID: 30217722.
74. Amir N, Elpeleg ON, Shalev RS, Christensen E. Glutaric aciduria type 1: enzymatic and neuroradiologic investigations in two kindreds. *J Pediatr* 1989; 114: 983-9.
75. Twomey, Eileen EL, Naughten, ER, Donoghue VB, Ryan S. Neuroimaging findings in glutaric aciduria type 1. *Pediatr Radiol* 2003; 33: 823-30.
76. Vester ME, Visser G, Wijburg F, van Spronsen FJ, Williams M, van Rijn RR. Occurrence of subdural hematomas in Dutch glutaric aciduria type 1 patients. *Eur J Pediatr*. 2016;175:1001-6. PubMed PMID: 27246831.
77. Renner C, Razeghi S, Uberall MA, et al. Clinically asymptomaticglutaric aciduria type 1 in a 4 5/12 year old girl with bilateralttemporal arachnoid cysts. *J Inherit Metab Dis* 1997; 20: 840-1.
78. Therrell BL, Padilla CD, Loeber JG, et al. Current status of newborn screening worldwide: 2015. *Semin Perinatol* 2015; 39:171.
79. Crombez EA, Cederbaum SD, Spector E, et al. Maternal glutaric acidemia, type I identified by newborn screening. *Mol Genet Metab* 2008; 94:132.
80. Christensen E. A fibroblast glutaryl-CoA dehydrogenase assayusing detritiation of 3H-labelled glutaryl-CoA: application in thegenotyping of the glutaryl-CoA dehydrogenase locus. *Clin ChimActa* 1993; 220: 71-80.
81. Kölker S, Christensen E, Leonard JV, et al. Guideline for the diagnosis and management of glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency glutaric aciduria type 1. *J Inherit Metab Dis* 2007; 30: 5-22.
82. Rzem R, Van Schaftingen E, Veiga-da-Cunha M. The gene mutated in l-2-hydroxyglutaric aciduria encodes l-2-hydroxyglutarate dehydrogenase. *Biochimie* 2006;88(1):113-116.
83. Barbot C, Fineza I, Diogo L, et al. L-2-Hydroxyglutaric aciduria: clinical, biochemical and magnetic resonance imaging in six Portuguese pediatric patients. *Brain Dev* 1997;19(4):268-273.
84. Moroni I, D'Incerti L, Farina L, Rimoldi M, Uziel G. Clinical, biochemical and neuroradiological findings in L-2-hydroxyglutaric aciduria. *Neurol Sci* 2000;21(2):103-108.
85. Rzem R, Vincent MF, Van Schaftingen E, Veiga-da-Cunha M. L-2- hydroxyglutaric aciduria, a defect of metabolite repair. *J Inherit Metab Dis* 2007;30(5):681-689
86. D'Incerti L, Farina L, Moroni I, Uziel G, Savoirdo M. L-2-Hydroxyglutaric aciduria: MRI in seven cases. *Neuroradiology* 1998;40 (11):727-733.
87. Yilmaz K. Riboflavin treatment in a case with l-2-hydroxyglutaric aciduria. *Eur J Paediatr Neurol* 2009;13(1):57-60.
88. Suzuki K, Suzuki Y. Globoid cell leukodystrophy (Krabbe's disease): deficiency of galactocerebroside beta-galactosidase. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1970 Jun;66(2):302-9.
89. Graziano AC, Cardile V. History, genetic, and recent advances on Krabbe disease. *Gene*. 2015 Jan 15;555(1):2-13.
90. Suzuki K. Globoid cell leukodystrophy (Krabbe's disease): update. *J Child Neurol*. 2003 Sep;18(9):595-603.
91. Bascou N, DeRenzo A, Poe MD, Escolar ML. A prospective natural history study of Krabbe disease in a patient cohort with onset between 6 months and 3 years of life. *Orphanet J Rare Dis*. 2018 Aug 09;13(1):126.

92. Duffner PK, Barczykowski A, Jalal K, Yan L, Kay DM, Carter RL. Early infantile Krabbe disease: results of the World-Wide Krabbe Registry. *Pediatr Neurol*. 2011 Sep;45(3):141-8.
93. Choi S, Enzmann DR. Infantile Krabbe disease: complementary CT and MR findings. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1993 Sep-Oct;14(5):1164-6.
94. Tokushige S, Sonoo T, Maekawa R, Shiota Y, Hanajima R, Terao Y, Matsumoto H, Hossain MA, Sakai N, Shioo Y. Isolated pyramidal tract impairment in the central nervous system of adult-onset Krabbe disease with novel mutations in the GALC gene. *Brain Dev*. 2013 Jun;35(6):579-81.
95. Luzi P, Rafi MA, Wenger DA. Structure and organization of the human galactocerebrosidase (GALC) gene. *Genomics*. 1995 Mar 20;26(2):407-9.
96. Allewelt H, Taskindoust M, Troy J, Page K, Wood S, Parikh S, Prasad VK, Kurtzberg J. Long-Term Functional Outcomes after Hematopoietic Stem Cell Transplant for Early Infantile Krabbe Disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018 Nov;24(11):2233-2238.
97. Escolar ML, Poe MD, Martin HR, Kurtzberg J. A staging system for infantile Krabbe disease to predict outcome after unrelated umbilical cord blood transplantation. *Pediatrics*. 2006 Sep;118(3):e879-89
98. Regier DS, Tift CJ. GLB1-Related Disorders. In: *GeneReviews(R)*. Edited by Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJH, Bird TD, Fong CT, Smith RJH, Stephens K. Seattle (WA) 2013
99. Brunetti-Pierri N, Scaglia F. GM1 gangliosidosis: review of clinical, molecular, and therapeutic aspects. *Molecular Genetics and Metabolism* 2008;94:391–396 [
100. Suzuki Y NE, Matsuda J, Higaki K, Oshima A. The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease.  $\beta$ -Galactosidase Deficiency ( $\beta$ -Galactosidosis): GM1 Gangliosidosis and Morquio B Disease. Edited by Valle B, Vogelstein Kinzler, Antonakis Balabala, Scriver Childs, Sly 2008
101. Özkara H, Topçu M, Renda Y. Sandhoff disease in Turkish population. *Brain Dev-Jpn* 1997;19(7):469-72 [http://dx.doi.org/10.1016/S0387-7604\(97\)00061-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0387-7604(97)00061-2)
102. Kaback M., Lim-Steele J., Dabholkar D., Brown D., Levy N. and Zeiger K., Tay-Sachs disease—carrier screening, prenatal diagnosis, and the molecular era. An international perspective, to The International TSD Data Collection Network, *JAMA* 270(19) (1993), 2307–2315.
103. Rosengren B., Månsson J.E. and Svennerholm L., Composition of gangliosides and neutral glycosphingolipids of brain in classical Tay-Sachs and Sandhoff disease: More lyso-GM2 in Sandhoff disease? *J Neurochem* 49(3) (1987), 834–840.
104. Roze E., Paschke E., Lopez N., Eck T., Yoshida K. and Maurel-Ollivier A., et al., Dystonia and parkinsonism in GM1 type 3 gangliosidosis, *Mov Disord Off J Mov Disord Soc* 20(10) (2005), 1366–1369.
105. Muthane U., Chickabasaviah Y., Kaneski C., Shankar S.K., Narayanappa G. and Christopher R., et al., Clinical features of adult GM1 gangliosidosis: Report of three Indian patients and review of 40 cases, *Mov Disord Off J Mov Disord Soc* 19(11) (2004), 1334–1341.
106. Maciel R.O.H., Pedrosa J.L. and Barsottini O.G.P., Facial grimacing as a clue for the diagnosis of GM1 type 3 gangliosidosis, *Arq Neuropsiquiatr* 69 (2011), 406–407.
107. Sandhoff K. The GM2-gangliosidosis and the elucidation of the beta-hexosaminidase system. *Adv Genet* 2001;44:67-91. [http://dx.doi.org/10.1016/S0065-2660\(01\)44072-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0065-2660(01)44072-7)
108. Kuroki Y, Itoh K, Nadaoka Y, Tanaka T, Sakuraba H. A novel missense mutation is present in the B-hexosaminidaseB-subunit gene of a Japanese patient with infantile Sandhoff disease. *Biochem Biophys Res Commun* 1995;212(2):564-71. <http://dx.doi.org/10.1006/bbrc.1995.2007> PMID:7626071
109. Clarke J.T.R., Mahuran D.J., Sathe S., Kolodny E.H., Rigat B.A. and Raiman J.A., et al., An open-label Phase I/II clinical trial of pyrimethamine for the treatment of patients affected with chronic GM2 gangliosidosis (Tay-Sachs or Sandhoff variants), *Mol Genet Metab* 102(1) (2011), 6–12.
110. Osher E., Fattal-Valevski A., Sagie L., Urshanski N., Amir-Levi Y. and Katzburg S., et al., Pyrimethamine increases  $\beta$ -hexosaminidase A activity in patients with Late Onset Tay Sachs, *Mol Genet Metab* 102(3) (2011), 356–363.
111. . Osher E., Fattal-Valevski A., Sagie L., Urshanski N., Sagiv N. and Peleg L., et al., Effect of cyclic, low dose pyrimethamine treatment in patients with Late Onset Tay Sachs: An open label, extended pilot study, *Orphanet J Rare Dis* 10 (2015), 45.
112. Shapiro B.E., Pastores G.M., Gianutsos J., Luzy C. and Kolodny E.H., Miglustat in late-onset Tay-Sachs disease: A 12-month, randomized, controlled clinical study with 24 months of extended treatment, *Genet Med Off J Am Coll Med Genet* 11(6) (2009), 425–433.
113. Gravel RA, Triggs-Raine BL, Mahuran DJ. Biochemistry and genetics of Tay-Sachs disease. *Can J Neurol Sci*. 1991 Aug;18(3 Suppl):419-23.
114. Aydin K, Bakir B, Tatli B, Terzibasoglu E, Ozmen M. Proton MR spectroscopy in three children with Tay-Sachs disease. *Pediatr Radiol*. 2005 Nov;35(11):1081-5.
115. Clinical and Molecular Characteristics of Two Chinese Children with Infantile Sandhoff Disease and Review of the Literature. Min Liu, Danping Huang, Hongying Wang, Lei Zhao, Qi Wang, Xuqin Chen. *Journal of Molecular Neuroscience* volume 70,2020; 481–487.
116. Tay-Sachs Disease. Praveen Kumar Ramani<sup>1</sup>, Bindu Parayil Sankaran In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan.

# BÖLÜM 88

## TEDAVİ EDİLEBİLİR NÖROMETABOLİK HASTALIKLAR VE NÖROMETABOLİK HASTALIKLARDA TEDAVİ SEÇENEKLERİ

Ümmü ALAKUŞ SARI<sup>1</sup>  
Fatih KARDAŞ<sup>2</sup>

### GİRİŞ

Kalıtsal metabolik hastalıklar tek gen kusurlarına bağlı, esas olarak bir enzim, transport proteini veya kofaktör eksikliğinden kaynaklanır. Yaklaşık 1500 kalıtsal metabolik bozukluk tanımlanmıştır.<sup>1</sup> Patofizyolojinin temelinde toksik maddenin birikmesi ve son ürün eksikliği rol oynar. Kalıtsal metabolik bozukluklar intrauterin dönemden yaşlılığa kadar herhangi bir yaşta bulgu verebilir. Karaciğer, kalp, kas, böbrekler dahil olmak üzere birçok organ etkilenirken çoğunda da sinir sistemi etkilenmektedir. Adeta bir bukalemun gibi, bireysel olarak izole konvülsiyon veya hareket bozukluktan komaya kadar değişen çeşitli nörolojik semptom ve bulgularla şiddeti değişken şekilde kendini gösterebilir. Özellikle uyumsuz nörolojik bulgular, gelişimsel gerilik ve gerileme ve/veya dismorfik bulgular, cilt-göz-visseral organ tutulumu gibi sistemik bulgular, anormal vücut kokusu varlığında kalıtsal metabolik hastalıklardan şüphe edilmelidir. Akriba evliliğinin olması, ailede etiyojisi bilinmeyen ölüm veya nörolojik hastalık öyküsü kalıtsal metabolik hastalıklar lehinedir. Spesifik elektroensefalografi (EEG) veya beyin manyetik rezonans

görüntüleme (MRG) bulguları doğru tanıya yönelik önemli ipuçları sağlayabilir. Örneğin akçaağaç şurubu idrar hastalığının karakteristik EEG bulgusu 'tarak benzeri ritmdir. Piruvat dehidrogenaz kompleks eksikliğinde veya glisin enfalopatisinde MRG disgenetik korpus kallozum eşlik edebilir.<sup>2</sup>

Tedavi edilebilir bozukluğun kaçırılmaması önemlidir. Mortalite ve kalıcı sekellerin önüne geçilebilmesi için tanının erken konulabilmesi, fırsat penceresinde yakalanması gerekir. Neonatal tarama programları, hızlı ve ucuz teknolojilerin ortaya çıkması ile tüm ekzom veya genom sekanslamadaki gelişmeler ve kalıtsal metabolik hastalıklar açısından klinik şüphe indeksinin yüksek olması bu amaca katkı sağlamaktadır. Metabolomiks ve transkriptomiks gibi entegre multi-omik analizlerin klinik alanlarda kullanımının da tedavi edilebilir hastalıkların keşiflerini daha da hızlandırması beklenmektedir.<sup>3</sup>

Çoğu kalıtsal metabolik bozukluk, bozulmuş metabolik yolağın homeostazının restorasyonu yoluyla tedavi edilebilir. Temel tedavi yaklaşımları substrat ve alternatif metabolit birikimini azaltmak için diyet kısıtlamaları,

<sup>1</sup> Uzm. Dr., SBÜ, Kayseri Şehir Hastanesi, Çocuk Metabolizma Kliniği, drpembeustkoyuncu@gmail.com

<sup>2</sup> Prof. Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Beslenme ve Metabolizma BD., fkardas@erciyes.edu.tr

Karaciğer/organ trasplantasyonu ile enzim aktivitesi kalıcı olarak sağlanarak metabolik kusur kısmen düzeltilebilir. Seçilmiş vakalarda modifiye edici tedavi seçeneğidir. Üre döngü bozukluklarında ve organik asidemilerde hayatı tehdit edici metabolik kriz sıklığını ve nörolojik hasar riskini azaltılabilir, diyet toleransında artış sağlayabilir. Heterolog hepatosit transferi ağır üre döngü bozukluğu olan hastalara yapılmış ve geçici metabolik stabilizasyon sağlayabilmiştir.<sup>8</sup>

Kalıtısal metabolik hastalıklar tek gen bozukluğuna bağlı geliştiğinden prensip olarak mutasyona uğramış genin değiştirilmesi kesin bir tedavi sağlayacaktır. Ancak kan beyin bariyeri, immun yanıt, hücrel toksisite, potansiyel onkogenез, transgen kayıpları ve etik konular gibi engeller mevcuttur. Gen tedavisi presemptomatik metakromatik lökodistrofi, erken evre serebral form adrenolökodistrofi hastalarına yapılmış ve yüz güldürücü sonuçlar alınmıştır. Fabry hastalığı, mukopolisakkaridoz tip III dahil olmak üzere birçok kalıtısal hastalıkta gen tedavisi çalışmaları devam etmektedir. Ototolog hematopoetik kök hücrelerin ünlü genom düzenleme tekniği CRISPR / Cas9 sistemi kullanılarak yapılan genom modifikasyonu kalıtısal metabolik hastalıkların küratif tedavisi için umut vericidir.<sup>9</sup>

Önce etkilenen kişiye tedavi ve sonra aileye genetik danışmanlık sağlanmalıdır.

Tablo 1, 2 ve 3'te ensefalopati, nöbet, gelişimsel veya bilişsel gerilik ile ilişkili tedavi edilebilir kalıtısal metabolik hastalıklara örnekler verilerek sorumlu genler, kalıtım şekilleri, klinik ve laboratuvar bulguları ve tedavi seçenekleri özet olarak sunulmuştur.<sup>3,10-18</sup>

## KAYNAKLAR

1. Ferreira CR, Rahman S, Keller M, et al. An international classification of inherited metabolic disorders. *J Inherit Metab Dis.* 2021 Jan;44(1):164–77.
2. Saudubray JM, Garcia-Cazorla A. Inborn Errors of Metabolism Overview: Pathophysiology, Manifestations, Evaluation, and Management. *Pediatr Clin North Am.* 2018 Apr;65(2):179–208.
3. Karnebeek CDM van, Sayson B, Lee JY, et al. Metabolic Evaluation of Epilepsy: A Diagnostic Algorithm With Focus on Treatable Conditions. *Front Neurol.* 2018 Dec;9:1016.
4. Gambello MJ, Li H. Current strategies for the treatment of inborn errors of metabolism. *J Genet Genomics.* 2018 Feb;45(2):61–70.
5. Lewis G, Morrill AM, Conway-Allen SL, et al. Review of Cerliponase Alfa: Recombinant Human Enzyme Replacement Therapy for Late-Infantile Neuro-nal Ceroid Lipofuscinosis Type 2. *J Child Neurol.* 2020 Apr;35(5):348–53.
6. Narita A, Shirai K, Itamura S, et al. Ambroxol chaperone therapy for neuronopathic Gaucher disease: A pilot study. *Ann Clin Transl Neurol.* 2016 Feb 2;3(3):200–15.
7. Meyburg J, Opladen T, Spiekerkötter U, et al. Human heterologous liver cells transiently improve hyperammonemia and ureagenesis in individuals with severe urea cycle disorders. *J Inherit Metab Dis.* 2018 Jan;41(1):81–90.
8. Tan EY, Boelens JJ, Jones SA, Wynn RF. Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Inborn Errors of Metabolism. *Front Pediatr.* 2019 Oct 25;7:433.
9. Ferrari G, Thrasher AJ, Aiuti A. Gene therapy using haematopoietic stem and progenitor cells. *Nat Rev Genet.* 2021 Apr;22(4):216–234.
10. Saudubray JM, Baumgartner MR, Walter J. Inborn Metabolic Diseases. 6th ed. Berlin, Heidelberg: Springer, Berlin, Heidelberg; 2016.
11. Shchelochkov OA, Carrillo N, Venditti C. Propionic Acidemia. In: GeneReviews®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2021. [Updated 2016 Oct 6]
12. Sharma S, Prasad AN. Molecular Sciences Inborn Errors of Metabolism and Epilepsy: Current Understanding, Diagnosis, and Treatment Approaches. *Int J Mol Sci.* 2017 Jul 2;18(7):1384.
13. Assi L, Saklawi Y, Karam PE, et al. Treatable Genetic Metabolic Epilepsies. *Curr Treat Options Neurol.* 2017 Sep;19(9):30.
14. Saini, Sharma S. Biotin-thiamine-responsive basal ganglia disease in children: A treatable neurometabolic disorder. *Ann Indian Acad Neurol.* 2021 Mar-Apr;24(2):173.
15. Alghamdi M, Bashiri FA, Abdelhakim M, et al. Phenotypic and molecular spectrum of pyridoxamine-5'-phosphate oxidase deficiency: A scoping review of 87 cases of pyridoxamine-5'-phosphate oxidase deficiency. *Clin Genet.* 2021 Jan;99(1):99–110.
16. Ganetzky R, McCormick EM, Falk MJ. Primary Pyruvate Dehydrogenase Complex Deficiency Overview. In: GeneReviews®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2021. [Updated 2021 Jun 17]
17. Motte J, Fisse AL, Grüter T, et al. Novel variants in a patient with late-onset hyperprolinemia type II: diagnostic key for status epilepticus and lactic acidosis. *BMC Neurol.* 2019 Dec;19(1).
18. Hoytema van Konijnenburg EMM, Wortmann SB, Koelewijn MJ, et al. Treatable inherited metabolic disorders causing intellectual disability: 2021 review and digital app. *Orphanet J Rare Dis.* 2021 Apr 12;16(1):170.

# BÖLÜM 89

## PEDİATRİK NÖROLOJİ HASTALARINDA METABOLİK KEMİK HASTALIKLARI VE OSTEOPOROZ

Özlem YAYICI KÖKEN<sup>1</sup>  
Deniz YILMAZ<sup>2</sup>

### GİRİŞ

Bugüne kadar etiyojisi, patofizyolojisi ve semptomatolojisi birbirinden çok farklı spektrumda 600'den fazla nörolojik hastalık tanımlanmıştır.<sup>1</sup> Farklı nörolojik hastalıklara ait klinik kanıtlar nörofizyolojideki farklılıkların kemik fizyolojisinde değişikliklere yol açarak kemik mineral dansitesinde azalmaya, kemikte mikroyapısal bozulmalara ve kemik kitlesinde kayba yol açarak osteopeni/osteoporoz gelişimine ve kırık riskinde artışa sebep olduğunu ve doğrudan veya dolaylı olarak kişilerin iskelet sistemini etkilediğini göstermektedir.<sup>2</sup> İskelet sistemi, hareketin sağlanması, kaslar ve yumuşak dokular için bir çerçeve ve destek doku oluşturması, hayati organların korunması, mineral ve yağ depolanması, kemik iliğinin devamı ve kan hücrelerinin regülasyonu gibi çok önemli görevler üstlenmektedir.<sup>3</sup> Bu sebeple iskelet sistemini oluşturan kemiklerin sağlığının korunması genel sağlık ve iyilik durumu için çok önemlidir. Akut, subakut ve/veya kronik seyir gösterebilen nörolojik hastalıkların, kemik gelişiminin en aktif olduğu süt çocukluğu, çocukluk ve adolesan dönemlerinde görüldüğü göz önünde bulundurulduğunda kemik metabolizması üzerine doğrudan ve/veya do-

laylı etkileri ile komorbiditeye yol açmalarının kaçınılmaz olduğu yadsınamaz bir gerçektir.

Özellikle serebral palsi (SP) ve duchenne musküler distrofi (DMD) başta olmak üzere çeşitli pediatrik nörolojik hastalıkları içeren prelinik ve klinik çalışmalar; immobilité, beslenme yetersizliği, diyet modifikasyonu veya fiziksel aktivite seviyesindeki değişikliklerin yanı sıra kemiklerde sekonder değişikliklere yol açan ortak hormonal, immün, moleküler ve hücresele yolaklara da ışık tutmuştur. Bu yolaklar arasında kemiğin ana metabolik ihtiyaçlarının karşılanamaması dışında periferik ve santral sinir sistemi aktivasyonu, inflamatuvar yolaklar, glutamat sinyalizasyonunda değişiklikler, sempatik sinir sistemi (SSS) ve parasempatik sinir sistemi (PSS) regülasyon bozukluğu ve hipotalamuz-hipofiz ve adrenal aks (HHA) disregülasyonu sayılabilir.<sup>2</sup> Pediatrik nörolojik hastalıklara ve komorbiditelerine ikincil olarak meydana gelen değişiklikler kemikler üzerinde istenmeyen ve olumsuz etkilere yol açmaktadır. Tüm bunlara ek olarak birçok nörolojik hastalığın tedavisinde kullanılan steroid, antiepileptik ilaçlar gibi tedaviler bağımsız olarak ve/veya mevcut duruma ek yük getirecek bir şekilde kemik kaybına katkıda bulunabilmektedir.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD. drozlemkoken@gmail.com

<sup>2</sup> Doç. Dr., Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Kliniği, dayilmaz2002@yahoo.com

özgü ALP seviyelerinin artmış olduğu gösterilmiştir.<sup>44</sup> Her ne kadar daha fazla prelinik ve klinik çalışmaya ihtiyaç duyulsa da, mevcut kanıtlar antiepileptik ilaç kullanan epilepsi hastalarında gerek PTH seviyesindeki artışın, gerekse de D vitamini ve kemik metabolizmasındaki değişikliklerin kesin olduğuna işaret etmektedir.

### Nöromusküler Hastalıklar (NMH)

Nöromusküler hastalıklarda (NMH); D vitamini düşüklüğü, beslenme yetersizlikleri, immobilité ve ilaç tedavileri kemik sağlığını olumsuz yönde etkilemektedir.<sup>45</sup> DMD, NMH'lerin en yaygın olanıdır ve NMH'ler içinde kemik sağlığı açısından en çok incelenen kas hastalığıdır. DMD hastalarının çok büyük kısmında azalmış kemik mineral dansitesi değerleri, kemik yıkımı ile ilgili belirteçlerde artış, hipokalsüri, kırık oranında artış ve D vitamini eksikliği bildirilmiştir.<sup>46</sup> Mevcut DMD tedavilerine bakıldığında kemik sağlığı üzerindeki istenmeyen etkileri nedeniyle steroidlerin rutin olarak tedavide kullanılması endişe vericidir. Kortikosteroidlerin DMD hastalarında vertebra fraktürü riskini arttırıyor olabileceğini iddia eden çalışmalar olmakla birlikte, DMD'de kortikosteroid kullanımının spesifik olarak kırık riskini arttırdığına dair kesin kanıt yoktur.<sup>47</sup> Son yıllarda DMD hastalarında teriparatid kullanımının kemik mineral dansitesi değerlerinde ve hayat kalitesinde iyileşmeye sebep olduğu saptanmış ancak epifizi açık olan çocuklarda osteosarkom gelişimine neden olabileceği bildirilmiştir.<sup>48</sup> DMD hastalarında kemik mineral dansitesinin Z-skorumları ile takibi, başta vertebra olmak üzere kemik grafilerinin düzenli aralıklarla çekilmesi ve klinik monitörizasyon gereklidir. Tedavi seçenekleri arasında D vitamini, kalsiyum desteği ve pamidronat veya zolendronat gibi bifosfonatlar yer almaktadır.<sup>8</sup>

Diğer bir nöromusküler hastalık olan spinal musküler atrofide kemik dansitesinde azalma, D vitamini eksikliği, kemik yıkımı ile ilgili

belirteçlerde artış ve asemptomatik vertebra kırıkları bildirilmiş olup, SMN proteininin osteoklast gelişiminde ve kemik rezorpsiyon aktivitesinde fonksiyonel bir rolü olduğu iddia edilmiştir.<sup>49,50</sup>

### Hiperkinetik Hareket Bozuklukları

Hareket bozuklukları ile metabolik kemik hastalıkları arasındaki ilişki nadiren incelenmiştir. Tourette sendromunun da dahil olduğu tik bozukluklarında çocuklar dışarıya daha az çıkmayı tercih ettiği veya çıkabildiği için güneş ışığı maruziyetinde azalmaya bağlı D vitamini eksikliği tespit edilmiştir. Ayrıca Tourette sendromunda kullanılan nöroleptiklerin yan etkisi olan hiperprolaktinemi de kemik mineral dansitesinde azalmaya neden olmaktadır.<sup>51</sup>

Yapılan bir çalışmada D vitamini düzeyinin düşük olduğu hastalarda huzursuz bacak sendromu gelişme riskinin daha yüksek olduğu ve D vitamini tedavisi ile bulgularda iyileşme saptandığı bildirilmiştir.<sup>51</sup>

### KAYNAKLAR

1. Swaiman, Kenneth F, Stephen Ashwal, et al. Swaiman's Pediatric Neurology: Principles and Practice. 2018. Internet resource.
2. Kelly RR, Sidles SJ, LaRue AC. Effects of Neurological Disorders on Bone Health. *Front Psychol.* 2020;11:612366.
3. Exeter D, Connell DA. Skeletal muscle: functional anatomy and pathophysiology. *Semin Musculoskelet Radiol.* 2010;14:97-105
4. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Metabolik Kemik Hastalıkları. 2013 p 4-55
5. Houlihan CM, Stevenson RD. Bone density in cerebral palsy. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2009;20:493508.
6. Hahn HB. Osteopenic Bone Diseases In: Koopman WJ. *Arthritis and Allied Conditions.* 13th Edition. Williams&Wilkins Company,1997, p:2203-2250.
7. Misra M, Pacaud D, Petryk A, Collett-Solberg PF, Kappy M. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics* 2008;122:398-417.
8. Ko A, Kong J, Samadov F et al. Bone health in pediatric patients with neurological disorders. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2020 Mar;25(1):15-23.
9. Murthy L, Dreyer P, Suriyaarachchi P, et al. Association between High Levels of Parathyroid Hormone and Frailty: The Nepean Osteoporosis and Frailty (NOF) Study. *J Frailty Aging.* 2018;7(4):253-257.

10. Ducky P, Amling M, Takeda S, et al. Leptin inhibits bone formation through a hypothalamic relay: a central control of bone mass. *Cell*. 2000 Jan 21;100(2):197-207.
11. Takeda S, Eleftheriou F, Levasseur R, et al. Leptin regulates bone formation via the sympathetic nervous system. *Cell*. 2002 Nov 1;111(3):305-17.
12. Eleftheriou F. Impact of the Autonomic Nervous System on the Skeleton. *Physiol Rev*. 2018 Jul 1;98(3):1083-1112.
13. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Jan;96(1):53-8.
14. Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int* 2005;16:713-6.
15. Soderpalm AC, Magnusson P, Ahlander AC, et al. Low bone mineral density and decreased bone turnover in Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 2007;17:919-28.
16. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:53-8.
17. Zhang Y, Zheng YX, Zhu JM, Zhang JM, Zheng Z. Effects of antiepileptic drugs on bone mineral density and bone metabolism in children: a meta-analysis. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2015;16(7):611-621.
18. Verrotti A, Coppola G, Parisi P, Mohn A, Chiarelli F. Bone and calcium metabolism and antiepileptic drugs. *Clin Neurol Neurosurg* 2010;112:1-10.
19. Canalis E. Mechanisms of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol* 2003;15:454-7.
20. Simm PJ, Bicknell-Royle J, Lawrie J, et al. The effect of the ketogenic diet on the developing skeleton. *Epilepsy Res* 2017;136:62-6.
21. Grover M, Bachrach LK. Osteoporosis in Children with Chronic Illnesses: Diagnosis, Monitoring, and Treatment. *Curr Osteoporos Rep*. 2017 Aug;15(4):271-282.
22. Bachrach LK. Diagnosis and treatment of pediatric osteoporosis. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2014 Dec;21(6):454-60.
23. Galindo-Zavala R, Bou-Torrent R, Magallanes-López B, et al. Expert panel consensus recommendations for diagnosis and treatment of secondary osteoporosis in children. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2020 Feb 24;18(1):20.
24. Alvarez Zaragoza C, Vasquez Garibay EM, García Contreras AA, et al. Bone mineral density and nutritional status in children with quadriplegic cerebral palsy. *Arch Osteoporos*. 2018 Mar 4;13(1):17
25. Nazif H, Shatla R, Elsayed R, et al. Bone mineral density and insulin-like growth factor-1 in children with spastic cerebral palsy. *Childs Nerv Syst*. 2017 Apr;33(4):625-630.
26. Trinh A, Wong P, Fahey MC, et al. Longitudinal changes in bone density in adolescents and young adults with cerebral palsy: A case for early intervention. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2019 Oct;91(4):517-524.
27. Cheng SW, Ko CH, Lee CY. The effect of anticonvulsant use on bone mineral density in non-ambulatory children with cerebral palsy. *Hong Kong Med J*. 2016 Jun;22(3):242-8.
28. Bisson EJ, Finlayson ML, Ekuma O, Leslie WD, Marrie RA. Multiple sclerosis is associated with low bone mineral density and osteoporosis. *Neurol Clin Pract*. 2019 Oct;9(5):391-399.
29. Huang Z, Qi Y, Du S, Chen G, Yan W. BMI levels with MS Bone mineral density levels in adults with multiple sclerosis: a meta-analysis. *Int J Neurosci*. 2015a;125(12):904-12
30. Huang Z, Qi Y, Du S, Chen G, Yan W. BMI levels with MS Bone mineral density levels in adults with multiple sclerosis: a meta-analysis. *Int J Neurosci*. 2015b;125(12):904-12
31. Olsson A, Oturai AB, Søndergaard HB, Sellebjerg F, Oturai PS. Bone microarchitecture and bone mineral density in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*. 2018 Mar;137(3):363-369.
32. Kasper LH, Shoemaker J. Multiple sclerosis immunology: The healthy immune system vs the MS immune system. *Neurology*. 2010 Jan 5;74 Suppl 1:S2-8.
33. Neumeyer AM, Cano Sokoloff N, McDonnell E, Macklin EA, McDougall CJ, Misra M. Bone microarchitecture in adolescent boys with autism spectrum disorder. *Bone*. 2017 Apr;97:139-146
34. Neumeyer AM, Gates A, Ferrone C, Lee H, Misra M. Bone density in peripubertal boys with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord*. 2013 Jul;43(7):1623-9.
35. Neumeyer AM, O'Rourke JA, Massa A, et al. Brief report: bone fractures in children and adults with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord*. 2015 Mar;45(3):881-7
36. Roke Y, van Harten PN, Buitelaar JK, et al. Bone mineral density in male adolescents with autism spectrum disorders and disruptive behavior disorder with or without antipsychotic treatment. *Eur J Endocrinol*. 2012 Dec;167(6):855-63.
37. Amini A, Namvarpour Z, Namvarpour M, Raoofi A. Risperidone accelerates bone loss in rats with autistic-like deficits induced by maternal lipopolysaccharides exposure. *Life Sci*. 2020 Oct 1;258:118197.
38. Diemar SS, Sejling AS, Eiken P, Suetta C, Jørgensen NR, Andersen NB. Hyponatremia and metabolic bone disease in patients with epilepsy: A cross-sectional study. *Bone*. 2019 Jun;123:67-75.
39. Zhang Y, Zheng YX, Zhu JM, Zhang JM, Zheng Z. Effects of antiepileptic drugs on bone mineral density and bone metabolism in children: a meta-analysis. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2015 Jul;16(7):611-21.
40. Simm PJ, Seah S, Gorelik A, et al. Impaired bone and muscle development in young people treated with antiepileptic drugs. *Epilepsia*. 2017 Nov;58(11):1931-1938.

41. Shiek Ahmad B, Petty SJ, Gorelik A, et al. Bone loss with antiepileptic drug therapy: a twin and sibling study. *Osteoporos Int.* 2017 Sep;28(9):2591-2600.
42. Suljic EM, Mehicevic A, Mahmutbegovic N. Effect of Long-term Carbamazepine Therapy on Bone Health. *Med Arch.* 2018 Oct;72(4):262-266
43. Garip Ustaoglu S, Evis Z, Ilbay G, Boskey AL, Severcan F. Side-Effects of Convulsive Seizures and Anti-Seizure Therapy on Bone in a Rat Model of Epilepsy. *Appl Spectrosc.* 2018 May;72(5):689-705
44. Fan HC, Lee HS, Chang KP, et al. The Impact of Anti-Epileptic Drugs on Growth and Bone Metabolism. *Int J Mol Sci.* 2016 Aug 1;17(8):1242.
45. Veilleux LN, Rauch F. Muscle-Bone Interactions in Pediatric Bone Diseases. *Curr Osteoporos Rep.* 2017 Oct;15(5):425-432.
46. Joseph S, Wang C, Di Marco M, et al. Fractures and bone health monitoring in boys with Duchenne muscular dystrophy managed within the Scottish Muscle Network. *Neuromuscul Disord.* 2019 Jan;29(1):59-66.
47. Annexstad EJ, Bollerslev J, Westvik J, et al. The role of delayed bone age in the evaluation of stature and bone health in glucocorticoid treated patients with Duchenne muscular dystrophy. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2019;2019:4.
48. Nasomyont N, Keefe C, Tian C, et al. Safety and efficacy of teriparatide treatment for severe osteoporosis in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Osteoporos Int.* 2020 Dec;31(12):2449-2459.
49. Vai S, Bianchi ML, Moroni I, et al. Bone and Spinal Muscular Atrophy. *Bone.* 2015 Oct;79:116-20.
50. Shanmugarajan S, Swoboda KJ, Iannaccone ST, Ries WL, Maria BL, Reddy SV. Congenital bone fractures in spinal muscular atrophy: functional role for SMN protein in bone remodeling. *J Child Neurol.* 2007 Aug;22(8):967-73.
51. Homann CN, Ivanic G, Homann B, Purkart TU. Vitamin D and Hyperkinetic Movement Disorders: A Systematic Review. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y).* 2020 Aug 25;10:32.

# BÖLÜM 90

## PEDİATRİK NÖROLOJİ HASTALARINDA BESLENME VE NUTRİSYON

Banu KADIOĞLU YILMAZ<sup>1</sup>  
Fatih KARDAŞ<sup>2</sup>

### GİRİŞ

Nörolojik bozukluklar, çocuklarda gıda alımının azalması, besin kaybının ve besin ihtiyacının artışı gibi sorunlara yol açarak sıklıkla malnütrisyona neden olur.<sup>1</sup> Özellikle kaba motor bozukluğu ve orofaringeal disfonksiyonu bulunan hastalar besin eksikliği açısından yüksek risk altındadır.<sup>2,3</sup> Çocuk nöroloji hastalarının, sahip oldukları hastalığın tedavisi yapılırken eş zamanlı olarak beslenme durumları da değerlendirilmeli ve multidisipliner bir beslenme programı ile bu konuda gereken destek verilmelidir.<sup>2,4</sup> Beslenme problemlerinin de bulunduğu çocuk nöroloji hastalarında mortalite ve morbidite riski artmaktadır.<sup>5</sup> Nörolojik hastalığı olan çocuklardaki beslenme bozukluğu ilişkili eşlik eden durumlar malnütrisyon, büyüme geriliği, kilo fazlalığı, mikrobeyin eksiklikleri ve osteopenidir.<sup>5</sup> Yeterli beslenme desteği ile hastaların lineer büyümesi düzelir, normal ağırlıkta olması sağlanır, yaşam kalitesi artar, hastaneye yatış sıklığı, irritabilite ve spastisite azalır, gelişimsel basamaklarda ilerleme kaydedilir, yara iyileşmesi hızlanır, aspirasyon ve gastroözofajial reflü sıklığı azalır.<sup>5</sup>

### NÖROLOJİK HASTALIĞI OLAN ÇOCUKLARDA BESLENME BOZUKLUĞU SIKLIĞI

Tekin ve arkadaşlarının yaptığı 1,057 nörolojik hastalığı olan çocuğu kapsayan bir çalışmada epilepsi (%45,2) ve serebral palsi (%15,8) en sık rastlanan nörolojik tanılar olarak tespit edilmiş ve bunlardan %17,7'sinde akut malnütrisyon, %11,1'inde kronik malnütrisyon tespit edilmiştir.<sup>6</sup>

Akut malnütrisyon sıklığı serebral palsi tanılı grupta en sık olarak (%36,0) bulunmuştur.<sup>6</sup> Literatürde nörolojik hastalığı olan çocuklarda malnütrisyon prevalansı %13-52 arasında verilmiştir.<sup>7</sup> Hastaneye yatırılan hastalarda ise bu sayının daha da yükseldiği görülmüştür.<sup>8</sup> Soylu ve arkadaşlarının spastik kuadriplejili hastalarda yaptıkları bir çalışmada ise malnütrisyon sıklığı %64-72 arasında tespit edilmiştir.<sup>9</sup>

### Nörolojik Hastalığı Olan Çocuklarda Malnütrisyon Nedenleri

Altta yatan nörolojik sorunu olan çocuklarda yetersiz enerji alımına yol açan nedenler; beslenirken yutma koordinasyonunun gerçekleştirilememesi, beslenme sürelerinin uzaması, kendi beslenen çocuklarda el-ağız koordinas-

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Konya Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Çocuk Metabolizma Hastalıkları, banukadioglu@yahoo.com.tr

<sup>2</sup> Prof. Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Beslenme ve Metabolizma BD., fkardas@erciyes.edu.tr

nu görüldüğü, %90 daha az kustukları ve çoğu hastanın beslenmesinin daha iyi olduğu veya değişmediği tespit edilmiştir.<sup>41,42,43</sup>

## SONUÇ

Malnütrisyon ve beslenme bozukluğu nörolojik hastalığı olan çocuklarda sık görülen ve yaşam kalitesini etkileyen önemli bir sorundur.<sup>17</sup> Hastalarda motor fonksiyonlar ve kognitif beceriler azaldıkça beslenme problemleri de artar.<sup>17</sup> Bu nedenle hastaların başvuruları sırasında 3-7 günlük beslenme kayıtları ile birlikte vücut ağırlığı, boy ve vücut kompozisyonu değerlendirilmeli, multidisipliner bir takım ile takip ve tedavisi yapılmalıdır.<sup>17</sup>

## KAYNAKLAR

1. Kerac M, Postels DG, Mallewa M, et al. The interaction of malnutrition and neurologic disability in Africa. *Semin Pediatr Neurol*. 2014;21(1):42-49.
2. Quitadamo P, Thapar N, Staiano A, et al. Gastro-intestinal and nutritional problems in neurologically impaired children. *Eur J Paediatr Neurol*. 2016;20(6):810-815.
3. Kuperminc MN, Stevenson RD. Growth and nutrition disorders in children with cerebral palsy. *Dev Disabil Res Rev*. 2008;14(2):137-146.
4. Schwarz SM, Corredor J, Fisher-Medina J, et al. Diagnosis and treatment of feeding disorders in children with developmental disabilities. *Pediatrics*. 2001;108(3):671-676.
5. Marchand V, Motil KJ; NASPGHAN Committee on Nutrition. Nutrition support for neurologically impaired children: a clinical report of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2006;43(1):123-135.
6. Tekin H, Tekgül H, Yılmaz S, et al. Prevalence and severity of malnutrition in pediatric neurology out-patients with respect to underlying diagnosis and co-morbid nutrition and feeding related problems. *Turk J Pediatr*. 2018;60(6):709-717.
7. Sullivan PB, Lambert B, Rose M, et al. Prevalence and severity of feeding and nutritional problems in children with neurological impairment: Oxford Feeding Study. *Dev Med Child Neurol* 2000; 42: 674-680
8. Behesti M, Imanzadeh F, Shahidi N. Evaluation of the nutritional status in children admitted to the neurology ward of Mofid Children's Hospital. *Iran J Child Neurology* 2010; 3: 51-57.
9. Bekem Soylu O, Unalp A, Uran N, et al. Effect of nutritional support in children with spastic quadriplegia. *Pediatr Neurol* 2008;39:330-4.
10. Selimoğlu MA. Nörolojik sorunlu çocuklarda beslenme. Selimoğlu MA (ed). *Sağlıkta ve Hastalıklarda Çocuk Beslenmesi*. İstanbul: Akademi Yayınevi, 2014:343-50.
11. İnce T, Aydın A. Nörolojik sorunu olan hastalarda beslenme. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2014;10:121-6.
12. Romano C, Dipasquale V, Gottrand F, et al. Gastrointestinal and nutritional issues in children with neurological disability. *Dev Med Child Neurol*. 2018;60(9):892-896.
13. Spender QW, Cronk CE, Charney EB, et al. Assessment of linear growth of children with cerebral palsy – use of alternative measures to height or length. *Dev Med Child Neurol* 1989; 31: 206–14.
14. Samson-Fang LJ, Bell KL. Assessment of growth and nutrition in children with cerebral palsy. *Eur J Clin Nutr* 2013; 67(Suppl. 2): S5–8.
15. Stevenson RD, Conaway M. Growth assessment of children with cerebral palsy: the clinician's conundrum. *Dev Med Child Neurol* 2007; 49: 164.
16. Romano C, van Wynckel M, Hulst J, et al. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition guidelines for the evaluation and treatment of gastrointestinal and nutritional complications in children with neurological impairment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017; 65: 242–64.
17. Penagini F, Mameli C, Fabiano V, et al. Dietary Intakes and Nutritional Issues in Neurologically Impaired Children. *Nutrients*. 2015;7(11):9400-9415.
18. Hillesund E, Skranes J, Trygg KU, et al. Micro-nutrient status in children with cerebral palsy. *Acta Paediatr*. 2007;96(8):1195-1198.
19. Papadopoulos A, Ntaios G, Kaiafa G, et al. Increased incidence of iron deficiency anemia secondary to inadequate iron intake in institutionalized, young patients with cerebral palsy. *Int J Hematol*. 2008;88(5):495-497.
20. Etani Y, Nishimoto Y, Kawamoto K, et al. Selenium deficiency in children and adolescents nourished by parenteral nutrition and/or selenium-deficient enteral formula. *J Trace Elem Med Biol*. 2014;28(4):409-413.
21. Castro-Gago M, Eiris-Puñal J, Novo-Rodríguez MI, et al. Serum carnitine levels in epileptic children before and during treatment with valproic acid, carbamazepine, and phenobarbital. *J Child Neurol*. 1998;13(11):546-549.
22. Coulter DL. Carnitine deficiency in epilepsy: Risk factors and treatment. *J Child Neurol*. 1995;10 Suppl 2:S32-S39.
23. Sullivan, P.B, McInture, E. Gastrointestinal problems in disabled children. *Cur. Paediatr*. 2005, 15, 347–353.
24. Sullivan, P.B. Gastrointestinal disorders in children with neurodevelopmental disabilities. *Dev. Dis. Res. Rev*. 2008, 14, 128–136.
25. Del Giudice E, Staiano A, Capano G, et al. Gastro-intestinal manifestations in children with cerebral palsy. *Brain Dev*. 1999;21(5):307-311.

26. Reilly S, Skuse D, Poblete X. Prevalence of feeding problems and oral motor dysfunction in children with cerebral palsy: a community survey. *J Pediatr.* 1996;129(6):877-882.
27. Faulks D, Collado V, Mazille MN, et al. Masticatory dysfunction in persons with Down's syndrome. Part 1: aetiology and incidence. *J Oral Rehabil.* 2008;35(11):854-862.
28. Morton RE, Bonas R, Minford J, et al. Feeding ability in Rett syndrome. *Dev Med Child Neurol.* 1997;39(5):331-335.
29. Isaacs JS, Murdock M, Lane J, et al. Eating difficulties in girls with Rett syndrome compared with other developmental disabilities. *J Am Diet Assoc.* 2003;103(2):224-230.
30. Philpot J, Bagnall A, King C, et al. Feeding problems in merosin deficient congenital muscular dystrophy. *Arch Dis Child.* 1999;80(6):542-547.
31. Parkes J, Hill N, Platt MJ, et al. Oromotor dysfunction and communication impairments in children with cerebral palsy: a register study. *Dev Med Child Neurol.* 2010;52(12):1113-1119.
32. Calis EA, Veugelers R, Sheppard JJ, et al. Dysphagia in children with severe generalized cerebral palsy and intellectual disability. *Dev Med Child Neurol.* 2008;50(8):625-630.
33. Benfer KA, Weir KA, Bell KL, et al. Clinical signs suggestive of pharyngeal dysphagia in preschool children with cerebral palsy. *Res Dev Disabil.* 2015;38:192-201.
34. Arvedson J, Rogers B, Buck G, et al. Silent aspiration prominent in children with dysphagia. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 1994;28(2-3):173-181.
35. Sondheimer JM, Morris BA. Gastroesophageal reflux among severely retarded children. *J Pediatr.* 1979;94(5):710-714.
36. Gerstner T, Bell N, König S. Oral valproic acid for epilepsy--long-term experience in therapy and side effects. *Expert Opin Pharmacother.* 2008;9(2):285-292.
37. Gangil A, Patwari AK, Aneja S, et al. Feeding problems in children with cerebral palsy. *Indian Pediatr.* 2001;38(8):839-846.
38. Yilmaz S, Basar P, Gisel EG. Assessment of feeding performance in patients with cerebral palsy. *Int J Rehabil Res.* 2004;27(4):325-329.
39. Rogers B. Feeding method and health outcomes of children with cerebral palsy. *J Pediatr.* 2004;145(2 Suppl):S28-S32.
40. Sullivan PB, Juszczak E, Bachlet AM, et al. Gastro-tomy tube feeding in children with cerebral palsy: a prospective, longitudinal study. *Dev Med Child Neurol.* 2005;47(2):77-85.
41. Smith SW, Camfield C, Camfield P. Living with cerebral palsy and tube feeding: A population-based follow-up study. *J Pediatr.* 1999;135(3):307-310.
42. Borowitz SM, Sutphen JL, Hutcheson RL. Percutaneous endoscopic gastrostomy without an anti-reflux procedure in neurologically disabled children. *Clin Pediatr (Phila).* 1997;36(1):25-29.
43. Tawfik R, Dickson A, Clarke M, et al. Caregivers' perceptions following gastrostomy in severely disabled children with feeding problems. *Dev Med Child Neurol.* 1997;39(11):746-751.

# BÖLÜM 91

## NÖROMETABOLİK HASTALIKLARA NÖRORADYOLOJİK YAKLAŞIM VE BULGULAR

Ayşe Selcan KOÇ<sup>1</sup>  
Abdulahkim COŞKUN<sup>2</sup>

### BEYAZ CEVHER MİYELİNASYONU

#### Giriş

Pediyatrik nöroradyolojik görüntüleme de-  
ğerlendirilmesi gereken ilk basamak beyaz cev-  
her miyelinasyonudur. Beyaz cevher miyelinle  
çevrili aksonlar ile astrosit ve oligodendrositler-  
den oluşur. Miyelinasyon; oligodendrositler  
tarafından üretilen multilameller tarzda olan  
miyelinin akson etrafının sarması ile oluşur.  
Farklı bölgelerde, farklı zamanlarda oluşmaya  
başlar ve farklı hızda tamamlanır. Gestasyonun  
ortasında başlar, hayatın ilk 24 ayında yetişkin  
formunu kazanır.

#### Santral Sinir Sistemin Miyelinasyonunda:

- Santral Sinir Sistemindeki (SSS) yapıların miyelinasyonu bu bölgelerin fonksiyonel olmasıyla ilişkilidir.
- Periferik sinir sisteminde, SSS'den önce başlar.
- Duysal alanlarda, motor alanlardan önce başlar.
- Primer fonksiyon gösteren alanlarda assosiyasyon alanlarından önce oluşur.
- Miyelinasyon genelde kaudalden kranyale, dorsalden ventrale ve merkezden çevre

ye doğru ilerlemesi nedeniyle dorsal pons, ventral ponstan, beyin sapı, serebellumdan, serebellum ve bazal gangliyonlar, serebral hemisferlerde oksipital lob, frontal lobtan önce miyeline olur.

Beyaz cevher miyelinasyonunu en iyi değerlendirme manyetik rezonans görüntüleme-  
de (MRG) T1A ve T2A sekanslar ile yapılmaktadır. MRG'de miyeline olmayan beyaz cevher T1A'da hipointens, miyeline oldukça hiperintens iken bu durum T2A sekansında tam tersi olup miyelinize olmayan alanlar hiperintens, miyelinize alanlar hipointens izlenmektedir.

T1A sekansında miyelinasyon T2A sekansından önce tespit edilir. Beyaz cevher miyelinasyonu ilk 6 ayda T1A sekans, 6-18. aylarda T2A sekans ile daha iyi değerlendirilir. Ayrıca beyin sapı ve serebellum miyelinasyonu değerlendirilmede T2A sekans daha hassastır.

#### T1A sekans görüntülerde miyelinasyonu değerlendirirken;

- Beyin sapı dorsali ile inferior ve süperior serebellar pedinküller, talamusun ventrolaterali, internal kapsül posterior bacağı posterior kısmı, serebellar beyaz cevher doğumda miyelinize olmalı,

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Radyolojisi BD., draysesalcankoc@gmail.com

<sup>2</sup> Prof. Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Radyolojisi BD., coskunah@yahoo.com

## KAYNAKLAR

1. SM Prabhu, V Yadav, D Prakash, S Sudhakar, S Mani. Myelination Clock: a Simplified Step-by-step Approach to Normal Myelination. Hong Kong J Radiol. 2016;19:208-16.
2. Barkovich AJ, Raybaud C. Pediatric neuroimaging.
3. Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; Philadelphia: 2019. p:129-371.
4. Barkovich AJ, Deon S. Hypomyelinating disorders: An MRI approach. Neurobiol Dis. 2016 Mar;87:50-8.
5. Marjo S. van der Knaap and Jaap Valk Magnetic Resonance of Myelination and Myelin Disorders, 3rd ed. New York: Springer; 2005.
6. Aydın K. Nörometabolik Hastalıklar olgularla klinik ve görüntüleme ipuçları, Medical Kitabevi, 2021.
7. Patay Z, Blaser SI, Poretti A, Huisman TA. Neuro-metabolic diseases of childhood. Pediatr Radiol. 2015 Sep;45 Suppl 3:S473-84.

# BÖLÜM 92

## ÇOCUKLUK ÇAĞI LÖKODİSTROFİLERİ

Gülcan AKYÜZ YÜCEL<sup>1</sup>  
Hakkı AKBEYAZ<sup>2</sup>  
Olçay ÜNVER<sup>3</sup>

### GİRİŞ

Lökodistrofiler santral sinir sistemi (SSS) beyaz cevherini etkileyen herediter heterojen bir hastalık grubudur.<sup>1</sup> Son dönemde ileri görüntüleme yöntemleri ve ileri genetik testler (Whole Exom Sequencing (WES), Whole Genom Sequencing (WGS) sayesinde lökodistrofiler hakkında daha fazla bilgi sahibi olabilmekteyiz.

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve ileri görüntüleme teknikleri hastalığın tanısı, prognozu ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde oldukça yararlı bilgiler vermektedir. Bunun yanı sıra patoloji temelli tanı da teşhiste, prognozu belirlemede ve tedaviye yanıtı değerlendirmede etkili bir yöntemdir.<sup>1</sup>

Lökoensefalopati terimi SSS'de beyaz cevheri yaygın ve baskın olarak tutan tüm hastalıkları tanımlamak için kullanılmaktadır. Bu hastalıklar kalıtsal (herediter) ya da edinsel olabilir. Günümüzde yüzden fazla tanımlanmış kalıtsal lökoensefalopati mevcuttur. Lökoensefalopatiler, genetik lökoensefalopatiler ve lökodistrofiler olmak üzere iki gruba ayrılır.<sup>2</sup>

Lökodistrofiler primer olarak SSS'i etkileyen hastalıklar iken, lökoensefalopatiler sistemik hastalıklar olup, sekonder olarak SSS'i

beyaz cevher tutulumu olan hastalıklardır.<sup>3,4</sup> Bunun yanısıra son zamanlarda genetik lökoensefalopati yerine "lökodistrofi" terimi yaygın olarak kullanılmaktadır.<sup>5</sup>

Lökodistrofilerin tanısında MRG önemli bir tanı aracıdır. Bilgisayarlı tomografi (BT) beyaz cevherde hipointensiteyi gösterebilir ancak ayrıntıları belirlemede oldukça yetersizdir. Beyaz cevher maturasyonu ve miyelinizasyonunu ilk 6 ayda T1 ağırlıklı serilerde, 6-18. ylarda T2 ağırlıklı daha iyi değerlendirilir.<sup>1</sup>

Normal beyin dokusu miyelinizasyonu çocuklarda oldukça iyi bilinen belli bir sıra dahilinde yaklaşık ilk iki yaşta tamamlanır.<sup>6,7</sup> Miyelinize olmuş beyin yapıları gri cevherle karşılaştırıldığında T1 serilerde hiperintens (beyaz), T2 serilerde ise hipointens (siyah) görülür.<sup>6,7</sup> Buna karşılık demiyelinize alanlar ise T1 ağırlıklı serilerde hipointens (siyah), T2 ağırlıklı serilerde hiperintens (beyaz) izlenir.

T2 ağırlıklı serilerde 1,5 yaşına gelmiş bir çocukta serebral beyaz cevher hala hiperintens (beyaz) görülüyorsa altta yatan bir beyaz cevher hastalığı göz önünde bulundurulmalıdır.<sup>6,7</sup> Buradaki patoloji miyelin yapımındaki yetersizlik ya da beyaz cevheri etkileyen myelini bozan başka bir durumdan kaynaklanabilir. (**Resim 1.**)

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Sancaktepe Şehit Profesör Dr. İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Nörolojisi Kliniği  
gulcan.akyuz@hotmail.com

<sup>2</sup> Arş. Gör., Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Nörolojisi Kliniği, hakkakiakbeyaz@gmail.com

<sup>3</sup> Doç. Dr., Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Nörolojisi Kliniği, olcaymd@hotmail.com

terozigot mutasyon sonucu oluşmaktadır. Klinik olarak geç çocukluk ya da erken adolösan dönemde başlayan progresif nörolojik disfonksiyon, serebellar ataksi, kognitif bozulma, tendon ksantomları, prematür ateroskleroz, katarakt, periferik nöropati, miyopati bulguları izlenir. Kronik diyare ve uzamış yenidoğan sarılığı öyküde bulunabilir. Aşıl tendonu, beyin ve akciğer dokusunda kolesterol ve kolesterol esterlerinin birikimi söz konusudur. Teşhiste serum kolestanol düzeyleri ve safra alkollerinin yüksekliği önemlidir. Kranial MR'da serebral ve/veya serebellar atrofi yanısıra serebellum, beyin sapı ve bazal ganglionlarda fokal hiperintens alanlar izlenmektedir. Tedavide oral kenodeoksikolik asit tedavisi hastalığın progresyonunu yavaşlatmada etkilidir.

### L-2 Hidroksi Glutarik Asitüri

OR, geçişli L-2 OH glutarat dehidrojenaz enzimini kodlayan L2HGDH geninde homozigot mutasyona bağlı oluşan bir hastalıktır. Kromozomun 14q21 bölgesinde yer alır. Hayatın ilk yılında psikomotor retardasyon ve epilepsi bulguları ile başlar, piramidal ve serebellar bulgular, spastisite, bilşsel kayıp ile ilerler. Hastalar makrosefaliktir. Hastalarda beyin tümörü insidansı yüksektir.<sup>73</sup> Kranial MRG'de subkortikal beyaz cevher tutulumu, serebellar atrofi, putamen, globus pallidus ve dentat nükleus tutulumu ön planda izlenir. (Resim 7) İdrar organik asit incelemesinde hidroksiglutarik asit atılımı oldukça yüksektir. Mutasyonun gösterilmesi ile tanı doğrulanır. Prenatal tanı amniotik sıvıda L-2 hidroksi glutarik asit ölçümü ile mümkündür. Spesifik bir tedavisi yoktur. Yavaş ilerleyen bir seyri vardır.

### Klasik Konjenital Musküler Distrofi (Merozin Negatif)

Hipotoni, güçsüzlük ve serebral hemisferlerde yapısal bozukluk olmaksızın demiyelinizasyon ve kreatin kinaz (CK) enzim yüksekliği ile karakterizedir. Motor gelişim basamaklarını geç kazanır. Kromozom 6q22-23'te lokalize

LAMA2 geninde merozin (alfa2 laminin) olarak bilinen merozin eksikliği vardır. Kranial MR'da yaygın beyaz cevher tutulumu izlenir. PMD ayırıcı tanısında düşünülmelidir, ancak bu hastalarda nistagmus izlenmez.

### KAYNAKLAR

1. Vanderver A, Prust M, Tonduti D, et al. Case definition and classification of leukodystrophies and leukoencephalopathies. *Mol Genet Metab.* 2015;114(4):494–500.
2. Parikh S, Bernard G, Leventer RJ, et al. A clinical approach to the diagnosis of patients with leukodystrophies and genetic leukoencephalopathies. *Mol Genet Metab.* 2015;114(4):501–515.
3. Kohlschütter A, Eichler F. Childhood leukodystrophies: a clinical perspective. *Expert Rev Neurother.* 2011;11(10):1485–1496.
4. Ashrafi MR, Tavasoli AR. Childhood leukodystrophies: a literature review of updates on new definitions, classification, diagnostic approach and management. *Brain Dev.* 2017;39(5):369–385.
5. Van der Knaap MS, Schiffmann R, Mochel F, et al. Diagnosis, prognosis, and treatment of leukodystrophies. *Lancet Neurol.* 2019;18 (10):962–972.
6. Barkovich AJ, Kjos BO, Jackson DE, Norman D. Normal maturation of the neonatal and infant brain: MR imaging at 1.5 T. *Radiology* 1988;166:173–180.
7. Barkovich AJ. Concepts of myelin and myelination in neuroradiology. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000;21:1099–1109.
8. Van der Knaap MS, Naidu S, Pouwels PJ, et al. New syndrome characterized by hypomyelination with atrophy of the basal ganglia and cerebellum. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002;23:1466–1474.
9. Heim P, Claussen M, Hoffmann B, et al. Leukodystrophy incidence in Germany. *Am J Med Genet A.* 1997;71(4):475–478. 22.
10. Ashrafi MR, Rezaei Z, Heidari M, et al. The first report of relative incidence of inherited white matter disorders in an Asian country based on an Iranian bioregistry system. *J Child Neurol.* 2018;33 (4):255–259.
11. Bonkowsky JL, Wilkes J, Bardsley T, et al. Association of diagnosis of leukodystrophy with race and ethnicity among pediatric and adolescent patients. *JAMA Network Open.* 2018;1(7):e185031–e185031.
12. Kevelam SH, Steenweg ME, Srivastava S, et al. Update on leukodystrophies: a historical perspective and adapted definition. *Neuropediatrics.* 2016;47(06):349–354.
13. Geren BB, Raskind J. Development of the fine structure of the myelin sheath in sciatic nerves of chick embryos. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1953;39(8):880
14. van der Knaap MS, Bugiani M. Leukodystrophies: a proposed classification system based on pathological changes and pathogenetic mechanisms. *Acta Neuropathol.* 2017;134(3):351–382.
15. Adang LA, Sherbini O, Ball L, et al. Revised consen-

- sus statement on the preventive and symptomatic care of patients with leukodystrophies. *Mol Genet Metab*. 2017;122(1–2):18–32.
16. Prust M, Wang J, Morizono H, et al. GFAP mutations, age at onset, and clinical subtypes in Alexander disease. *Neurology*. 2011;77(13):1287–1294.
  17. Schuster J, Sundblom J, Thuresson A-C, et al. Genomic duplications mediate overexpression of lamin B1 in adult-onset autosomal dominant leukodystrophy (ADLD) with autonomic symptoms. *Neurogenetics*. 2011;12(1):65–72.
  18. Köhler W, Curiel J, Vanderver A. Adulthood leukodystrophies. *Nat Rev Neurol*. 2018;14(2):94.
  19. Crow YJ, Chase DS, Lowenstein Schmidt J, et al. Characterization of human disease phenotypes associated with mutations in TREX1, RNASEH2A, RNASEH2B, RNASEH2C, SAMHD1, ADAR, and IFIH1. *Am J Med Genet Part A*. 2015;167(2):296–312.
  20. Cameron CL, Kang PB, Burns TM, et al. Multifocal slowing of nerve conduction in metachromatic leukodystrophy. *Muscle Nerve* 2004; 29:531.
  21. Datar R, Prasad AN, Tay KY, et al. Magnetic resonance imaging in the diagnosis of white matter signal abnormalities. *Neuroradiol J*. 2018;31(4):362–371.
  22. Koob M, Rousseau F, Laugel V, et al. Cockayne syndrome: a diffusion tensor imaging and volumetric study. *Br J Radiol*. 2016;89 (1067):20151033.
  23. Barreau P, Prust MJ, Crane J, et al. Focal central white matter lesions in Alexander disease. *J Child Neurol*. 2011;26(11):1422–1424.
  24. Schiffmann R, van der Knaap MS. Invited article: an MRI-based approach to the diagnosis of white matter disorders. *Neurology*. 2009;72 (8):750–759.
  25. Wolf NI, van Spaendonk RML, Hobson GM, et al. PLP1 disorders. In: *GeneReviews*, Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al. (Eds), University of Washington, Seattle 2019. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1182/> (Accessed on July 23, 2021).
  26. Garbern JY. Leukodystrophies. In: *Neurogenetics: Clinical and Scientific Advances*, Lynch DR (Ed), Taylor and Francis, New York 2005. p.469.
  27. Barkovich AJ. Magnetic resonance techniques in the assessment of myelin and myelination. *J Inher Metab Dis* 2005; 28:311.
  28. Wilson MG, Towner JW, Forsman I, Siris E. Syndromes associated with deletion of the long arm of chromosome 18[del(18q)]. *Am J Med Genet* 1979; 3:155.
  29. van der Knaap MS, Naidu S, Pouwels PJ, et al. New syndrome characterized by hypomyelination with atrophy of the basal ganglia and cerebellum. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002; 23:1466.
  30. Zara F, Biancheri R, Bruno C, et al. Deficiency of hyccin, a newly identified membrane protein, causes hypomyelination and congenital cataract. *Nat Genet* 2006; 38:1111.
  31. La Piana R, Tonduti D, Gordish Dressman H, et al. Brain magnetic resonance imaging (MRI) pattern recognition in Pol III-related leukodystrophies. *J Child Neurol* 2014; 29:214.
  32. Aula P, Autio S, Raivio KO, et al. “Salla disease”: a new lysosomal storage disorder. *Arch Neurol* 1979; 36:88. Mahammad S, Murthy SP, Didonna A, et al. Giant axonal neuropathy–associated gigaxonin mutations impair intermediate filament protein degradation. *J Clin Invest*. 2013;123 (5):1964–1975.
  33. Gustavson KH, Hagberg B. The incidence and genetics of metachromatic leukodystrophy in northern Sweden. *Acta Paediatr Scand* 1971; 60:585.
  34. Jeworutzki E, López-Hernández T, Capdevila-Nortes X, et al. GlialCAM, a protein defective in a leukodystrophy, serves as a CIC-2 Cl<sup>-</sup> channel auxiliary subunit. *Neuron*. 2012;73(5):951–961.
  35. Singh N, Bixby C, Etienne D, et al. Alexander’s disease: reassessment of a neonatal form. *Childs Nerv Syst* 2012; 28:2029. Gazzo E, Baldassari S, Giacomini C, et al. Hyccin, the molecule mutated in the leukodystrophy hypomyelination and congenital cataract (HCC), is a neuronal protein. *PLoS One*. 2012;7(3):e32180.
  36. Martidis A, Yee RD, Azzarelli B, Biller J. Neuro-ophthalmic, radiographic, and pathologic manifestations of adult-onset Alexander disease. *Arch Ophthalmol* 1999; 117:265. van der Voorn JP, Kamphorst W, van der Knaap MS, et al. The leukoencephalopathy of infantile GM1 gangliosidosis: oligodendrocytic loss and axonal dysfunction. *Acta Neuropathol*. 2004;107(6):539–545.
  37. Garbern JY. Leukodystrophies. In: *Neurogenetics: Clinical and Scientific Advances*, Lynch DR (Ed), Taylor and Francis, New York 2005. p.469.
  38. Russo LS Jr, Aron A, Anderson PJ. Alexander’s disease: a report and reappraisal. *Neurology* 1976; 26:607.
  39. Srivastava S, Waldman A, Naidu S. Alexander disease. 2002 Nov 15 [Updated 2020 Nov 12]. In: *GeneReviews* [Internet], Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al. (Eds), University of Washington, Seattle 2021. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1172/> (Accessed on July 26, 2021).
  40. van der Knaap MS, Naidu S, Breiter SN, et al. Alexander disease: diagnosis with MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001; 22:541.
  41. Brockmann K, Dechent P, Meins M, et al. Cerebral proton magnetic resonance spectroscopy in infantile Alexander disease. *J Neurol* 2003; 250:300.
  42. Orsini JJ, Escolar ML, Wasserstein MP, Caggana M. Krabbe disease. In: *GeneReviews* [Internet], Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al. (Eds), University of Washington, Seattle 2018. [www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1238/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1238/) (Accessed on July 09, 2020).
  43. Duffner PK, Barczykowski A, Jalal K, et al. Early infantile Krabbe disease: results of the World-Wide Krabbe Registry. *Pediatr Neurol* 2011; 45:141.
  44. Bascou N, DeRenzo A, Poe MD, Escolar ML. A prospective natural history study of Krabbe disease in a patient cohort with onset between 6 months and 3 years of life. *Orphanet J Rare Dis* 2018; 13:126.
  45. Rafi MA, Luzi P, Chen YQ, Wenger DA. A large deletion together with a point mutation in the GALC gene is a common mutant allele in patients with

- infantile Krabbe disease. *Hum Mol Genet* 1995; 4:1285. Waldman AT. Leukodystrophies. *Continuum*. 2018;24(1):130–149.
46. Beslow LA, Schwartz ES, Bönnemann CG. Thickening and enhancement of multiple cranial nerves in conjunction with cystic white matter lesions in early infantile Krabbe disease. *Pediatr Radiol* 2008; 38:694.
  47. Miller RG, Gutmann L, Lewis RA, Sumner AJ. Acquired versus familial demyelinating neuropathies in children. *Muscle Nerve* 1985; 8:205. Freeman SH, Hyman BT, Sims KB, et al. Adult onset leukodystrophy with neuroaxonal spheroids: clinical, neuroimaging and neuropathologic observations. *Brain Pathol*. 2009;19(1):39–47.
  48. Komatsuzaki S, Zielonka M, Mountford WK, et al. Clinical characteristics of 248 patients with Krabbe disease: quantitative natural history modeling based on published cases. *Genet Med* 2019; 21:2208.
  49. Moser HW, Moser AB. Peroxisomal disorders: overview. *Ann N Y Acad Sci* 1996; 804:427.
  50. Mosser J, Douar AM, Sarde CO, et al. Putative X-linked adrenoleukodystrophy gene shares unexpected homology with ABC transporters. *Nature* 1993; 361:726.
  51. van Roermund CW, Visser WF, Ijlst L, et al. The human peroxisomal ABC half transporter ALDP functions as a homodimer and accepts acyl-CoA esters. *FASEB J* 2008; 22:4201.
  52. Raymond GV, Moser AB, Fatemi, A. X-linked adrenoleukodystrophy. In *GeneReviews* (Last updated February 15, 2018). Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1315/> (Accessed on June 20, 2018).
  53. van Geel BM, Bezman L, Loes DJ, et al. Evolution of phenotypes in adult male patients with X-linked adrenoleukodystrophy. *Ann Neurol* 2001; 49:186. Koob M, Rousseau F, Laugel V, et al. Cockayne syndrome: a diffusion tensor imaging and volumetric study. *Br J Radiol*. 2016;89 (1067):20151033.
  54. Moser HW, Moser AB, Smith KD, et al. Adrenoleukodystrophy: phenotypic variability and implications for therapy. *J Inher Metab Dis* 1992; 15:645.
  55. Dubey P, Fatemi A, Barker PB, et al. Spectroscopic evidence of cerebral axonopathy in patients with “pure” adrenomyeloneuropathy. *Neurology* 2005; 64:304.
  56. Mahmood A, Dubey P, Moser HW, Moser A. X-linked adrenoleukodystrophy: therapeutic approaches to distinct phenotypes. *Pediatr Transplant* 2005; 9 Suppl 7:55.
  57. Peters C, Charnas LR, Tan Y, et al. Cerebral X-linked adrenoleukodystrophy: the international hematopoietic cell transplantation experience from 1982 to 1999. *Blood* 2004; 104:881.
  58. Kemp S, Huffnagel IC, Linthorst GE, et al. Adrenoleukodystrophy - neuroendocrine pathogenesis and redefinition of natural history. *Nat Rev Endocrinol* 2016; 12:606.
  59. Cosma MP, Pepe S, Annunziata I, et al. (2003) The multiple sulphatase deficiency gene encodes an essential and limiting factor for the activity of sulphatases. *Cell* 113: 445–56
  60. Victoria San Antonio Arce JCP, Alexis Arzimanoglou and Robert Ouvrier. *Aicardi's Diseases of the Nervous System in Childhood*. Arzimanoglou A, editor: Mac Keith Press; 2018
  61. Kaul R, Gao GP, Balamurugan K, Matalon R (1993) Cloning of the human aspartoacylase cDNA and a common missense mutation in Canavan disease. *Nat Genet* 5: 118–23
  62. Grodd W, Krageloh-Mann I, Petersen D, et al. (1990) In vivo assessment of N-acetylaspartate in brain in spongy degeneration (Canavan's disease) by proton spectroscopy. *Lancet* 336: 437–8.
  63. Topçu M, Saatci L, Topcuoglu MA, et al. (1998) Megalencephaly and leukodystrophy with mild clinical course: a report of 12 new cases. *Brain Dev* 20: 142–53.
  64. Bomont P, Cavalier L, Blondeau F, et al. (2000) The gene encoding gigaxonin, a new member of the cytoskeletal BTB/kelch repeat family, is mutated in giant axonal neuropathy. *Nat Genet* 26: 370–4.
  65. Tazir M, Nouioua S, Magy L, et al. (2009) Phenotypic variability in giant axonal neuropathy. *Neuro-musc Disord* 19: 270–4
  66. Lebon P, Badoual J, Ponsot G, et al. (1988) Intrathecal synthesis of interferon-alpha in infants with progressive familial encephalopathy. *J Neurol Sciences* 84: 201–8.
  67. Crow YJ, Hayward BE, Parmar R, et al. (2006a) Mutations in the gene encoding the 3-prime-5-prime DNA exonuclease TREX1 cause Aicardi-Goutières syndrome at the AGS1 locus. *Nat Genet* 38: 917–20.
  68. Crow YJ, Leitch A, Hayward BE, et al. (2006b) Mutations in genes encoding ribonuclease H2 subunits cause Aicardi-Goutières syndrome and mimic congenital viral brain infection. *Nat Genet* 38: 910–16.
  69. Haaxma CA, Crow YJ, van Steensel MA, et al. (2010) A de novo p.Asp18Asn mutation in TREX1 in a patient with Aicardi-Goutières syndrome. *Am J Med Genet* 152A: 2612–17.
  70. Rice GI, Bond J, Asipu A, et al. (2009) Mutations involved in Aicardi-Goutières syndrome implicate SAMHD1 as regulator of the innate immune response. *Nat Genet* 41: 829–32
  71. Rice GI, Kasher PR, Forte GM, et al. (2012) Mutations in ADAR1 cause Aicardi-Goutières syndrome associated with a type I interferon signature. *Nat Genet* 44: 1243–8.
  72. Rice GI, del Toro Duany Y, Jenkinson EM, et al. (2014) Gain-of-function mutations in IFIH1 cause a spectrum of human disease phenotypes associated with upregulated type I interferon signaling. *Nat Genet* 46: 503–9.
  73. Aghili M, Zahedi F, Rafiee E (2009) Hydroxyglutaric aciduria and malignant brain tumor: a case report and literature review. *J Neurooncol* 91: 233–6.

# BÖLÜM 93

## NÜKLEOTİD EKSİZYON - DNA TAMİR BOZUKLUKLARI

Gülcan AKYÜZ YÜCEL<sup>1</sup>  
Hakkı AKBEYAZ<sup>2</sup>  
Olca ÜNVER<sup>3</sup>

### GİRİŞ

Nükleotid eksizyon ve DNA tamir bozuklukları; artan kromozom kırıkları ve kromozom kırıklarına yatkınlıklara yol açmaktadır. Bu bozukluklarda altta yatan kusur DNA'nın belli bir hasarda kendini tamir mekanizmasının devreden çıkmasıdır.<sup>1</sup> Otozomal resesif olarak kalıtılan bu bozukluklarda genellikle maligniteye yatkınlık söz konusudur. Bu grupta yer alıp, nörolojik tutulum gözlenen hastalıklardan; Cockayne sendromu, trikotiodistrofi ve kseroderma pigmentosumdan bahsedilecektir. Bu hastalıklarda santralde ve periferik sinirlerde çeşitli düzeyde tutulum gözlenmektedir.

### COCKAYNE SENDROMU

Cockayne sendromu (Neill-Dingwall sendromu), ilk kez 1936 yılında Edward Cockayne tarafından "Retinal atrofi ve sağırlıkla giden cücelik" isimli makalesinde tanımlanmıştır.<sup>2</sup> On yıl sonra aynı hastaların ilerleyici işitme kaybı, görme kayıpları ve eklem kontraktürleri literatüre eklenmiştir.<sup>3</sup> Dört yıl sonra Dingwall ve Neill tarafından intrakranial kalsifikasyonlar bildirilmiştir.<sup>4</sup> Oldukça nadir görülen (insidans 1/250.000, prevelans 1/2,5 milyon)

Cockayne sendromunda çoklu sistem tutulumu, kepçe kulak, çökük gözler ve gaga burun gibi karakteristik yüz görünümü ve progresif demans tipiktir. Zihinsel yetersizlik, büyüme ve gelişim geriliği, mikrosefali, demiyelinizasyon kaynaklı nörodejenerasyon, pigmenter retinopati, optik atrofi, retinal dejenerasyon, dermal fotosensitivite, kifoskolyoz, yürüyüş bozuklukları mevcuttur. DNA tamir bozuklukları arasında yer almasına rağmen enfeksiyona yatkınlık ve maligniteye yatkınlık bildirilmemiştir.<sup>5</sup> Hastalıkta hücrelerin ultraviyole (UV) ışığa hassasiyeti mevcutken genomik DNA'nın nükleotid eksizyonu etkilenmemiştir. Aktif genlerdeki hasarın nispeten yavaş da olsa onarımı gerçekleştiğinden bunun maligniteye yatkınlığı önlediği öngörülmektedir.<sup>6,7</sup>

Dismorfik bulgular ile birlikte santral sinir sisteminde beyaz cevher tutulumu ve periferik nöropati birlikteliğinde Cockayne sendromu akla gelmelidir. En sık olarak sensörimotor polinöropati demiyelinizan karakterde görülmektedir.<sup>8</sup>

Radyolojik olarak hipomiyelinizasyon ve kalsifikasyonlar, serebrum ve serebellumdaki temel bulgulardır. Kalsifikasyonlar sıklıkla pu-

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Sancaktepe Şehit Profesör Dr. İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Nörolojisi Kliniği  
gulcan.akyuz@hotmail.com

<sup>2</sup> Arş. Gör., Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Nörolojisi Kliniği hakkiakbeyaz@gmail.com

<sup>3</sup> Doç. Dr., Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Nörolojisi Kliniği olcaymd@hotmail.com

şiddetli keratit, sensörinöral işitme kaybı ve ilerleyici bilişsel bozulma yer alır. XP'li hastaların yaklaşık yüzde 25'inde primer nöronal dejenerasyonun neden olduğu değişen şiddette nörolojik anormallikler vardır.<sup>17</sup> Nörolojik tutulum hafif veya şiddetli olabilir. Edinilmiş mikrosefali, ilerleyici bilişsel bozulma, ataksi, koreoatetoz, sensörinöral işitme kaybı, spastisite, nöbetler ve refleks kaybı ile birlikte periferik nöropatiyi içerebilir.<sup>18</sup> Postmortem incelemelere dayanarak, periferik nöropati, dorsal kök ganglionlarındaki duyu sinirlerinin ve ön boynuz hücrelerinde daha az ölçüde motor sinirlerin dejenerasyonu ile karakterizedir. Hafif düzeyde de demiyelinizasyonun bu dejeneratif bulgulara eşlik ettiği görülmektedir.<sup>19</sup> Tanıda klinik bulgularla birlikte genetik analiz yer almaktadır. XP'da da hastalığa özgü tedavi henüz mevcut değildir. Etkilenen sistemlere yönelik koruyucu ve destek tedavileri temeldedir. Sıkı tedbirlerle güneşten korunma, düzenli cilt ve göz muayenesi ile yakın klinik takip ve herhangi bir premalign ve malign cilt lezyonunun gözlemi veya erken tedavisi dikkat edilmesi gereken noktalar. İşitme kaybına yönelik işitme cihazları, nörolojik diğer tutulumlar için de özel eğitim desteği ve fizik tedavi diğer önemli noktalar.<sup>20</sup>

## KAYNAKLAR

- Kraemer KH, Patronas NJ, Schiffmann R, Brooks BP, Tamura D, DiGiovanna JJ. Xeroderma pigmentosum, trichothiodystrophy and Cockayne syndrome: a complex genotype-phenotype relationship. *Neuroscience*. 2007;145(4):1388-96.
- Cockayne EA. Dwarfism with retinal atrophy and deafness. *Archives of disease in childhood*. 1936;11(61):1-8.
- Cockayne EA. Dwarfism with retinal atrophy and deafness. *Archives of disease in childhood*. 1946;21:52-4.
- Neill CA, Dingwall MM. A syndrome resembling progeria: A review of two cases. *Archives of disease in childhood*. 1950;25(123):213-23.
- Nance MA, Berry SA. Cockayne syndrome: review of 140 cases. *American journal of medical genetics*. 1992;42(1):68-84.
- van der Horst GT, van Steeg H, Berg RJ, van Gool AJ, de Wit J, Weeda G, et al. Defective transcriptio-coupled repair in Cockayne syndrome B mice is associated with skin cancer predisposition. *Cell*. 1997;89(3):425-35.
- van Hoffen A, Natarajan AT, Mayne LV, van Zeland AA, Mullenders LH, Venema J. Deficient repair of the transcribed strand of active genes in Cockayne's syndrome cells. *Nucleic acids research*. 1993;21(25):5890-5.
- Gitiaux C, Blin-Rochemaure N, Hully M, Echaniz-Laguna A, Calmels N, Bahi-Buisson N, et al. Progressive demyelinating neuropathy correlates with clinical severity in Cockayne syndrome. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. 2015;126(7):1435-9.
- Koob M, Laugel V, Durand M, Fothergill H, Daloz C, Sauvanaud F, et al. Neuroimaging in Cockayne syndrome. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2010;31(9):1623-30.
- Cleaver JE, Thompson LH, Richardson AS, States JC. A summary of mutations in the UV-sensitive disorders: xeroderma pigmentosum, Cockayne syndrome, and trichothiodystrophy. *Human mutation*. 1999;14(1):9-22.
- Mallery DL, Tanganelli B, Colella S, Steingrimsdottir H, van Gool AJ, Troelstra C, et al. Molecular analysis of mutations in the CSB (ERCC6) gene in patients with Cockayne syndrome. *American journal of human genetics*. 1998;62(1):77-85.
- Wilson BT, Stark Z, Sutton RE, Danda S, Ekbote AV, Elsayed SM, et al. The Cockayne Syndrome Natural History (CoSyNH) study: clinical findings in 102 individuals and recommendations for care. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*. 2016;18(5):483-93.
- Neilan EG, Delgado MR, Donovan MA, Kim SY, Jou RL, Wu BL, et al. Response of motor complications in Cockayne syndrome to carbidopa-levodopa. *Archives of neurology*. 2008;65(8):1117-21.
- Singh G, Miteva M. Prognosis and Management of Congenital Hair Shaft Disorders without Fragility-Part II. *Pediatric dermatology*. 2016;33(5):481-7.
- Faghri S, Tamura D, Kraemer KH, DiGiovanna JJ. Trichothiodystrophy: a systematic review of 112 published cases characterises a wide spectrum of clinical manifestations. 2008;45(10):609-21.
- Rizza ERH, DiGiovanna JJ, Khan SG, Tamura D, Jeskey JD, Kraemer KH. Xeroderma Pigmentosum: A Model for Human Premature Aging. *The Journal of investigative dermatology*. 2021;141(4s):976-84.
- Bradford PT, Goldstein AM, Tamura D, Khan SG, Ueda T, Boyle J, et al. Cancer and neurologic degeneration in xeroderma pigmentosum: long term follow-up characterises the role of DNA repair. *Journal of medical genetics*. 2011;48(3):168-76.
- Anttinen A, Koulu L, Nikoskelainen E, Portin R, Kurki T, Erkinjuntti M, et al. Neurological symptoms and natural course of xeroderma pigmentosum. *Brain : a journal of neurology*. 2008;131(Pt 8):1979-89.
- Kanda T, Oda M, Yonezawa M, Tamagawa K, Isa F, Hanakago R, et al. Peripheral neuropathy in xeroderma pigmentosum. *Brain : a journal of neurology*. 1990;113 (Pt 4):1025-44.
- Eichenfield LF WC. Xeroderma pigmentosum. *UpToDate*. UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on October 25, 2021.)2021.

# BÖLÜM 94

## SEKONDER LÖKOENSEFALOPATİLER

Gülcan AKYÜZ YÜCEL<sup>1</sup>  
Hakkı AKBEYAZ<sup>2</sup>  
Olca ÜNVER<sup>3</sup>

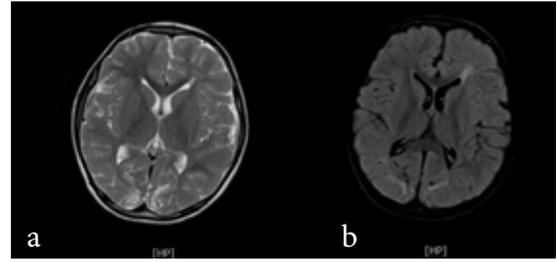
### GİRİŞ

Etiyolojileri farklı olmasına rağmen; sekonder lökoensefalopatiler olarak gruplanan hastalıklarda da lökodistofilere benzer görüntüleme bulguları görülebilmektedir. Beyaz cevherde hipoksi ve perinatal etkilenmeler nedeni ile oluşan statik hasarlardan; çevresel, toksik, metabolik, hemodinamik bozukluklara bağlı akut gelişen ve geri dönüşümlü olabilen bazı durumlardan bu bölümde bahsedilecektir.<sup>1</sup>

### HİPOKSİK İSKEMİK LÖKOENSEFALOPATI

Hipoksik iskemik ensefalopati (HİE) hipoksi, boğulma, hava yolu tıkanıklığı veya kardiyopulmoner arrest gibi ani ve belirgin bir tetikleyici olaydan sonra gelişen lökoensefalopatinin genel bir tanımıdır. Aynı zamanda yenidoğanda; antenatal, perinatal veya postnatal olarak ortaya çıkan hipoksik iskemik olaylar, ensefalopatinin yaygın bir nedenidir.

HİE'nin diğer nedenleri arasında masif kanama veya kardiyak aritmilerin neden olduğu ciddi hipotansiyon ve karbon monoksit zehirlenmesinin neden olduğu hipoksemi yer alır. Hipoksi veya hipotansiyonun süresi ve şiddeti ve hastaya ait faktörler, nörolojik hasarın derecesini önemli bir düzeyde etkiler<sup>2,3</sup> (**Resim 1**).



**Resim 1.** Prenatal hipoksi ve hipoglisemiye bağlı lökoensefalopatinin T2 ve FLAIR aksiyel kesitlerde MRI görüntüleri. Beş yaşında erkek hasta, hafif nöromotor gerilik, az görme ve nöbet şikayetleri ile başvurdu. Term asfiktik doğan hastanın yenidoğan yoğun bakım yatışında hipoglisemi öyküsü de mevcuttu.

### PERİVENTRİKÜLER LÖKOMALAZİ

Periventriküler lökomalazi (PVL) veya periventriküler bölgeleri etkileyen prematüre beyaz cevher hasarı, en sık 30 gestasyon haftası veya 1500 gram altında doğum ağırlığı ile doğan bebeklerde görülür. Etkilenme derecesine göre serebral palsi, zihinsel yetersizlik ve görme yolları kusurları ile nitelenir.<sup>4,5</sup>

Patolojisinde özellikle prematürelde periventriküler alanda bulunan sulama alanlarındaki bozulmuş perfüzyondan kaynaklanan hipoksik-iskemik lezyonların bir sonucu olarak ortaya çıkar. Benzer şekilde enfeksiyon veya vaskülitin

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Sancaktepe Şehit Profesör Dr. İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Kliniği  
gulcan.akyuz@hotmail.com

<sup>2</sup> Arş. Gör., Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Nörolojisi Kliniği hakkakbeyaz@gmail.com

<sup>3</sup> Doç. Dr., Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Nörolojisi Kliniği olcaymd@hotmail.com

İlaç veya toksin kaynaklı lökoensefalopati tablosunda hızlı tanının önemi büyüktür. Temel tedavi prensibi ajandan uzaklaşmak veya ajanın kesilmesidir. Ancak ilaçlar söz konusu olduğunda; ilacın devam etmesi veya kesilmesi, hastanın kliniği ve ilacın gerekliliği düşünülerek karar verilmelidir.

## KAYNAKLAR

1. Victoria San Antonio Arce JCP, Alexis Arzimanoglou and Robert Ouvrier. *Aicardi's Diseases of the Nervous System in Childhood*. Arzimanoglou A, editor: Mac Keith Press; 2018.
2. Abend NS, Licht DJ. Predicting outcome in children with hypoxic ischemic encephalopathy. *Pediatr Crit Care Med*. 2008;9(1):32-9.
3. Jacinto SJ, Gieron-Korthals M, Ferreira JA. Predicting outcome in hypoxic-ischemic brain injury. *Pediatr Clin North Am*. 2001;48(3):647-60.
4. Volpe JJ. Neurobiology of Periventricular Leukomalacia in the Premature Infant. *Pediatric Research*. 2001;50(5):553-62.
5. Di Muzio B, Knipe, H. Periventricular leukomalacia. Reference article, *Radiopaedia.org*. 2022 [
6. van der Knaap MS, Vermeulen G, Barkhof F, Hart AA, Loeber JG, Weel JF. Pattern of white matter abnormalities at MR imaging: use of polymerase chain reaction testing of Guthrie cards to link pattern with congenital cytomegalovirus infection. *Radiology*. 2004;230(2):529-36.
7. Krakar G, Đaković I, Delin S, Bošnjak VM. Evolutive leukoencefalopathy in congenital cytomegalovirus infection. *J Child Neurol*. 2015;30(1):93-5.
8. Hinchey J, Chaves C, Appignani B, Breen J, Pao L, Wang A, et al. A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *The New England journal of medicine*. 1996;334(8):494-500.
9. Ay H, Buonanno FS, Schaefer PW, Le DA, Wang B, Gonzalez RG, et al. Posterior leukoencephalopathy without severe hypertension: utility of diffusion-weighted MRI. *Neurology*. 1998;51(5):1369-76.
10. Ito Y, Arahata Y, Goto Y, Hirayama M, Nagamitsu M, Yasuda T, et al. Cisplatin neurotoxicity presenting as reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *AJNR American journal of neuroradiology*. 1998;19(3):415-7.
11. Brightman MW, Klatzo I, Olsson Y, Reese TS. The blood-brain barrier to proteins under normal and pathological conditions. *Journal of the neurological sciences*. 1970;10(3):215-39.
12. Kalimo H, Fredriksson K, Nordborg C, Auer RN, Olsson Y, Johansson B. The spread of brain oedema in hypertensive brain injury. *Medical biology*. 1986;64(2-3):133-7.
13. Gao B, Lyu C, Lerner A, McKinney AM. Controversy of posterior reversible encephalopathy syndrome: what have we learnt in the last 20 years? *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2018;89(1):14-20.
14. Rabinstein AA, Mandrekar J, Merrell R, Kozak OS, Durosaro O, Fugate JE. Blood pressure fluctuations in posterior reversible encephalopathy syndrome. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association*. 2012;21(4):254-8.
15. Covarrubias DJ, Luetmer PH, Campeau NG. Posterior reversible encephalopathy syndrome: prognostic utility of quantitative diffusion-weighted MR images. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2002;23(6):1038-48.
16. Stott VL, Hurrell MA, Anderson TJ. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome: a misnomer reviewed. *Internal medicine journal*. 2005;35(2):83-90.
17. Junna MR, Rabinstein AA. Tacrolimus induced leukoencephalopathy presenting with status epilepticus and prolonged coma. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2007;78(12):1410-1.
18. Lee VH, Wijdicks EF, Manno EM, Rabinstein AA. Clinical spectrum of reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *Archives of neurology*. 2008;65(2):205-10.
19. Lysandropoulos AP, Rossetti AO. Postictal cortical visual impairment: a symptom of posterior reversible encephalopathy. *Epilepsy & behavior : E&B*. 2010;17(2):276-7.
20. Kastrup O, Gerwig M, Frings M, Diener HC. Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES): electroencephalographic findings and seizure patterns. *Journal of neurology*. 2012;259(7):1383-9.
21. Kozak OS, Wijdicks EF, Manno EM, Miley JT, Rabinstein AA. Status epilepticus as initial manifestation of posterior reversible encephalopathy syndrome. *Neurology*. 2007;69(9):894-7.
22. Oppenheim C, Logak M, Dormont D, Lehericy S, Manai R, Samson Y, et al. Diagnosis of acute ischemic stroke with fluid-attenuated inversion recovery and diffusion-weighted sequences. *Neuroradiology*. 2000;42(8):602-7.
23. Fugate JE, Claassen DO, Cloft HJ, Kallmes DF, Kozak OS, Rabinstein AA. Posterior reversible encephalopathy syndrome: associated clinical and radiologic findings. *Mayo Clinic proceedings*. 2010;85(5):427-32.
24. Mueller-Mang C, Mang T, Pirker A, Klein K, Prchla C, Prayer D. Posterior reversible encephalopathy syndrome: do predisposing risk factors make a difference in MRI appearance? *Neuroradiology*. 2009;51(6):373-83.
25. Kupferschmidt H, Bont A, Schnorf H, Landis T, Walter E, Peter J, et al. Transient cortical blindness and bioccipital brain lesions in two patients with acute intermittent porphyria. *Annals of internal medicine*. 1995;123(8):598-600.
26. Bakshi R, Bates VE, Mechtler LL, Kinkel PR, Kinkel WR. Occipital lobe seizures as the major clinical manifestation of reversible posterior leukoencephalopathy syndrome: magnetic resonance imaging findings. *Epilepsia*. 1998;39(3):295-9.
27. Datar S, Singh T, Rabinstein AA, Fugate JE, Hocker S. Long-term risk of seizures and epilepsy in patients with posterior reversible encephalopathy syndrome. *Epilepsia*. 2015;56(4):564-8.
28. Baldini M, Bartolini E, Gori S, Bonanni E, Cosottini M, Iudice A, et al. Epilepsy after neuroimaging normalization in a woman with tacrolimus-related pos-

- terior reversible encephalopathy syndrome. *Epilepsy & behavior* : E&B. 2010;17(4):558-60.
29. Gijtenbeek JM, van den Bent MJ, Vecht CJ. Cyclosporine neurotoxicity: a review. *Journal of neurology*. 1999;246(5):339-46.
  30. Hauben M. Cyclosporine neurotoxicity. *Pharmacotherapy*. 1996;16(4):576-83.
  31. Schwartz RB, Bravo SM, Klufas RA, Hsu L, Barnes PD, Robson CD, et al. Cyclosporine neurotoxicity and its relationship to hypertensive encephalopathy: CT and MR findings in 16 cases. *AJR American journal of roentgenology*. 1995;165(3):627-31.
  32. Rimkus Cde M, Andrade CS, Leite Cda C, McKinney AM, Lucato LT. Toxic leukoencephalopathies, including drug, medication, environmental, and radiation-induced encephalopathic syndromes. *Semin Ultrasound CT MR*. 2014;35(2):97-117.
  33. Koksel Y, Ozutemiz C, Rykken J, Ott F, Cayci Z, Oswood M, et al. "CHOICES": An acronym to aid in delineating potential causes of non-metabolic, non-infectious acute toxic leukoencephalopathy. *Eur J Radiol Open*. 2019;6:243-57.
  34. Beitinjaneh A, McKinney AM, Cao Q, Weisdorf DJ. Toxic leukoencephalopathy following fludarabine-associated hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2011;17(3):300-8.
  35. Luckman J, Zahavi A, Efrati S, Gilad G, Snir M, Michowitz S, et al. Difficulty in Distinguishing Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome, Hypoxic-Ischemic Insult, and Acute Toxic Leukoencephalopathy in Children. *Neuropediatrics*. 2016;47(1):33-8.
  36. Abeyakoon O, Batty R, Mordekar S, Raghavan A, Sinha S, Griffiths PD, et al. The encephalopathic child. *Neuroradiol J*. 2011;24(4):483-502.
  37. Kumar Y, Drumsta D, Mangla M, Gupta N, Hooda K, Almast J, et al. Toxins in Brain! Magnetic Resonance (MR) Imaging of Toxic Leukoencephalopathy - A Pictorial Essay. *Pol J Radiol*. 2017;82:311-9.
  38. Filley CM. Toxic leukoencephalopathy. *Clin Neuropharmacol*. 1999;22(5):249-60.
  39. McKinney AM, Kieffer SA, Paylor RT, SantaCruz KS, Kendi A, Lucato L. Acute toxic leukoencephalopathy: potential for reversibility clinically and on MRI with diffusion-weighted and FLAIR imaging. *AJR Am J Roentgenol*. 2009;193(1):192-206.
  40. Akiba T, Okeda R, Tajima T. Metabolites of 5-fluorouracil, alpha-fluoro-beta-alanine and fluoroacetic acid, directly injure myelinated fibers in tissue culture. *Acta Neuropathol*. 1996;92(1):8-13.
  41. Okeda R, Shibutani M, Matsuo T, Kuroiwa T, Shimokawa R, Tajima T. Experimental neurotoxicity of 5-fluorouracil and its derivatives is due to poisoning by the monofluorinated organic metabolites, monofluoroacetic acid and alpha-fluoro-beta-alanine. *Acta Neuropathol*. 1990;81(1):66-73.
  42. Shibutani M, Okeda R. Experimental study on subacute neurotoxicity of methotrexate in cats. *Acta Neuropathol*. 1989;78(3):291-300.
  43. McKinney AM, Short J, Truwit CL, McKinney ZJ, Kozak OS, SantaCruz KS, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome: incidence of atypical regions of involvement and imaging findings. *AJR Am J Roentgenol*. 2007;189(4):904-12.
  44. Filley CM, McConnell BV, Anderson CA. The Expanding Prominence of Toxic Leukoencephalopathy. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2017;29(4):308-18.
  45. Iyer RS, Chaturvedi A, Pruthi S, Khanna PC, Ishak GE. Medication neurotoxicity in children. *Pediatric Radiology*. 2011;41(11):1455.
  46. Sandoval C, Kutscher M, Jayabose S, Tenner M. Neurotoxicity of intrathecal methotrexate: MR imaging findings. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2003;24(9):1887-90.
  47. Fisher MJ, Khademian ZP, Simon EM, Zimmerman RA, Bilaniuk LT. Diffusion-weighted MR imaging of early methotrexate-related neurotoxicity in children. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2005;26(7):1686-9.
  48. Gowan GM, Herrington JD, Simonetta AB. Methotrexate-induced toxic leukoencephalopathy. *Pharmacotherapy*. 2002;22(9):1183-7.
  49. Bernini JC, Fort DW, Griener JC, Kane BJ, Chappell WB, Kamen BA. Aminophylline for methotrexate-induced neurotoxicity. *Lancet*. 1995;345(8949):544-7.
  50. Lee EQ. Overview of neurologic complications of conventional non-platinum cancer chemotherapy. <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-neurologic-complications-of-conventional-non-platinum-cancer-chemotherapy>.
  51. Reece DE, Frei-Lahr DA, Shepherd JD, Dorovini-Zis K, Gascoyne RD, Graeb DA, et al. Neurologic complications in allogeneic bone marrow transplant patients receiving cyclosporin. *Bone Marrow Transplant*. 1991;8(5):393-401.
  52. Bartynski WS, Zeigler Z, Spearman MP, Lin L, Shaddock RK, Lister J. Etiology of cortical and white matter lesions in cyclosporin-A and FK-506 neurotoxicity. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2001;22(10):1901-14.
  53. Trullemans F, Grignard F, Van Camp B, Schots R. Clinical findings and magnetic resonance imaging in severe cyclosporine-related neurotoxicity after allogeneic bone marrow transplantation. *Eur J Haematol*. 2001;67(2):94-9.
  54. Ahmed A, Loes DJ, Bressler EL. Reversible magnetic resonance imaging findings in metronidazole-induced encephalopathy. *Neurology*. 1995;45(3 Pt 1):588-9.
  55. Heaney CJ, Campeau NG, Lindell EP. MR imaging and diffusion-weighted imaging changes in metronidazole (Flagyl)-induced cerebellar toxicity. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2003;24(8):1615-7.
  56. Kim E, Na DG, Kim EY, Kim JH, Son KR, Chang KH. MR imaging of metronidazole-induced encephalopathy: lesion distribution and diffusion-weighted imaging findings. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2007;28(9):1652-8.
  57. Dracopoulos A, Widjaja E, Raybaud C, Westall CA, Snead OC, 3rd. Vigabatrin-associated reversible MRI signal changes in patients with infantile spasms. *Epilepsia*. 2010;51(7):1297-304.
  58. Wheless JW, Carmant L, Bebin M, Conry JA, Chiron C, Elterman RD, et al. Magnetic resonance imaging abnormalities associated with vigabatrin in patients with epilepsy. *Epilepsia*. 2009;50(2):195-205.
  59. de Oliveira AM, Paulino MV, Vieira APF, McKinney AM, da Rocha AJ, Dos Santos GT, et al. Imaging Patterns of Toxic and Metabolic Brain Disorders. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*. 2019;39(6):1672-95.

# BÖLÜM 95

## İNFANTİL NÖROAKSONAL DİSTROFİ

Hülya İNCE<sup>1</sup>

### GİRİŞ

İnfantil nöroaksonal distrofi (INAD) sıklıkla yaşamın ilk yıllarında başlayan, otozomal resesif geçişli, nadir görülen bir nörodejeneratif hastalıktır. INAD, %80-90 oranında PLA2G6 gen mutasyonu ile ilişkili fosfolipaz A2 grup 6 anormalliğine bağlı nörodejenerasyon (PLAN) ailesinin bir parçası olarak kabul edilmektedir.<sup>1</sup> PLA2G6 ile ilişkili nörodejenerasyon karmaşık ve hayat boyu devam edebilen bir nörodejeneratif hastalık grubudur.

INAD için klinik ve nörofizyolojik bulgular ışığında tanımlanan hastalık kriterleri; üç yaşından önce başlayan psikomotor bozulma, piramidal yol belirtileri öncülüğünde ilerleyici nörolojik tutulum, belirgin aksiyal hipotoni, körlük ve progresif seyir ile karakterize klinik tabloya anormal sinir iletimi bulgularının ve histopatolojik değişikliklerin eşlik etmesidir.<sup>2</sup>

Moleküler tanı öncesinde, atipik vakaların sık görülmesi ve spesifik erken tanı belirtilerinin olmaması nedeniyle INAD kesin tanısı ancak beyin, kas, sinir, konjonktiva ve deriden alınan biyopsilerde aksonal sferoidlerin gösterilmesiyle mümkün olmuştur.<sup>1-3</sup> Daha sonra,

nöroradyolojik bulguların önemi vurgulanmış ve erken INAD şüphesi için en karakteristik bulgunun serebellar atrofi olduğu (serebellar kortekte MRI'da T2-hiperintensite) tanımlanmıştır.<sup>3</sup>

Temel olarak başlangıç yaşının esas alındığı ve birbiriyle örtüşebilen üç farklı fenotipin görüldüğü sınıflamaya göre;

- İnfantil başlangıçlı PLAN (klasik INAD'a karşılık gelir),
- Çocukluk başlangıçlı PLAN (atipik NAD ve Karak sendromu dahil) -Juvenil-yetişkin başlangıçlı PLAN (erken başlangıçlı parkinsonizm özellikleri içeren, değişken şekilde distoni ve bilişsel gerileme ile seyreden klinik).<sup>4</sup>

Bir başka sınıflamaya göre ise PLAN; başlangıç yaşı ve klinik özelliklerine göre başlıca dört alt tipte incelenmektedir:

1. İnfantil nöroaksonal distrofi (INAD),
2. Atipik nöroaksonal distrofi (ANAD),
3. Erişkin başlangıçlı distoni-parkinsonizm (DP),
4. Otozomal resesif erken başlangıçlı parkinsonizm (AREP).

<sup>1</sup> Dr. Öğr. Üyesi, Özel Medikal Park Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Bölümü, drhulyaince@yahoo.com

## SONUÇ

PLA2G6 mutasyonları hem genotipik hem de fenotipik heterojeniteye sahiptir. PLA2G6 mutasyonu ile ilgili bozuklukların alt tipleri, her bir bozuklukla ilişkili farklı özelliklere sahip INAD, ANAD, DP ve AREP'tir. Son yıllarda HSP'nin PLA2G6 gen mutasyonları ile de ilişkili olduğu bulunmuştur. HSP'nin bazı mutasyon bölgeleri, önceki dört fenotipin mutasyon bölgeleriyle de çakışmaktadır ancak HSP'nin bir PLAN fenotipi olarak kabul edilip edilemeyeceği ek araştırma gerektirmektedir. Bazı INAD/ANAD vakalarında, MRI bazal ganglionlarda ve globus pallidusta demir birikiminin yanı sıra beyin dokularında anormal  $\alpha$ -sinüklein ve tau proteinlerinin hiperfosforilasyonunu sergilerken, diğer vakalarda nispeten orta düzeyde MRI özellikleri görülmektedir. Ayrıca,  $\alpha$ -sinüklein ve nörofibriler yumak patolojileri, PLAN'ın bir dereceye kadar idiyopatik Parkinson hastalığı (iPD) ile uyumlu olabileceğini göstermektedir. iPLA2 $\beta$  proteini, nörodejeneratif hastalıkların ilerlemesinin altında yatan patojenik mekanizmalar olabilen bağışıklık tepkileri, inflamatuvar süreçler, yağ asidi metabolizması, oksidatif stres ve apoptozda yer alan hayati bir proteindir. iPLA2 $\beta$ , sırasıyla insan nörobilişsel gelişimi ve anti-inflamatuvar özelliklerle yakından ilişkili olan DHA ve NPD1 metabolizmasında yer almaktadır.<sup>35</sup> Küçük çocuklarda ortaya çıkan zihinsel geriliğin, DHA metabolizmasını etkileyen iPLA2b'nin bir sonucu olup olmadığı açık değildir; ancak bu konudaki yeni bilgilere ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Crompton D, Rehal PK, Macpherson L, et al. Multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) analysis is an effective tool for the detection of novel intragenic PLA2G6 mutations: implications for molecular diagnosis. *Mol Genet Metab* 2010;100:207-12.
2. Aicardi J, Castelein P. Infantile neuroaxonal dystrophy. *Brain* 1979;102:727-48.
3. Nardocci N, Zorzi G, Farina L, et al. Infantile neuroaxonal dystrophy: clinical spectrum and diagnostic criteria. *Neurology* 1999; 52: 1472-8.
4. Kurian MA, McNeill A, Lin JP, et al. Childhood disorders of neurodegeneration with brain iron accumulation. *Dev Med Child Neurol* 2011; 53: 394-404.
5. Gregory A, Westaway SK, Holm IE et al. Neurodegeneration associated with genetic defects in phospholipase A(2). *Neurology* 2008; 71: 1402-9.
6. Kurian MA, Morgan NV, Macpherson L, et al. Phenotypic spectrum of neurodegeneration associated with mutations in the PLA2G6 gene (PLAN). *Neurology* 2008; 70: 1623-9.
7. Morgan, N. V. Westaway, S. K. Morton, J. E. V. Gregory, A. Gissen, P. Sonek, S. et al. PLA2G6, encoding a phospholipase A2, is mutated in neurodegenerative disorders with high brain iron. *Nat. Genet.* 2006; 38, 752-754.
8. Gregory A, Kurian, M. A, Maher, E. R, Hogarth, P. and Hayflick, S. J. (2017). PLA2G6-Associated Neurodegeneration. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1675/>
9. Ma Z, Wang X, Nowatzke W, et al. Human pancreatic islets express mRNA species encoding two distinct catalytically active isoforms of group VI phospholipase A2 (iPLA2) that arise from an exon skipping mechanism of alternative splicing of the transcript from the iPLA2 gene on chromosome 22q13.1. *J Biol Chem.*1999; 274: 9607-16.
10. Aoun M, Tiranti V. Mitochondria: A crossroads for lipid metabolism defect in neurodegeneration with brain iron accumulation diseases. *Int J Biochem Cell Biol.* 2015; 63: 25-31.
11. Hooks SB, Cummings BS. Role of Ca<sup>2+</sup>-independent phospholipase A2 in cell growth and signaling. *Biochem Pharmacol.* 2008; 76: 1059-67.
12. Ackermann EJ, Kempner ES, Dennis EA. Ca(2+)-independent cytosolic phospholipase A2 from macrophage-like P388D1 cells. Isolation and characterization. *J Biol Chem.* 1994; 269: 9227-33.
13. Farooqui AA, Ong WY, Horrocks LA. Inhibitors of brain phospholipase A2 activity: their neuropharmacological effects and therapeutic importance for the treatment of neurologic disorders. *Pharmacol Rev.* 2006; 58: 591-620.
14. Balsinde J, Balboa MA. Cellular regulation and proposed biological functions of group VIA calcium-independent phospholipase A2 in activated cells. *Cell Signal.* 2005; 17: 1052-62.
15. Sun GY, Simonyi A, Fritsche KL, et al. Docosahexaenoic acid (DHA): An essential nutrient and a nutraceutical for brain health and diseases. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2018; 136: 3-13.
16. Broersen K, Ruiperez V, Davletov B. Structural and aggregation properties of alpha-synuclein linked to phospholipase A2 Action. *Protein Pept Lett* 2018; 25: 368-78.
17. Lin G, Lee PT, Chen K, et al. Phospholipase PLA2G6, a Parkinsonism-Associated Gene, Affects Vps26 and Vps35, Retromer Function, and Ceramide Levels, Similar to alpha-Synuclein Gain. *Cell Metab.* 2018; 28: 605-18.

18. Lopez-Vales R, Ghasemlou N, Redensek A, et al. Phospholipase A2 superfamily members play divergent roles after spinal cord injury. *FASEB J.* 2011; 25: 4240–52.
19. Palavicini JP, Wang C, Chen L, et al. Oligomeric amyloid-beta induces MAPK-mediated activation of brain cytosolic and calcium-independent phospholipase A2 in a spatial-specific manner. *Acta Neuropathol Commun.* 2017; 5: 56.
20. Gregory A, Polster BJ, Hayflick SJ. Clinical and genetic delineation of neurodegeneration with brain iron accumulation. *J Med Genet.* 2009; 46: 73–80.
21. Illingworth MA, Meyer E, Chong WK, et al. PLA2G6-associated neurodegeneration (PLAN): Further expansion of the clinical, radiological and mutation spectrum associated with infantile and atypical childhood-onset disease. *Mol Genet Metab.* 2014; 112: 183–9.
22. Li H, Zou Y, Bao X, et al. Monozygotic twins with infantile neuroaxonal dystrophy: A case report and literature review. *Exp Ther Med.* 2016; 12: 3387–9.
23. Gitiaux C, Kaminska A, Boddaert N, et al. PLA2G6-associated neurodegeneration: Lessons from neurophysiological findings. *Eur J Paediatr Neurol.* 2018; 22: 854–61.
24. Mascalchi M, Mari F, Berti B, et al. Fast progression of cerebellar atrophy in pla2g6-associated infantile neuronal axonal dystrophy. *Cerebellum* 2017; 16: 742–5.
25. Iodice A, Spagnoli C, Salerno GG, et al. Infantile neuroaxonal dystrophy and PLA2G6-associated neurodegeneration: an update for the diagnosis. *Brain Dev.* 2017; 39: 93–100.
26. Riku Y, Ikeuchi T, Yoshino H, et al. Extensive aggregation of alpha-synuclein and tau in juvenile-onset neuroaxonal dystrophy: an autopsied individual with a novel mutation in the PLA2G6 gene-splicing site. *Acta Neuropathol Commun.* 2013; 1: 12.
27. Karkheiran S, Shahidi GA, Walker RH, et al. PLA2G6-associated dystonia-parkinsonism: case report and literature review. *Tremor Other Hyperkinet Mov.* 2015; 5: 317.
28. Kamel WA, Al-Hashel JY, Abdulsalam AJ, et al. PLA2G6-related parkinsonism presenting as adolescent behavior. *Acta Neurol Belg.* 2019; 119(4): 621-2.
29. Malaguti MC, Melzi V, Di Giacomo R, et al. A novel homozygous PLA2G6 mutation causes dystonia-parkinsonism. *Parkinsonism Relat Disord* 2015; 21: 337–9.
30. Paisan-Ruiz C, Guevara R, Federoff M, Hanagasi H, et al. Early onset L-dopa-responsive parkinsonism with pyramidal signs due to ATP13A2, PLA2G6, FBXO7 and spatacsin mutations. *Mov Disord.* 2010; 25: 1791–800.
31. Giri A, Guven G, Hanagasi H, et al. PLA2G6 Mutations Related to Distinct Phenotypes: A New Case with Early-onset Parkinsonism. *Tremor Other Hyperkinet Mov.* (2016; 6: 363.
32. Ozes B, Karagoz N, Schule R, et al. PLA2G6 mutations associated with a continuous clinical spectrum from neuroaxonal dystrophy to hereditary spastic paraplegia. *Clin Genet.* 2017; 92: 534–9.
33. Chen YJ, Chen YC, Dong HL, et al. Novel PLA2G6 mutations and clinical heterogeneity in Chinese cases with phospholipase A2-associated neurodegeneration. *Parkinsonism Relat Disord.* (2018) 49: 88–94.
34. Babin PL, Rao SNR, Chacko A, et al. Infantile Neuroaxonal Dystrophy: Diagnosis and Possible Treatments. *Front. Genet.* 2018; 9: 597.
35. Rogers LK, Valentine CJ, Keim SA. DHA supplementation: current implications in pregnancy and childhood. *Pharmacol Res.* 2013; 70: 13–9.

# BÖLÜM 96

## NÖRONAL SEROİD LİPOFUSİNOZİS (NCL, CLN)

Hülya İNCE<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Nöronal seroid lipofusinozis (NCL, CLN) çocukluk çağında demans kliniğine neden olan, en yaygın kalıtsal nörodejeneratif hastalık olarak bilinmektedir. Lizozomal depo hastalığı olarak sınıflandırılan CLN, görme kusuru, epilepsi, demans ve motor beceri kaybına yol açmaktadır, çoğunun kesin tedavisi olmayan heterojen bir depo hastalığı olarak tanımlanmaktadır.<sup>1</sup>

Etiyolojide yer alan temel patolojik değişiklik, santral sinir sisteminde (SSS), spesifik olarak lizozomlarda biriken ve lipopigment (lipofuscin) kümeleri olarak adlandırılan protein kümelerinin toksik seviyeleridir.<sup>2</sup> Bu agregatlar histopatolojik olarak sarı-kahverengi bir pigment içeren ince otofloresan granüller olarak görünmektedir. Granüllerin içinde mitokondriyal ATP sentazın (SCMAS) protein C alt birimi ile sfingolipid aktivatör proteinler (SAP) A ve D gibi lipid ve protein karışımı bulunmaktadır.<sup>3</sup> Biriken lizozomal lipofuskin, nöronal hücre iskeletini ve hücresel trafiği etkileyerek, nöronal kayıp ve patolojik glial proliferasyon ve aktivasyona sebep olmaktadır.<sup>4</sup>

CLN insidansı 1:12.500 ila 1:100.000 arasında değişmektedir.<sup>3</sup> CLN önceden başlangıç yaşına göre, yani infantil, geç infantil, juvenil ve erişkin form olarak sınıflandırılmakta, yaygın şekilde Batten hastalığı olarak adlandırılmaktaydı.<sup>5</sup> Ancak, “Batten hastalığı” terimi sadece juvenil başlangıçlı formu temsil etmektedir. Son 20 yılda, moleküler genetik alanındaki gelişmeler ışığında en az 14 farklı CLN formu tanımlanmaktadır.<sup>1</sup> Aynı gen üzerindeki mutasyonlar farklı hastalık seyrine yol açabilse de genetik olarak 13’ü otozomal resesif ve biri de otozomal dominant şekilde aktarılmaktadır ve bunların her biri lizozomal proteinde fonksiyonel kusurlar içermektedir.<sup>6</sup> Daha spesifik olarak, kusurlu proteinler, salgılanan lizozomal proteinleri (CLN1, CLN2, CLN5, CLN10 ve CLN13) ve lizozomal transmembran proteinlerini (CLN3, CLN4, CLN6, CLN7, CLN8, CLN12 ve CLN14) içermektedir.<sup>7</sup>

Hastalığın en yaygın 4 tipi CLN1 hastalığı (“İnfantil NCL” olarak da bilinmektedir), CLN2 hastalığı (“Geç İnfantil”), CLN3 hastalığı (“Juvenil NCL”) ve CLN6 hastalığıdır.<sup>8</sup> Her bir NCL alt tipindeki ana klinik bulguların bir

<sup>1</sup> Dr. Öğr. Üyesi, Özel Medikal Park Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Kliniği, drhulyaince@yahoo.com

Tablo 3: Devamı

Farmakolojik tedavisi	CLN1	-Sisteamin bitartarat ve N-asetil sistein (klinik deneme) -Fosfosisteamin, fingolimod ve teriflunomid (fare) -Flupirtin, retiagabine ve anti-caspase-4 (insan kültüre lenfoblast)
	CLN2	-Flupirtin ve retiagabin (insan kültüre lenfoblast) -Gemfibrozil (fare ve çocuklar)
	CLN3	-Rolipram, roflumilast, PF-06266047 ve AMPA res. antagonisti (fare) -Flupirtine ve retiagabin (insan kültüre lenfoblast) -Trehaloz, MK2206 ve mikofenolat (fare, insan kültüre fibroblast ve klinik deneme) -Fingolimod ve teriflunomid (fare) -prednisolon göz damlası ve intra-vitreal triamsinalone (izole vaka)
	CLN6	-Flupirtin ve retiagabin (insan kültüre lenfoblast) -Curcumin, minosiklin ve DHA (fare)

Şu anda, olası herhangi bir terapötik yaklaşımla ilgili herhangi bir çalışma mevcut değildir.

### CLN14

CLN14 hastalığı, progresif miyoklonik epilepsi (EPM3) olarak da bilinmektedir. Meksikalı bir ailede, görme kaybı, bilişsel ve motor gerileme, erken ölüm ve belirgin NCL tipi depolama materyali olan bir hastalığa neden olan mutasyon bildirilmiştir.<sup>109</sup>

Potasyum kanalı tetramerizasyon alanının protein 7'sini kodlayan KCTD7 genindeki mutasyonlar hastalığa neden olmaktadır.<sup>110</sup> Hastalık genellikle 8-24 aylık bebeklerde miyoklonik nöbetlerle (infantil PME) kendini göstermekte, bunu gelişimsel gerileme ve görme bozukluğu izlemektedir. Bu proteindeki diğer mutasyonlar opsoclonus-miyoklonius ataksi benzeri sendromlara neden olmaktadır. Otofüloresan lipopigment depolama materyalinin hücre içi birikimi, cilt biyopsisi yoluyla elde edilen fibroblastlar, nöronlar ve ekrin salgı epitel hücrelerinde belirgindir.<sup>111</sup>

CLN14 hastalığı için şu anda, olası terapötik yaklaşımla ilgili herhangi bir çalışma mevcut değildir. Tüm NCL tipleri için araştırılan tedavi seçenekleri Tablo 3'de sunulmuştur.

### SONUÇ

Sonuç olarak CLN'nin erken teşhisi kritik öneme sahip görünmektedir. Özellikle yenidoğan tarama programları içerisinde lizozomal hastalıkların da bulunması, doğumdan sonraki kısa sürede tanıyı sağlayacaktır. Bu şekilde bebekler asemptomatik evrede olsalar bile erken tedavi olanağına kavuşacak ve hastalığın seyri tamamen olmasa da kısmen hafifletilebilecektir. CLN'lerin tedavisi konusunda gün ışığına çıkmayı bekleyen pek çok tedavi seçeneği araştırılmaktadır. Bu tedaviler sayesinde hastalığın ilerlemesi durdurabilir veya yavaşlatabilir, ancak hastalığı tamamen veya kısmen tersine çevirme olasılığı düşük olduğundan erken tanı her zamankinden daha da önemlidir. Yenidoğan tarama panellerine bazı lizozomal bozuklukları ekleyen ülkeler vardır.<sup>112</sup>

### KAYNAKLAR

1. Schulz A, Kohlschütter A, Mink J, et al. NCL diseases—clinical perspectives. *Biochim Biophys Acta*. 2013; 1832: 1801–6.
2. Nelvagal HR, Lange J, Takahashi K, et al. Pathomechanisms in the neuronal ceroid lipofuscinoses. *Biochim Biophys Acta*. 2019; 1866: 165570.
3. Mole S, Haltia M. The neuronal ceroid-lipofuscinoses (batten disease). In: Rosenberg R, Pascual J, editors. *Rosenberg's molecular and genetic basis of neurological and psychiatric disease*. 5th ed. Boston: Academic Press; 2015a. p. 793–808.

4. Platt FM. Emptying the stores: Lysosomal diseases and therapeutic strategies. *Nat Rev Drug Discov.* 2018; 17: 133–50.
5. Mole SE, Williams R, Goebel HH. *The Neuronal Ceroid Lipofuscinoses (Batten disease).* Oxford: Oxford University Press; 2011.
6. Johnson TB, Cain JT, White KA, et al. Therapeutic landscape for batten disease: current treatments and future prospects. *Nat Rev Neurol.* 2019; 15: 161–78
7. CárceI-Trullols J, Kovács AD, Pearce DA. Cell biology of the NCL proteins: what they do and don't do. *Biochem Biophys Acta.* 2015; 1852: 2242–55.
8. Specchio N, Ferretti A, Trivisano M, et al. Neuronal Ceroid Lipofuscinosis: Potential for Targeted Therapy. *Drugs* <https://doi.org/10.1007/s40265-020-01440-7>
9. Stengel C. [Report on a strange illness among four siblings near Røraas]. Beretning om et mærkeligt sygdomstilfælde hos fire søskende i nærheden af Røraas. *Eyr Med Tidsskr.* 1826; 1: 347–352. Danish
10. Haltia M; Goebel HH. The neuronal ceroid lipofuscinoses: a historical introduction. *Biochim Biophys Acta.* 2013; 1832: 1795–1800
11. Zeman W, Dyken P. Neuronal ceroid lipofuscinosis (Batten's disease): relationship to amaurotic family idiocy? *Pediatrics.* 1969; 44: 570–83.
12. The International Batten Disease Consortium\*. Isolation of a novel gene underlying Batten disease, CLN3. *Cell.* 1995; 82: 949–57.
13. Nita DA, Mole SE, Minassian BA. Neuronal ceroid lipofuscinoses. *Epileptic Disord* 2016; 18 (Suppl. 2): S73- 88.
14. Mink JW. Neuronal ceroid lipofuscinoses (Batten's disease). In: American Academy of Neurology Annual Meeting, 2010.
15. Vesa J, Hellsten E, Verkruyse LA, et al. Mutations in the palmitoyl protein thioesterase gene causing infantile neuronal ceroid lipofuscinosis. *Nature.* 1995 Aug 17; 376(6541): 584-7.
16. Greaves J, Chamberlain LH. Palmitoylation-dependent protein sorting. *J Cell Biol.* 2007 Jan 29; 176(3): 249-54.
17. Ahtiainen L, Luiro K, Kauppi M, et al. Palmitoyl protein thioesterase 1 (PPT1) deficiency causes endocytic defects connected to abnormal saposin processing. *Exp Cell Res.* 2006 May 15; 312(9): 1540-53.
18. Mole SE, Williams RE, Goebel HH. Correlations between genotype, ultrastructural morphology and clinical phenotype in the neuronal ceroid lipofuscinoses. *Neurogenetics.* 2005 Sep; 6 (3):107-26.
19. Van Diggelen OP, Thobois S, Tilikete C, et al. Adult neuronal ceroid lipofuscinosis with palmitoyl-protein thioesterase deficiency: first adult-onset patients of a childhood disease. *Ann Neurol.* 2001 Aug; 50 (2): 269-72.
20. Ramadan H, Al-Din AS, Ismail A, et al. Adult neuronal ceroid lipofuscinosis caused by deficiency in palmitoyl protein thioesterase 1. *Neurology.* 2007 Jan 30; 68 (5): 387-8.
21. Riikonen R, Vanhanen SL, Tyynelä J, Santavuori P, Turpeinen U. CSF insulin-like growth factor-1 in infantile neuronal ceroid lipofuscinosis. *Neurology.* 2000 May 9; 54(9): 1828-32.
22. Vanhanen SL, Puranen J, Autti T, et al. Neuroradiological findings (MRS, MRI, SPECT) in infantile neuronal ceroid-lipofuscinosis (infantile CLN1) at different stages of the disease. *Neuropediatrics.* 2004 Feb; 35(1):27-35.
23. Mole SE, Williams RE. Neuronal Ceroid-Lipofuscinoses. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJH, Bird TD, Fong CT, Mefford HC, Smith RJH, Stephens K, (Editors). *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA). 2001 Oct 10 [updated 2013 Aug 1].
24. Gavin M, Wen GY, Messing J, et al. Substrate reduction therapy in four patients with milder CLN1 mutations and juvenile-onset batten disease using cysteamine bitartrate. *JIMD Rep.* 2013; 11: 87–92.
25. Macauley SL, Roberts MS, Wong AM, et al. Synergistic effects of central nervous system directed gene therapy and bone marrow transplantation in the murine model of infantile neuronal ceroid lipofuscinosis. *Ann Neurol.* 2012; 71: 797–804.
26. Levin SW, Baker EH, Zein WM, et al. Oral cysteamine bitartrate and N-acetylcysteine for patients with infantile neuronal ceroid lipofuscinosis: a pilot study. *Lancet Neurol.* 2014; 13: 777–87.
27. Groh J, Berve K, Martini R. Fingolimod and teriflunomide attenuate neurodegeneration in mouse models of neuronal ceroid lipofuscinosis. *Mol Ther.* 2017; 25:1889–99.
28. Tamaki SJ, Jacobs Y, Dohse M, et al. Neuroprotection of Host Cells by Human Central Nervous System Stem Cells in a Mouse Model of Infantile Neuronal Ceroid Lipofuscinosis. *Cell Stem Cell.* 2009; 5: 310–9.
29. Guillaume DJ, Huhn SL, Selden NR, et al. Cellular therapy for childhood neurodegenerative disease. Part I: rationale and preclinical studies. *Neurosurg Focus.* 2008; 24 (3-4): E22.
30. Selden NR, Al-Uzri A, Huhn SL, et al. Central nervous system stem cell transplantation for children with neuronal ceroid lipofuscinosis. *J Neurosurg Pediatr.* 2013; 11: 643–52.
31. Lu JY, Hu J, Hofmann SL. Human recombinant palmitoyl-protein thioesterase-1 (PPT1) for preclinical evaluation of enzyme replacement therapy for infantile neuronal ceroid lipofuscinosis. *Mol Genet Metab.* 2010 Apr; 99(4): 374-8.
32. Lu J-Y, Nelvagal HR, Wang L, et al. Intrathecal enzyme replacement therapy improves motor function and survival in a preclinical mouse model of infantile neuronal ceroid lipofuscinosis. *Mol Genet Metab.* 2015; 116: 98–105.
33. Tamaki SJ, Jacobs Y, Dohse M, et al. Neuroprotection of Host Cells by Human Central Nervous System Stem Cells in a Mouse Model of Infantile Neuronal Ceroid Lipofuscinosis. *Cell Stem Cell.* 2009; 5: 310–9.

34. Rawlings ND, Barrett AJ. Tripeptidyl-peptidase I is apparently the CLN2 protein absent in classical late-infantile neuronal ceroid lipofuscinosis. *Biochim Biophys Acta*. 1999 Jan 11; 1429 (2): 496-500.
35. Jalanko A, Braulke T. Neuronal Ceroid lipofuscinosis. *Biochim Biophys Acta* 2009; 1793: 697-703.
36. Sleat DE, Gin RM, Sohar I, et al. Mutational analysis of the defective protease in classic late-infantile neuronal ceroid lipofuscinosis, a neurodegenerative lysosomal storage disorder. *Am J Hum Genet*. 1999 Jun; 64(6): 1511-23.
37. Seitz D, Grodd W, Schwab A, et al. MR imaging and localized proton MR spectroscopy in late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1998; 19(7): 1373-7.
38. Goebel HH, Wisniewski KE. Current state of clinical and morphological features in human NCL. *Brain Pathol*. 2004; 14(1):61-9.
39. Schulz A, Ajayi T, Specchio N, et al. Study of intraventricular cerliponase alfa for CLN2 disease. *N Engl J Med*. 2018; 378:1898-907.
40. Dhar S, Bitting RL, Rylova SN, et al. Flupirtine blocks apoptosis in batten patient lymphoblasts and in human postmitotic CLN3- and CLN2-deficient neurons. *Ann Neurol*. 2002; 51:448-66.
41. Makoukji J, Saadeh F, Mansour KA, et al. Flupirtine derivatives as potential treatment for the neuronal ceroid lipofuscinoses. *Ann Clin Transl Neurol*. 2018; 5:1089-103.
42. Ghosh A, Ranganamy SB, Modi KK, et al. Gemfibrozil, food and drug administration-approved lipid-lowering drug, increases longevity in mouse model of late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis. *J Neurochem*. 2017; 141:423-35.
43. Kim K, Kleinman HK, Lee H-J, et al. Safety and potential efficacy of gemfibrozil as a supportive treatment for children with late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis and other lipid storage disorders. *Orphanet J Rare Dis*. 2017; 12:113
44. Phillips SN, Benedict JW, Weimer JM, et al. CLN3, the protein associated with batten disease: structure, function and localization. *J Neurosci Res*. 2005 Mar 1; 79(5):573-83.
45. Wu D, Liu J, Wu B, et al. The Batten disease gene CLN3 confers resistance to endoplasmic reticulum stress induced by tunicamycin. *Biochem Biophys Res Commun*. 2014; 447: 115- 20.
46. Yasa S, Modica G, Sauvageau E, et al. CLN3 regulates endosomal function by modulating Rab7A-effector interactions. *J Cell Sci*. 2020; 133: 234047.
47. Puranam KL, Guo WX, Qian WH, et al. CLN3 defines a novel antiapoptotic pathway operative in neurodegeneration and mediated by ceramide. *Mol Genet Metab*. 1999; 66(4): 294-308.
48. Chattopadhyay S, Kriscenski-Perry E, Wenger DA, et al. An autoantibody to GAD65 in sera of patients with juvenile neuronal ceroid lipofuscinoses. *Neurology*. 2002 Dec 10; 59(11): 1816-7.
49. Narayan SB, Rakheja D, Tan L, et al. CLN3P, the Batten's disease protein, is a novel palmitoyl-protein Delta-9 desaturase. *Ann Neurol*. 2006; 60(5): 570-7.
50. Hobert JA, Dawson G. A novel role of the Batten disease gene CLN3: association with BMP synthesis. *Biochem Biophys Res Commun*. 2007 Jun 22; 358(1): 111-6.
51. Marshall FJ, de Blic EA, Mink JW, et al. A clinical rating scale for Batten disease: reliable and relevant for clinical trials. *Neurology*. 2005 Jul 26; 65(2): 275-9.
52. Eksandh LB, Ponjavic VB, Munroe PB, et al. Full-field ERG in patients with Batten/Spielmeier-Vogt disease caused by mutations in the CLN3 gene. *Ophthalmic Genet*. 2000 Jun; 21(2): 69-77.
53. Anderson G, Smith VV, Malone M, et al. Blood film examination for vacuolated lymphocytes in the diagnosis of metabolic disorders; retrospective experience of more than 2,500 cases from a single centre. *J Clin Pathol*. 2005 Dec; 58(12): 1305-10.
54. Pearce DA, Atkinson M, Tagle DA. Glutamic acid decarboxylase autoimmunity in Batten disease and other disorders. *Neurology*. 2004 Dec 14; 63(11): 2001-5.
55. Aldrich A, Bosch ME, Fallet R, et al. Efficacy of phosphodiesterase-4 inhibitors in juvenile Batten disease (CLN3). *Ann Neurol*. 2016; 80: 909-23.
56. Kovács AD, Pearce DA. Attenuation of AMPA receptor activity improves motor skills in a mouse model of juvenile batten disease. *Exp Neurol*. 2008; 209: 288-91.
57. Klawe C, Maschke M. Flupirtine: pharmacology and clinical applications of a nonopioid analgesic and potentially neuroprotective compound. *Expert Opin Pharmacother*. 2009; 10: 1495- 500.
58. Kohlschütter A, Schulz A, Bartsch U, et al. Current and Emerging Treatment Strategies for Neuronal Ceroid Lipofuscinoses. *CNS Drugs*. 2019; 33: 315-25.
59. Palmieri M, Pal R, Nelvagal HR, et al. mTORC1-independent TFEB activation via Akt inhibition promotes cellular clearance in neurodegenerative storage diseases. *Nat Commun*. 2017; 8: 14338.
60. Åberg L, Talling M, Härkönen T, et al. Interim prednisolone and autoantibodies to GAD65 in juvenile neuronal ceroid lipofuscinosis. *Neurology*. 2008; 70: 1218-20.
61. Seehafer SS, Ramirez-Montealegre D, Wong AMS, et al. Immunosuppression alters disease severity in juvenile batten disease mice. *J Neuroimmunol*. 2011; 230: 169-72.
62. Augustine EF, Beck CA, Adams HR, et al. Short-term administration of mycophenolate is well-tolerated in CLN3 disease (juvenile neuronal ceroid lipofuscinosis). *JIMD Rep*. 2019; 43: 117-24.
63. Adams HR, Defendorf S, Vierhile A, et al. A novel, hybrid, single- and multi-site clinical trial design for CLN3 disease, an ultra-rare lysosomal storage disorder. *Clin Trials*. 2019; 16: 555-60.
64. Chang J-W, Choi H, Cotman SL, et al. Lithium rescues the impaired autophagy process in CbC-

- In3Δex7/8/Δex7/8 cerebellar cells and reduces neuronal vulnerability to cell death via IMPase inhibition. *J Neurochem*. 2011; 116: 659–68.
65. Sarkar S, Floto RA, Berger Z, et al. Lithium induces autophagy by inhibiting inositol monophosphatase. *J Cell Biol*. 2005; 170: 1101–11.
  66. Drack AV, Mullins RF, Pfeifer WL, et al. Immunosuppressive treatment for retinal degeneration in juvenile neuronal ceroid lipofuscinosis (juvenile Batten disease). *Ophthalmic Genet*. 2015; 36: 359–64.
  67. Wiley LA, Burnight ER, Drack AV, et al. Using patient-specific induced pluripotent stem cells and wild-type mice to develop a gene augmentation-based strategy to treat CLN3-associated retinal degeneration. *Hum Gene Ther*. 2016; 27: 835–46.
  68. Burnight ER, Giacalone JC, Cooke JA, et al. CRISPR-Cas9 genome engineering: treating inherited retinal degeneration. *Prog Retin Eye Res*. 2018; 65: 28–49.
  69. Bosch ME, Aldrich A, Fallet R, et al. Self-complementary AAV9 gene delivery partially corrects pathology associated with juvenile neuronal ceroid lipofuscinosis (CLN3). *J Neurosci*. 2016; 36: 9669–82.
  70. Nijssen PCG, Ceuterick C, Diggelen OP, et al. Autosomal dominant adult neuronal ceroid lipofuscinosis: a novel form of NCL with granular osmiophilic deposits without palmitoyl protein thioesterase 1 deficiency. *Brain Pathol*. 2006; 13: 574–81.
  71. Henderson MX, Wirak GS, Zhang Y, et al. Neuronal ceroid lipofuscinosis with DNAJC5/CSPa mutation has PPT1 pathology and exhibit aberrant protein palmitoylation. *Acta Neuropathol*. 2016; 131: 621–37.
  72. Mole SE, Cotman SL. Genetics of the neuronal ceroid lipofuscinoses (Batten disease). *Biochim Biophys Acta*. 2015 Oct; 1852(10 Pt B): 2237–41.
  73. Santavuori P, Rapola J, Sainio K, et al. A variant of Jansky–Bielschowsky disease. *Neuropediatrics*. 1982; 13: 135–41.
  74. Simonati A, Williams RE, Nardocci N, et al. Phenotype and natural history of variant late infantile ceroid-lipofuscinosis 5. *Dev Med Child Neurol*. 2017; 59: 815–21.
  75. Tyynelä J, Suopanki J, Santavuori P, et al. Variant late infantile neuronal ceroid-lipofuscinosis: pathology and biochemistry. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1997 Apr; 56(4): 369–75.
  76. Kyttälä A, Lahtinen U, Braulke T, et al. Functional biology of the neuronal ceroid lipofuscinoses (NCL) proteins. *Biochim Biophys Acta*. 2006 Oct; 1762(10): 920–33.
  77. Sleat DE, Lackland H, Wang Y, et al. The human brain mannose 6-phosphate glycoproteome: a complex mixture composed of multiple isoforms of many soluble lysosomal proteins. *Proteomics*. 2005 Apr; 5(6): 1520–32.
  78. Hughes SM, Hope KM, Xu JB, et al. Inhibition of storage pathology in prenatal CLN5-deficient sheep neural cultures by lentiviral gene therapy. *Neurobiol Dis*. 2014; 62: 543–50.
  79. Heine C, Koch B, Storch S, et al. Defective endoplasmic reticulum-resident membrane protein CLN6 affects lysosomal degradation of endocytosed arylsulfatase A. *J Biol Chem*. 2004; 279: 22347–52.
  80. Gao H, Boustany R-MN, Espinola JA, et al. Mutations in a novel CLN6-encoded transmembrane protein cause variant neuronal ceroid lipofuscinosis in man and mouse. *Am J Hum Genet*. 2002; 70: 324–35.
  81. Elleder M, Franc J, Kraus J, et al. Neuronal ceroid lipofuscinosis in the Czech Republic: analysis of 57 cases. Report of the 'Prague NCL group'. *Eur J Paediatr Neurol*. 1997; 1(4): 109–14.
  82. Kleine Holthaus S-M, Ribeiro J, Abelleira-Hervas L, et al. Prevention of photoreceptor cell loss in a CLN6 mouse model of Batten disease requires CLN6 gene transfer to bipolar cells. *Mol Ther*. 2018; 26: 1343–53.
  83. Mirza M, Volz C, Karlstetter M, et al. Progressive retinal degeneration and glial activation in the CLN6nclf mouse model of neuronal ceroid lipofuscinosis: a beneficial effect of DHA and curcumin supplementation. *PLoS ONE*. 2013; 8: e75963.
  84. Koussi M, Siintola E, Dvorakova L, et al. Mutations in CLN7/MFSD8 are a common cause of variant late-infantile neuronal ceroid lipofuscinosis. *Brain*. 2009; 132: 810–9.
  85. Craiu D, Dragostin O, Dica A, et al. Rett-like onset in late-infantile neuronal ceroid lipofuscinosis (CLN7) caused by compound heterozygous mutation in the MFSD8 gene and review of the literature data on clinical onset signs. *Eur J Paediatr Neurol*. 2015 Jan; 19(1):78–86.
  86. Topçu M, Tan H, Yalnizoğlu D, et al. Evaluation of 36 patients from Turkey with neuronal ceroid lipofuscinosis: clinical, neurophysiological, neuroradiological and histopathologic studies. *Turk J Pediatr*. 2004; 46: 1–10.
  87. Kim J, Hu C, Moufawad El Achkar C, et al. Patient-customized oligonucleotide therapy for a rare genetic disease. *N Engl J Med*. 2019; 381: 1644–52.
  88. Mitchell WA, Wheeler RB, Sharp JD, et al. Turkish variant late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis (CLN7) may be allelic to CLN8. *Eur J Paediatr Neurol*. 2001; 5: 21–7.
  89. Ranta S, Lehesjoki AE. Northern epilepsy, a new member of the NCL family. *Neurol Sci*. 2000; 21: 43–7.
  90. Deeg HJ, Shulman HM, Albrechtsen D, et al. Batten's disease: failure of allogeneic bone marrow transplantation to arrest disease progression in a canine model. *Clin Genet*. 1990; 37: 264–70.
  91. Elger B, Schneider M, Winter E, et al. Optimized synthesis of AMPA receptor antagonist ZK 187638 and neurobehavioral activity in a mouse model of neuronal ceroid lipofuscinosis. *ChemMedChem*. 2006; 1: 1142–8.

92. Cooper JD, Messer A, Feng AK, et al. Apparent loss and hypertrophy of interneurons in a mouse model of neuronal ceroid lipofuscinosis: evidence for partial response to insulin-like growth factor-1 treatment. *J Neurosci.* 1999; 19: 2556–67.
93. Schulz A, Mousallem T, Venkataramani M, et al. The CLN9 protein, a regulator of dihydroceramide synthase. *J Biol Chem.* 2006; 281: 2784–94.
94. Schulz A, Dhar S, Rylova S, et al. Impaired cell adhesion and apoptosis in a novel CLN9 Batten disease variant. *Ann Neurol.* 2004; 56(3): 342–50.
95. Siintola E, Partanen S, Strömme P, et al. Cathepsin D deficiency underlies congenital human neuronal ceroid-lipofuscinosis. *Brain.* 2006; 129: 1438–45.
96. Hersheson J, Burke D, Clayton R, et al. Cathepsin D deficiency causes juvenile-onset ataxia and distinctive muscle pathology. *Neurology.* 2014; 83: 1873–5.
97. Pike LS, Tannous BA, Deliollanis NC, et al. Imaging gene delivery in a mouse model of congenital neuronal ceroid lipofuscinosis. *Gene Ther.* 2011; 18: 1173–8.
98. Huin V, Barbier M, Bottani A, et al. Homozygous GRN mutations: new phenotypes and new insights into pathological and molecular mechanisms. *Brain.* 2020; 143: 303–19.
99. Smith KR, Damiano J, Franceschetti S, et al. Strikingly different clinicopathological phenotypes determined by progranulin-mutation dosage. *Am J Hum Genet.* 2012; 90: 1102–7.
100. Ahmed Z, Sheng H, Xu YF, et al. Accelerated lipofuscinosis and ubiquitination in granulin knockout mice suggest a role for progranulin in successful aging. *Am J Pathol.* 2010; 177: 311–24.
101. Arrant AE, Onyilo VC, Unger DE, et al. Progranulin gene therapy improves lysosomal dysfunction and microglial pathology associated with frontotemporal dementia and neuronal ceroid lipofuscinosis. *J Neurosci.* 2018; 38: 2341–58.
102. Preval Therapeutics Inc., Preval therapeutics granted composition of matter patent for experimental gene therapy program PR006. Gene Therapy is Being Developed for the Treatment of Frontotemporal Dementia patients with GRN Mutations, 2020.
103. Amado DA, Rieders JM, Diatta F, et al. AAV-mediated progranulin delivery to a mouse model of progranulin deficiency causes T cell-mediated toxicity. *Mol Ther.* 2019; 27: 465–78.
104. Bras J, Verloes A, Schneider SA, Mole SE, Guerreiro RJ. Mutation of the parkinsonism gene ATP13A2 causes neuronal ceroid-lipofuscinosis. *Hum Mol Genet.* 2012; 21: 2646–50.
105. Tsunemi T, Hamada K, Krainc D. ATP13A2/PARK9 regulates secretion of exosomes and -synuclein. *J Neurosci.* 2014; 34: 15281–7.
106. Farias FHG, Zeng R, Johnson GS, et al. A truncating mutation in ATP13A2 is responsible for adult-onset neuronal ceroid lipofuscinosis in Tibetan terriers. *Neurobiol Dis.* 2011; 42: 468–74.
107. Smith KR, Dahl H-HM, Canafoglia L, et al. Cathepsin F mutations cause Type B Kufs disease, an adult-onset neuronal ceroid lipofuscinosis. *Hum Mol Genet.* 2013; 22: 1417–23.
108. Wang C, Xu H, Yuan Y, et al. Novel compound heterozygous mutations causing Kufs disease type B. *Int J Neurosci.* 2018; 128: 573–6.
109. Staropoli JF, Karaa A, Lim ET, et al. A homozygous mutation in KCTD7 links neuronal ceroid lipofuscinosis to the ubiquitin-proteasome system. *Am J Hum Genet.* 2012 Jul 13; 91(1): 202–8.
110. Moen MN, Fjær R, Hamdani EH, et al. Pathogenic variants in KCTD7 perturb neuronal K + fluxes and glutamine transport. *Brain.* 2016; 139: 3109–20.
111. Metz KA, Teng X, Coppens I, et al. KCTD7 deficiency defines a distinct neurodegenerative disorder with a conserved autophagy-lysosome defect. *Ann Neurol.* 2018; 84: 766–80.
112. Lukacs Z, Nickel M, Murko S, et al. Validity of a rapid and simple fluorometric tripeptidyl peptidase 1 (tpp1) assay using dried blood specimens to diagnose cln2 disease. *Clin Chim Acta.* 2019 May; 492: 69–71.

# BÖLÜM 97

## SEREBELLUM VE BEYİN SAPININ HEREDODEJENERATİF HASTALIKLARI

Elif ACAR ARSLAN<sup>1</sup>

### HEREDİTER ATAKSİLER

#### Giriş

Ataksi, serebellum ve yollarının bozukluğunun sonucu olarak motor inkoordinasyon sonucunda oluşur. <sup>1</sup> Ataksiler ya, doğuştan metabolik bozukluklardan veya doğuştan metabolik hastalık kaynaklı olmayan, ilerleyici dejeneratif ataksi nedeniyle oluşur. İlerleyici dejeneratif ataksiler, otozomal dominant, otozomal resesif, X'e bağlı ve mitokondrial hastalıklar sonucu olan ataksilerdir.

**Otozomal Dominant Ataksiler:** Bu grupta otozomal dominant ataksiler grubundan olan spinoserebellar ataksiler bulunmaktadır. Bugüne kadar 40'dan fazla tipi tanımlanmıştır. Bir kısmı tirnükleotid tekrar sayısından kaynaklanır. Bu tekrarlar gerek somatik gerek ise germline hücrelerde kararsızlığa yol açarak, hastalık oluştururlar. Bir sonraki jenerasyonlarda 'anti-sipasyon' özelliği nedeniyle, hastalığın daha erken yaşlarda olan, klinik yansımalarına neden olabilirler. Çocukluk yaş grubundan ziyade, daha çok erişkin yaş grubunda görülmektedir. Bu nedenle, bu yazı daha çok otozomal resesif ataksiler üzerine yoğunlaşmıştır.

**Otozomal Resesif Ataksiler:** Çocukluk çağı başlangıçlı olup, en sık bilinen alt grupları, Friedreich ataksisi, ataksi-telanjektazi, ataksi okulomotor apraksi tip 1 ve tip 2'dir. Dört otozomal resesif ataksi, E vitamin eksikliği ile beraber olan ataksi, Refsum hastalığı, Co enzim Q10 eksikliğine bağlı ataksi ve serebrotendinömatöz ksantamatozis de otozomal resesif hastalıklar olup, tedavi şansları olan grupta oldukları için atlanılmaması gereken hastalıklardır.<sup>2</sup> Herediter atakilere genellikle serebellar atrofi eşlik eder. Bu grupta en sık olarak Friedreich ataksisi görülmektedir.

#### Friedreich Ataksisi

Herediter ataksiler, heterojen bir grup hastalık olup, en sık görüleni, Friedreich ataksisi olarak bilinmektedir. Frataxin geni 9. kromozomun uzun kolunda kodlanmaktadır. Hastaların çoğunda, frataxin geninin her iki alelinin intron 1'de GAA tekrar sayısının "ekspansiyonu" görülmektedir. GAA tekrarları, 66-100 arasındadır. <sup>3,4</sup> Normal alelde bu sayı genellikle 7-34 arasındadır.

Friedreich ataksisinin kliniğe yansımada, GAA "ekspansiyonun" sayısına göre değişmektedir. Büyük GAA "ekspansiyonları",

<sup>1</sup> Doç. Dr., Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi Kliniği, elifacararslan@gmail.com

**Epizodik ataksi tip 6:** SLC1A3 genindeki heterozigot mutasyondan kaynaklanır. Epizodik ataksi, migren, alternan hemipleji, nöbet gibi klinik olabilir.<sup>49</sup>

**Epizodik ataksi tip 7** ise oldukça nadirdir.

## TEDAVİ EDİLEBİLİR ATAKSİLER

**Vitamin E eksikliği ile giden ataksi:** Otozomal resesif olup, alfa tokoferol transfer protein genindeki patolojiden kaynaklanır. Yavaş ve ilerleyici ataksi, nöropati ile Friedreich ataksisine benzer. Bazı olgularda, retinitis pigmentosa da görülmektedir.<sup>50,51</sup> Malabsorbsiyona yol açan hastalıklarda da görülebilir. Yüksek doz E vitamini, nörolojik bulgulara düzelmeye sağlar.

**Serebrotendinöz ksantamatozis:** Otozomal resesif, ilerleyici nadir bir hastalıktır. Mitokondrial sterol 27 hidrosilaz genindeki, safra asidi sentezindeki bloğa neden olan bir mutasyondan kaynaklanır. Ataksi, nöropati, katarakt, aşıl tendondaki ksantomlar, ateroskleroz ile karakterizedir. Kolestanol, hastalığı, nörolojik toksisiteden sorumludur.

**Refsum hastalığı:** Refsum hastalığı, otozomal resesif ataksi grubunda olup, ihtiyozis, retinitis pigmentosa, nöropati ve ataksi ile karakterizedir. PHYH genindeki, mutasyondan kaynaklanır. Fitanik asidin yıkılmasındaki sorundan kaynaklanır. Diyetle, fitanik asidin alımındaki kısıtlama, tedavide kullanılır.

**Özet olarak,** hereditör ataksiler, otozomal dominant, otozomal resesif, X'e bağlı, mitokondrial ataksiler şeklinde sınıflandırılabilir. Otozomal dominant ataksiler, çocuklarda görece nadir olup, "antisipasyon" özelliği, dolaşımı ile de, bir sonraki jenerasyonlarda, daha erken yaşlarda görülebilir. Otozomal resesif ataksilerinde, en sık görüleni, Friedreich ataksisi'dir. Derin tendon reflekslerinin alınmadığı olgularda, periferik nöropati, ekstremiteler ve yürüyüş ataksisi varlığında, kardiyolojik incelemede hipertrofik kardiyomiopati sap-

tanmasında, tanı, Friedreich ataksisi lehine değerlendirilmelidir. Frataxin geninde GAA üçlü tekrar "ekspansiyonu" ile olgunun genetik tanısı konulur.<sup>52-53</sup>

## KAYNAKLAR

1. Brusse E, Maat-Kievit JA, van Swieten JC. Diagnosis and management of early- and late-onset cerebellar ataxia. *Clin Genet.* 2007; 71:12.
2. Jayadev, S., Bird, T. Hereditary ataxias: overview. *Genet Med.* 2013;15, 673–683.
3. Dürr A, Cossee M, Agid Y, et al. Clinical and genetic abnormalities in patients with Friedreich's ataxia. *N Engl J Med.* 1996; 335:1169.
4. Epplen C, Epplen JT, Frank G, et al. Differential stability of the (GAA)<sub>n</sub> tract in the Friedreich ataxia (STM7) gene. *Hum Genet.* 1997; 99:834.
5. Cossée M, Schmitt M, Campuzano V, et al. Evolution of the Friedreich's ataxia trinucleotide repeat expansion: founder effect and premutations. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1997; 94:7452.
6. Filla A, De Michele G, Cavalcanti F, et al. The relationship between trinucleotide (GAA) repeat length and clinical features in Friedreich ataxia. *Am J Hum Genet.* 1996; 59:554.
7. Harding AE. Friedreich's ataxia: a clinical and genetic study of 90 families with an analysis of early diagnostic criteria and intrafamilial clustering of clinical features. *Brain.* 1981; 104:589.
8. Koeppen AH. Friedreich's ataxia: pathology, pathogenesis, and molecular genetics. *J Neurol Sci.* 2011; 303:1.
9. Schulz JB, Dehmer T, Schöls L, et al. Oxidative stress in patients with Friedreich ataxia. *Neurology* 2000; 55:1719.
10. Sherer T, Greenamyre JT. A therapeutic target and biomarker in Friedreich's ataxia. *Neurology* 2000; 55:1600.
11. Campuzano V, Montermini L, Lutz Y, et al. Frataxin is reduced in Friedreich ataxia patients and is associated with mitochondrial membranes. *Hum Mol Genet.* 1997; 6:1771.
12. Priller J, Scherzer CR, Faber PW, et al. Frataxin gene of Friedreich's ataxia is targeted to mitochondria. *Ann Neurol.* 1997; 42:265.
13. Babcock M, de Silva D, Oaks R, et al. Regulation of mitochondrial iron accumulation by Yfh1p, a putative homolog of frataxin. *Science.* 1997; 276:1709.
14. Tan G, Chen LS, Lonnerdal B, et al. Frataxin expression rescues mitochondrial dysfunctions in FRDA cells. *Hum Mol Genet.* 2001; 10:2099.
15. Beal MF. Mitochondria take center stage in aging and neurodegeneration. *Ann Neurol* 2005; 58:495.
16. Delatycki MB, Corben LA. Clinical features of Friedreich ataxia. *J Child Neurol* 2012; 27:1133.
17. Collins A. Clinical neurogenetics: friedreich ataxia. *Neurol Clin.* 2013; 31:1095.

18. Ribai P, Pousset F, Tanguy ML, et al. Neurological, cardiological, and oculomotor progression in 104 patients with Friedreich ataxia during long-term follow-up. *Arch Neurol.* 2007; 64:558.
19. Delatycki MB, Paris DB, Gardner RJ, et al. Clinical and genetic study of Friedreich ataxia in an Australian population. *Am J Med Genet.* 1999; 87:168.
20. Wüllner U, Klockgether T, Petersen D, et al. Magnetic resonance imaging in hereditary and idiopathic ataxia. *Neurology.* 1993; 43:318.
21. Schulz JB, Boesch S, Bürk K, et al. Diagnosis and treatment of Friedreich ataxia: a European perspective. *Nat Rev Neurol.* 2009; 5:222.
22. Child JS, Perloff JK, Bach PM, et al. Cardiac involvement in Friedreich's ataxia: a clinical study of 75 patients. *J Am Coll Cardiol.* 1986; 7:1370.
23. Payne RM, Wagner GR. Cardiomyopathy in Friedreich ataxia: clinical findings and research. *J Child Neurol.* 2012; 27:1179.
24. Mejia E, Lynch A, Hearle P, et al. Ectopic Burden via Holter Monitors in Friedreich Ataxia. *Pediatr Neurol.* 2021; 117:29.
25. Lodi R, Hart PE, Rajagopalan B, et al. Antioxidant treatment improves in vivo cardiac and skeletal muscle bioenergetics in patients with Friedreich's ataxia. *Ann Neurol.* 2001; 49:590.
26. Hart PE, Lodi R, Rajagopalan B, et al. Antioxidant treatment of patients with Friedreich ataxia: four-year follow-up. *Arch Neurol.* 2005; 62:621.
27. Pandolfo M, Arpa J, Delatycki MB, et al. Deferiprone in Friedreich ataxia: a 6-month randomized controlled trial. *Ann Neurol.* 2014; 76:509.
28. Fogel BL, Perlman S. Clinical features and molecular genetics of autosomal recessive cerebellar ataxias. *Lancet Neurol.* 2007; 6:245.
29. Lutz R, Bodensteiner J, Schaefer B, Gay C. X-linked olivopontocerebellar atrophy. *Clin Genet.* 1989; 35:417.
30. Spira PJ, McLeod JG, Evans WA. A spinocerebellar degeneration with X-linked inheritance. *Brain.* 1979; 102:27.
31. Kremer H, Hamel BC, van den Helm B, et al. Localization of the gene (or genes) for a syndrome with X-linked mental retardation, ataxia, weakness, hearing impairment, loss of vision and a fatal course in early childhood. *Hum Genet.* 1996; 98:513.
32. Synofzik M, Puccio H, Mochel F, Schöls L. Autosomal Recessive Cerebellar Ataxias: Paving the Way toward Targeted Molecular Therapies. *Neuron.* 2019; 101:560.
33. Batshaw ML, Msall M, Beaudet AL, Trojak J. Risk of serious illness in heterozygotes for ornithine transcarbamylase deficiency. *J Pediatr.* 1986; 108:236.
34. Yudkoff M, Daikhin Y, Nissim I, et al. In vivo nitrogen metabolism in ornithine transcarbamylase deficiency. *J Clin Invest.* 1996; 98:2167.
35. Gaspari R, Arcangeli A, Mensi S, et al. Late-onset presentation of ornithine transcarbamylase deficiency in a young woman with hyperammonemic coma. *Ann Emerg Med.* 2003; 41:104.
36. Seow HF, Bröer S, Bröer A, et al. Hartnup disorder is caused by mutations in the gene encoding the neutral amino acid transporter SLC6A19. *Nat Genet.* 2004; 36:1003.
37. Hasan SM, D'Adamo MC. GeneReviews®, Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al. (Eds), University of Washington, Seattle, Seattle (WA) 1993. [www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK25442/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK25442/) (December 11, 2018).
38. Steckley JL, Ebers GC, Cader MZ, McLachlan RS. An autosomal dominant disorder with episodic ataxia, vertigo, and tinnitus. *Neurology.* 2001; 57:1499.
39. Tomlinson SE, Rajakulendran S, Tan SV, et al. Clinical, genetic, neurophysiological and functional study of new mutations in episodic ataxia type 1. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2013; 84:1107.
40. Graves TD, Cha YH, Hahn AF, et al. Episodic ataxia type 1: clinical characterization, quality of life and genotype-phenotype correlation. *Brain.* 2014; 137:1009.
41. Scheffer H, Brunt ER, Mol GJ, et al. Three novel KCNA1 mutations in episodic ataxia type I families. *Hum Genet.* 1998; 102:464.
42. Tacik P, Guthrie KJ, Strongosky AJ, et al. Whole-exome sequencing as a diagnostic tool in a family with episodic ataxia type 1. *Mayo Clin Proc.* 2015; 90:366.
43. Zsorin NL, Baloh RW, Myers LB. Acetazolamide-responsive episodic ataxia syndrome. *Neurology.* 1983; 33:1212.
44. Spacey S. Episodic ataxia type 2. In: GeneReviews 2011.
45. Yue Q, Jen JC, Thwe MM, et al. De novo mutation in CACNA1A caused acetazolamide-responsive episodic ataxia. *Am J Med Genet.* 1998; 77:298.
46. Cader MZ, Steckley JL, Dymont DA, et al. A genome-wide screen and linkage mapping for a large pedigree with episodic ataxia. *Neurology.* 2005; 65:156.
47. Herrmann A, Braathen GJ, Russell MB. [Episodic ataxias]. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2005; 125:2005.
48. Kono N, Ohto U, Hiramatsu T, et al. Impaired  $\alpha$ -TTP-PIPs interaction underlies familial vitamin E deficiency. *Science.* 2013; 340:1106.
49. Yokota T, Shiojiri T, Gotoda T, et al. Friedreich-like ataxia with retinitis pigmentosa caused by the His101Gln mutation of the alpha-tocopherol transfer protein gene. *Ann Neurol* 1997; 41:826.
50. <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-hereditary-ataxias>.
51. <https://www.uptodate.com/contents/friedreich-ataxia>.

olabilir. Saf ve komplike HSP olarak iki grupta olabilir. Pigmenter retinopati açısından, göz konsültasyonu önemlidir. Otozomal dominant HSP'lerin en sık bilinenleri HSP4 ve HSP3'ürdür. Otozomal dominant HSP'ler, genellikle saf HSP'ye neden olurlar. Tedavide, fizik tedavi ve rehabilitasyon, iş-uğraşı terapisi önemlidir. Germe egzersizleri, spastisiteyi azaltmada ve denge ve güç kazanımı açısından önerilir.<sup>13</sup>

## KAYNAKLAR

1. Fink JK. Hereditary spastic paraplegia: clinico-pathologic features and emerging molecular mechanisms. *Acta Neuropathol.* 2013; 126:307.
2. Denora PS, Santorelli FM, Bertini E. Hereditary spastic paraplegias: one disease for many genes, and still counting. *Handb Clin Neurol.* 2013; 113:1899.
3. Coutinho P, Ruano L, Loureiro JL, et al. Hereditary ataxia and spastic paraplegia in Portugal: a population-based prevalence study. *JAMA Neurol.* 2013; 70:746.
4. Loureiro JL, Brandão E, Ruano L, et al. Autosomal dominant spastic paraplegias: a review of 89 families resulting from a portuguese survey. *JAMA Neurol.* 2013; 70:481.
5. McDermott CJ, Burness CE, Kirby J, et al. Clinical features of hereditary spastic paraplegia due to spastin mutation. *Neurology.* 2006; 67:45.
6. Depienne C, Stevanin G, Brice A, Durr A. Hereditary spastic paraplegias: an update. *Curr Opin Neurol.* 2007; 20:674.
7. Züchner S. The genetics of hereditary spastic paraplegia and implications for drug therapy. *Expert Opin Pharmacother.* 2007; 8:1433.
8. Zhao X, Alvarado D, Rainier S, et al. Mutations in a newly identified GTPase gene cause autosomal dominant hereditary spastic paraplegia. *Nat Genet.* 2001; 29:326.
9. Warnecke T, Duning T, Schirmacher A, et al. A novel splice site mutation in the SPG7 gene causing widespread fiber damage in homozygous and heterozygous subjects. *Mov Disord.* 2010; 25:413.
10. Klebe S, Depienne C, Gerber S, et al. Spastic paraplegia gene 7 in patients with spasticity and/or optic neuropathy. *Brain.* 2012; 135:2980.
11. van Gassen KL, van der Heijden CD, de Bot ST, et al. Genotype-phenotype correlations in spastic paraplegia type 7: a study in a large Dutch cohort. *Brain.* 2012; 135:2994.
12. Orthmann-Murphy JL, Salsano E, Abrams CK, et al. Hereditary spastic paraplegia is a novel phenotype for GJA12/GJC2 mutations. *Brain.* 2009; 132:426.
13. <https://www.uptodate.com/contents/hereditary-spastic-paraplegia>

hidrosefali, jeneralize beyaz cevher değişiklikleri ve diffüz kortikal anormallikler görülür.<sup>41</sup> Diğer nedenleri arasında ise, CASK ilişkili pontoserebellar hipoplazi, pontin tegmental 'cap' displazisi, serebellar agenezi ve prematüriteye sekonder hasar ile olan serebellar yıkım gelmektedir.<sup>1</sup>

Özet olarak; Serebellar hipoplazi, şekli normal olan serebellumdaki serebellar volümün azalmasına verilen isimdir.<sup>2,3</sup> Serebellar hipoplazi, diğer beyin malformasyonları ile birlikte olabilir. Çocuklar, genellikle, global gelişim geriliği ve hipotoni ile kliniğe gelirler.<sup>4</sup> Serebellar bulgular, sonradan gelişir. Nörolojik bulgular arasında, trunkal ataksi, hipotoni, oküler hareketteki bozukluklar, disartri, intansiyonel tremor ve mikrosefali gelir. Genetik nedenler yanı sıra, konjenital enfeksiyonlar, metabolik bozukluklar, kromozomal anormallikler ile beraber görülebilir. Santral sinir sistemi gelişim malformasyonları, konjenital glikozilasyon defektleri, alfa distroglikanopatiler ile birlikte görülebilir. Diğer beyin sapı hipoplazileri ile beraber görülebilceği gibi, Dandy-Walker malformasyonları gibi sendromların komponentleri şeklinde de olabilir.

## KAYNAKLAR

1. Poretti A, Boltshauser E, Doherty D. Cerebellar hypoplasia: differential diagnosis and diagnostic approach. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2014;166C(2):211-26.
2. Boltshauser E. Cerebellum-small brain but large confusion: A review of selected cerebellar malformations and disruptions. *Am J Med Genet A.* 2004;126A:376-385.
3. Boltshauser E, Poretti A. Nonprogressive congenital ataxia. In: Boltshauser E, Schmähmann JD, editors. *Cerebellar disorders in children.* London: Mac Keith Press. 2012;135-139.
4. Bolduc ME, Limperopoulos C. Neurodevelopmental outcomes in children with cerebellar malformations: A systematic review. *Dev Med Child Neurol.* 2009;51: 256-267.
5. Wassmer E, Davies P, Whitehouse WP, Green SH. Clinical spectrum associated with cerebellar hypoplasia. *Pediatr Neurol.* 2003;28: 347-351.
6. Ventura P, Presicci A, Perniola T, Campa MG, Margari L. Mental retardation and epilepsy in patients with isolated cerebellar hypoplasia. *J Child Neurol.* 2006. 21:776-781.
7. Schmähmann JD, Sherman JC. The cerebellar cognitive affective syndrome. *Brain.* 1998. 121:561-579.
8. Poretti A, Meoded A, Rossi A, Raybaud C, Huisman TA. Diffusion tensor imaging and fiber tractography in brain malformations. *Pediatr Radiol.* 2013; 43:28.
9. Bosemani T, Poretti A, Huisman TA. Susceptibility-weighted imaging in pediatric neuroimaging. *J Magn Reson Imaging.* 2014;40(3):530-44.
10. Poretti A, Wolf NI, Boltshauser E. Differential diagnosis of cerebellar atrophy in childhood. *Eur J Paediatr Neurol.* 2008; 12:155- 167.
11. Vermeulen RJ, Peeters-Scholte C, Van Vugt JJ, et al. Fetal origin of brain damage in 2 infants with a CO-L4A1 mutation: Fetal and neonatal MRI. *Neuropediatrics.* 2011;42:1-3.
12. Oza VS, Wang E, Berenstein A, et al. PHACES association: A neuroradiologic review of 17 patients. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2008;29:807-813.
13. Hess CP, Fullerton HJ, Metry DW, et al. Cervical and intracranial arterial anomalies in 70 patients with PHACE syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2010;31: 1980-1986.
14. Laine CM, Joeng KS, Campeau PM, et al. WNT1 mutations in early-onset osteoporosis and osteogenesis imperfecta. *N Engl J Med.* 2013;368:1809-1816.
15. Pyott SM, Tran TT, Leistriz DF, et al. WNT1 mutations in families affected by moderately severe and progressive recessive osteogenesis imperfecta. *Am J Hum Genet.* 2013;92:590-597.
16. Poretti A, Huisman TA, Scheer I, Boltshauser E. Joubert syndrome and related disorders: Spectrum of neuroimaging findings in 75 patients. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2011;32:1459-1463.
17. Parisi MA, Dobyns WB. Human malformations of the midbrain and hindbrain: Review and proposal classification scheme. *Mol Genet Metab.* 2003;80:36-53.
18. Liao C, Fu F, Li R, Yang X, Xu Q, Li D. Prenatal diagnosis and molecular characterization of a novel locus for Dandy-Walker malformation on chromosome 7p21.3q. *Eur J Med Genet.* 2012. 55:472-475.
19. Doherty D. Joubert syndrome: Insights into brain development, cilium biology, and complex disease. *Semin Pediatr Neurol.* 2009;16: 143-154.
20. Romani M, Micalizzi A, Valente EM. Joubert syndrome: Congenital cerebellar ataxia with the molar tooth. *Lancet Neurol.* 2013; 12:894-905.
21. Halbritter J, Bizet AA, Schmidts M, Porath JD, Braun DA, Gee HY et al. Defects in the IFT-B component IFT172 cause Jeune and Mainzer-Saldino syndromes in humans. *Am J Hum Genet.* 2013. 93:915-925.
22. Thomas S, Wright KJ, Le Corre S, et al. A homozygous PDE6D mutation in Joubert syndrome impairs targeting of farnesylated INPP5E protein to the primary cilium. *Hum Mutat.* 2014; 35:137-146.
23. Tuz K, Bachmann-Gagescu R, O'Day DR, et al. Mu-

- tations in CSPP1 cause primary cilia abnormalities and Joubert syndrome with or without Jeune asphyxiating thoracic dystrophy. *Am J Hum Genet.* 2014; 94:62–72.
24. Poretti A, Alber FD, Burki S, Toelle SP, Boltshauser E. Cognitive outcome in children with rhombencephalosynapsis. *Eur J Paediatr Neurol.* 2009; 13:28–33.
  25. Ishak GE, Dempsey JC, Shaw DW, et al. Rhombencephalosynapsis: A hindbrain malformation associated with incomplete separation of midbrain and forebrain, hydrocephalus and a broad spectrum of severity. *Brain.* 2012; 135:1370–1386.
  26. Steinlin ML, Nadal D, Eich GF, Martin E, Boltshauser EJ. Late intrauterine cytomegalovirus infection: Clinical and neuroimaging findings. *Pediatr Neurol.* 1996; 15: 249–253.
  27. Rosati P, Guariglia L. Cerebellar hypoplasia: could it be a sonographic finding of abnormal fetal karyotype in early pregnancy? *Fetal Diagn Ther.* 1999; 14:365–367.
  28. Lin HY, Lin SP, Chen YJ, et al. Clinical characteristics and survival of trisomy 18 in a medical center in Taipei, 1988– 2004. *Am J Med Genet A.* 2006; 140:945–951.
  29. Ulgiati F, Nicita F, Papetti L, et al. Posterior fossa malformations and sex chromosomes anomalies. Report of a case with XYY syndrome and overview of known associations. *Eur J Pediatr.* 2013; 172:1267–1270.
  30. Leonardi ML, Pai GS, Wilkes B, Lebel RR. Ritscher-Schinzel cranio-cerebello-cardiac (3C) syndrome: Report of four new cases and review. *Am J Med Genet.* 2001; 102:237–242.
  31. Elliott AM, Simard LR, Coghlan G, Chudley AE, Chodirker BN, Greenberg CR et al. A novel mutation in KLAA0196: Identification of a gene involved in Ritscher–Schinzel/3C syndrome in a First Nations cohort. *J Med Genet.* 2013; 50:819–822.
  32. Sznajer Y, Baumann C, David A, et al. Further delineation of the congenital form of X-linked dyskeratosis congenita (Hoyeraal-Hreidarsson syndrome). *Eur J Pediatr.* 2003; 162:863–868.
  33. Ozgen HM, Overweg-Plandsoen WC, Blee-Pelk J, Besselaar PP, Hennekam RC. Cerebellar hypoplasia-endosteal sclerosis: A long term follow-up. *Am J Med Genet A.* 2005;134A:215–219.
  34. Pisano T, Barkovich AJ, Leventer RJ, et al. Peritrigonal and temporo-occipital heterotopia with corpus callosum and cerebellar dysgenesis. *Neurology.* 2012. 79:1244–1251.
  35. Adachi Y, Mochida G, Walsh C, Barkovich J. Posterior fossa in primary microcephaly: Relationships between forebrain and mid-hindbrain size in 110 patients. *Neuropediatrics.* 2014; 45:93–101.
  36. Boycott KM, Flavelle S, Bureau A, et al. Homozygous deletion of the very low density lipoprotein receptor gene causes autosomal recessive cerebellar hypoplasia with cerebral gyral simplification. *Am J Hum Genet.* 2005; 77:477–483.
  37. Glass HC, Boycott KM, Adams C, et al. Autosomal recessive cerebellar hypoplasia in the Hutterite population. *Dev Med Child Neurol.* 2005;47: 691–695.
  38. Feraco P, Mirabelli-Badenier M, Severino M, et al. The shrunken, bright cerebellum: A characteristic MRI finding in congenital disorders of glycosylation type 1a. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2012; 33:2062–2067.
  39. Freeze HH, Chong JX, Bamshad MJ, Ng BG. Solving glycosylation disorders: Fundamental approaches reveal complicated pathways. *Am J Hum Genet.* 2014; 94:161–175.
  40. Bonnemann CG, Wang CH, Quijano-Roy S, et al. Diagnostic approach to the congenital muscular dystrophies. *Neuromuscul Disord.* 2014; 24:289–311.
  41. Clement E, Mercuri E, Godfrey C, et al. Brain involvement in muscular dystrophies with defective dystroglycan glycosylation. *Ann Neurol.* 2008; 64:573–582.

**PCH11:** Yedi aile bildirilmiştir.<sup>11,12</sup> TBC1D23 geni sorumludur. PCH11 de, tıpkı PCH8 gibi, dejeneratif olmayan formudur. Ciddi gelişimsel gerilik, mikrosefali ve hipotonisite ile karakterizedir. Bazı olgular, bağımsız yürüme yetisini de kazanmışlardır. Olguların yarısında, ataksi gibi serebellar bulgular tanımlanmıştır. Beyin MRG'de, ponsda, ilerleyici olmayan hipoplazi ve korpus kallosum hipoplazisi ve serebellum hipoplazisi ile karakterizedir.<sup>1,11,12</sup>

**Özet olarak,** pontoserebellar hipoplaziler, serebellum ve ponsu ilgilendiren bir grup nörodejeneratif hastalıktır.<sup>1,2</sup> Kalıtları, otozomal resesiftir. Pontoserebellar hipoplazi tip 1, bulbar ve spinal motor nöronlarda dejenerasyon ile karakterize olup, bu yönüyle spinal musküler atrofiye benzer. PCH2, ise jeneralize klonus, yutma bozuklukları, kore, distoni ve ilerleyici mikrosefali ile karakterizedir. PCH4, PCH2'nin daha ciddi olan klinik formu olup, uzamış neonatal klonus, hipertonisite, primer hipoventilasyon, polihidramnios ve konjenital kontraktürler gibi şiddetli klinik bulgular ile gider. PCH'ların günümüze kadar 11 alt tipi tanımlanmıştır.

## KAYNAKLAR

1. van Dijk, T., Baas, F., Barth, P.G. et al. What's new in pontocerebellar hypoplasia? An update on genes and subtypes. *Orphanet J Rare Dis.* 2018;13, 92.
2. Brun R. Zur Kenntnis der Bildungsfehler des Kleinhirns. Epikritische Bemerkungen zur Entwicklungspathologie, Morphologie und Klinik der Umschriebenen Entwicklungshemmungen des Neocerebellums. *Schweiz Arch Neurol Psychiatr.* 1917;1:48-105.
3. Goutieres F, Aicardi J, Farkas E. Anterior horn cell disease associated with pontocerebellar hypoplasia in infants. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1977; 40:370-378.,
4. Barth PG. Pontocerebellar hypoplasias. An overview of a group of inherited neurodegenerative disorders with fetal onset. *Brain Dev.* 1993;15(6):411-22.
5. Eggers VR, Barth PG, J-MF N, et al. EXOSC3 mutations in pontocerebellar hypoplasia type 1: novel mutations and genotype-phenotype correlations. *Orphanet J Rare Dis.* 2014; 9:23.
6. Rudnik-Schöneborn S, Senderek J, Jen JC, et al. Pontocerebellar hypoplasia type 1: clinical spectrum and relevance of EXOSC3 mutations. *Neurology.* 2013;80(5):438-46.
7. Edvardson S, Shaag A, Kolesnikova O, et al. Deleterious mutation in the mitochondrial Arginyl-transfer RNA Synthetase gene is associated with pontocerebellar hypoplasia. *Am J Hum Genet.* 2007;81(4):857-862.
8. Mochida GH, Ganesh VS, de Michelena MI, et al. CHMP1A encodes an essential regulator of BMI1-INK4A in cerebellar development. *Nat Genet.* 2012;44(11):1260-1264.
9. Schaffer AE, Eggers VRC, Caglayan AO, et al. CLP1 founder mutation links tRNA splicing and maturation to cerebellar development and neurodegeneration. *Cell.* 2014;157(3):651-653.
10. Karaca E, Weitzer S, Pehlivan D, et al. Human CLP1 mutations alter tRNA biogenesis, affecting both peripheral and central nervous system function. *Cell.* 2014;157(3):636-650.
11. Ivanova EL, Mau-Them FT, Riazuddin S, et al. Homozygous truncating variants in TBC1D23 cause pontocerebellar hypoplasia and Alter cortical development. *Am J Hum Genet.* 2017;101(3):428-440.
12. Grosso S, Mostadini R, Cioni M, Galluzzi P, Morgese G, Balestri P. Pontocerebellar hypoplasia type 2: Further clinical characterization and evidence of positive response of dyskinesia to levodopa. *J Neurol.* 2002; 249(5):596-600.

**KIAA0226 İlişkili Salih Ataksisi/SCAR15**

Erken başlangıçlı serebellar ataksi, motor gelişimde gecikme, dismetri, anormal göz hareketleri ve hiporefleksi ile karakterizedir.<sup>30</sup> Kranial MR görüntülemelerde hafif derecede serebellar atrofi ile karakterizedir.

**İyonotrofik Glutamat Reseptör Delta-2 İlişkili Serebellar Ataksi/SCAR18**

GRID2 geninin kodlamış olduğu glutamat reseptör kanal delta 2 subünitesi, özellikle serebellar purkinje hücrelerinde eksprese olur.<sup>31</sup> Nistagmus, hipotoni, psikomotor gelişimde gecikme, ataksi, disartri, okülomotor apraksi, dismetri ve disdiadokinezi, canlı derin tendon refleksleri, ektansör plantar yanıt ile karakterizedir. Kranial MR görüntülemelerinde serebral ve serebellar atrofi görülmektedir.<sup>1,31</sup>

**ATG5 İlişkili İlerleyici Olmayan Serebellar Ataksi/SCAR25**

Psikomotor gelişimde gecikme, trunkal ataksi, dismetri, nistagmus ve bilişsel gerilik ile karakterizedir.<sup>32,33</sup>

**Bilişsel Gerilik, Optik Atrofi ve Deri Anormallikleri ile Beraber Görülen WDR73 İlişkili Serebellar Ataksi (CAMOS)**

Ciddi gelişimsel gerilik, psikomotor gerilik, orantılı boy kısalığı, mikrosefali, optik atrofi, konuşma bozukluğu, serebellar atrofi ile karakterizedir.<sup>1,28,34</sup>

**Mental Retardasyon ile Birlikte, İlerleyici Olmayan, CAMTA1 İlişkili Serebellar Ataksi (CANPMR)**

CAMTA1, geninden kaynaklanan bu hastalıkta, hafif derecede bilişsel gerilik, erken başlangıçlı ataksi, konuşma gecikmesi görülür.<sup>1,35,36</sup> Şaşılık, infantil hipotoni, konuşma gecikmesi, miyoklonik nöbetler ve dismorfik bulgular bildirilmiştir.<sup>1,36</sup>

**ATCAY İlişkili Serebellar Ataksi, CAYMAN Tipi.**

İlk kez 1978'de Johnson ve ark. tarafından, Büyük Cayman Ada'larındaki izole bir popülasyonda tanımlanmıştır. Belirgin hipotoni, psikomotor gerilik, belirgin ve ilerleyici olmayan serebellar disfonksiyon, nistagmus, intansiyonel tremor, disartri ve geniş tabanlı yürüyüş ile karakterizedir.

**KCNJ10-İlişkili Ataksi ve EAST/SESAME Sendromu**

İnfant döneminde jeneralize nöbetler, psikomotor gelişimde gecikme, ataksi, mental retardasyon ve elektrolit bozukluğu ile karakterizedir.<sup>37</sup> Bilişsel gerilik bazen tabloya katılmayabilir.<sup>38</sup> Ataksi, sensoryal işitme kaybı, hipokalemik metabolik asidoz ve hipomahnezemi ile karakterize formları tanımlanmıştır. Kranial MR görüntülemelerde, kaudat nukleusda, T2'de hiperintensite görülebilir.<sup>39</sup>

**Özetle,** Birçok nadir görülen otozomal dominant veya resesif olarak kalıtılan, ilerleyici olmayan, konjenital ataksiler tanımlanmıştır. Özellikle, CACNA1A, GRID2, CAMTA1 mutasyonları erken başlangıçlı ataksi ile birlikte görülür. Bu gruptaki hastalıklarda, bilişsel gerilik, spastisite ve erken başlangıçlı nöbetler gibi eşlik eden bulgular görülebilir.<sup>1</sup>

**KAYNAKLAR**

1. Bertini E, Zanni G, Boltshauser E. Nonprogressive congenital ataxias. *Handb Clin Neurol.* 2018; 155:91-103.
2. Travaglini L, Nardella M, Bellacchio E et al. Missense mutations of CACNA1A are a frequent cause of autosomal dominant nonprogressive congenital ataxia. *Eur J Ped Neurol.* 2017;21: 450-456.
3. Zambonin JL, Bellomo A, Ben-Pazi H et al. Spinocerebellar ataxia type 29 due to mutations in ITPR1: a case series and review of this emerging congenital ataxia. *Orphanet J Rare Dis.* 2017;12: 121.
4. Steinlin M, Zangger B, Boltshauser E. Non-progressive congenital ataxia with or without cerebellar hypoplasia: a review of 34 subjects. *Dev Med Child Neurol.* 1998;40: 148-154.
5. Parmeggiani A, Posar A, Scaduto MC et al. Epilepsy, intelligence, and psychiatric disorders in patients with cerebellar hypoplasia. *J Child Neurol.* 2003;18: 1-4.
6. Wassmer E, Davies P, Whitehouse WP et al. Clinical spectrum associated with cerebellar hypoplasia. *Pediatr Neurol.* 2003; 28: 347-351.

7. Ventura P, Presicci A, Perniola T et al. Mental retardation and epilepsy in patients with isolated cerebellar hypoplasia. *J Child Neurol.* 2006;21: 776–781.
8. Lamonica DA, Maximino LP, Abramides DV et al. Nonprogressive congenital cerebellar ataxia, iris heterochromia, mental retardation and language impairment in two brothers. *Clin Dysmorphol.* 2010; 19: 76–78.
9. Schmahmann JD, Sherman JC. The cerebellar cognitive affective syndrome. *Brain.* 1998;121: 561–579.
10. Tavano A, Borgatti R. Evidence for a link among cognition, language and emotion in cerebellar malformations. *Cortex.* 2010;46: 907–918.
11. Pietrobon D, Striessnig J. Neurobiology of migraine. *Nat Rev Neurosci.* 2003;4: 386e98.
12. Jodice C, Mantuano E, Veneziano L et al. Episodic ataxia type 2 (EA2) and spinocerebellar ataxia type 6 (SCA6) due to CAG repeat expansion in the CACNA1A gene on chromosome 19p. *Hum Mol Genet.* 1997; 6: 1973e8.
13. Haan J, Kors EE, Vanmolkot KR et al. Migraine genetics: an update. *Curr Pain Headache Rep.* 2005. 9: 213e20.
14. Hans M, Luvisetto S, Williams ME et al. Functional consequences of mutations in the human alpha1A calcium channel subunit linked to familial hemiplegic migraine. *J Neurosci.* 1999; 19: 1610e9.
15. Reinson K, Oiglane-Shlik E, Talvik I et al. Biallelic CACNA1A mutations cause early onset epileptic encephalopathy with progressive cerebral, cerebellar, and optic nerve atrophy. *Am J Med Genet A.* 2016;170: 2173e6.
16. Zhang Y, Kaczmarek LK. Kv3.3 potassium channels and spinocerebellar ataxia. *J Physiol.* 2016; 594: 4677–4684.
17. Yamada N, Makino Y, Clark RA et al. Human inositol 1,4,5- trisphosphate type-1 receptor, InsP3R1: structure, function, regulation of expression and chromosomal localization. *Biochem J.* 1994; 302: 781–790.
18. Sugawara T, Hisatsune C, Le TD et al. Type 1 inositol trisphosphate receptor regulates cerebellar circuits by maintaining the spine morphology of purkinje cells in adult mice. *J Neurosci.* 2003;33: 12186–12196.
19. van Dijk T, Barth P, Reneman L et al. A de novo missense mutation in the inositol 1,4,5-triphosphate receptor type 1 gene causing severe pontine and cerebellar hypoplasia: expanding the phenotype of ITPR1-related spinocerebellar ataxia's. *Am J Med Genet A.* 2017; 173:207–212.
20. Dixon-Salazar TJ, Silhavy JL, Udpa N et al. Exome sequencing can improve diagnosis and alter patient management. *Sci Transl Med.* 2012;4: 138ra78.
21. Kaya N, Aldhalaan H, Al-Younes B et al. Phenotypic spectrum of cerebellar ataxia associated with a novel mutation in the CA8 gene, encoding carbonic anhydrase (CA) VIII. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2011;156B: 826–834.
22. Halleck MS, Lawler JF, Blackshaw S et al. Differential expression of putative transbilayer amphipath transporters. *Physiol Genomics.* 1999;1: 139–150.
23. Cacciagli P, Haddad MR, Mignon-Ravix C et al. Disruption of the ATP8A2 gene in a patient with a t(10;13) de novo balanced translocation and a severe neurological phenotype. *Eur J Hum Genet.* 2010;18: 1360–1363.
24. Onat OE, Gulsuner S, Bilguvar K et al. Missense mutation in the ATPase, aminophospholipid transporter protein ATP8A2 is associated with cerebellar atrophy and quadrupedal locomotion. *Eur J Hum Genet.* 2013; 21:281–285.
25. GribaaM, SalihM, Anheim M et al. A new form of childhood onset, autosomal recessive spinocerebellar ataxia and epilepsy is localized at 16q21-q23. *Brain.* 2007;130: 1921–1928.
26. Guergueltcheva V, Azmanov DN, Angelicheva D et al. Autosomal-recessive congenital cerebellar ataxia is caused by mutations in metabotropic glutamate receptor 1. *Am J Hum Genet.* 2012;91: 553–564.
27. Gakh O, Cavadini P, Isaya G. Mitochondrial processing peptidases. *Biochim Biophys Acta.* 2002; 1592:63–77.
28. Megarbane A, Delague V, Salem N et al. Autosomal recessive congenital cerebellar hypoplasia and short stature in a large inbred family. *Am J Med Genet.* 1999; 87: 88–90.
29. Kvistad PH, Dahl A, Skre H. Autosomal recessive nonprogressive ataxia with an early childhood debut. *Acta Neurol Scand.* 1985; 71: 295–302.
30. Assoum M, Salih MA, Drouot N et al. Rundataxin, a novel protein with RUN and diacylglycerol binding domains, is mutant in a new recessive ataxia. *Brain.* 2010;133: 2439–2447.
31. Utine GE, Haliloğlu G, Salanci B. A homozygous deletion in GRID2 causes a human phenotype with cerebellar ataxia and atrophy. *J Child Neurol.* 2013;28 (7): 926–932.
32. Kim M, Sandford E, Gatica D et al. Mutation in ATG5 reduces autophagy and leads to ataxia with developmental delay. *eLife.* 2016;5: e12245.
33. Yapici Z, Eraksoy M. Non-progressive congenital ataxia with cerebellar hypoplasia in three families. *Acta Paediatr.* 2005;94: 248–253.
34. Delague V, Bareil C, Bouvagnet P et al. A new autosomal recessive non-progressive congenital cerebellar ataxia associated with mental retardation, optic atrophy, and skin abnormalities (CAMOS) maps to chromosome 15q24-q26 in a large consanguineous Lebanese Druze family. *Neurogenetics.* 2002; 4: 23–27.
35. Bas-Orth C, Tan YW, Oliveira AM et al. The calmodulin-binding transcription activator CAMTA1 is required for long-term memory formation in mice. *Learn Mem.* 2016;23: 313–321.
36. Thevenon J, Lopez E, Keren B et al. Intragenic CAMTA1 rearrangements cause non-progressive congenital ataxia with or without intellectual disability. *J Med Genet.* 2012;49: 400–408.
37. Scholl UI, Choi M, Liu T et al. Seizures, sensorineural deafness, ataxia, mental retardation, and electrolyte imbalance (SeSAME syndrome) caused by mutations in KCNJ10. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106: 5842–5847.
38. Bockenbauer D, Feather S, Stanescu HC et al. Epilepsy, ataxia, sensorineural deafness, tubulopathy, and KCNJ10 mutations. *N Engl J Med.* 2009;360: 1960–1970.
39. Freudenthal B, Kulaveerasingam D, Lingappa L et al. KCNJ10 mutations disrupt function in patients with EAST syndrome. *Nephron Physiol.* 2011;119 (3): 40–48.

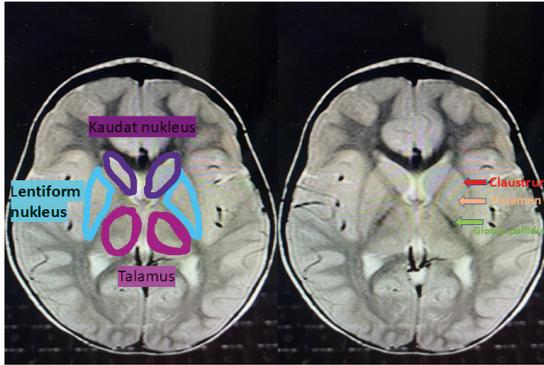
# BÖLÜM 98

## BAZAL GANGLİONLARIN HEREDODEJENERATİF HASTALIKLARI

Sermin ÖZCAN<sup>1</sup>  
Olçay ÜNVER<sup>2</sup>

### GİRİŞ

Anatomik olarak bazal ganglionlar derin gri cevherde yer alan ve kaudat çekirdek, putamen, globus pallidus, subtalamus ve substansiya nigranın oluşturduğu simetrik yapılardır.<sup>1</sup> (Resim 1). Çocuklarda bazal ganglionları etkileyen hastalıkların hareket ve kas tonusu bozukluklarına neden olduğu bilinmekle birlikte yakın dönemde bu hastalıkların bilişsel ve davranışsal işlevler, konuşma ve duyu durumu bozukluklarına da yol açtığı keşfedilmiştir.<sup>2</sup>



Resim 1. Bazal ganglionlar

Santral sinir sisteminin genetik geçişli dejeneratif hastalıklarının belirli bir kısmı özellikle bilinen enzim eksiklikleri ile giden kanıtlanmış

metabolik hastalıklar ile henüz ilişkilendirilememiş ve bu heterojen grup genel olarak klinik korelasyonu iyi yansıtan patolojik ölçütlere göre sınıflandırılmıştır.<sup>3</sup>

Bu bölümde bazal ganglionları etkileyen dejeneratif hastalıklar, madde birikimi ile giden, atrofi ile giden dejeneratif hastalıklar ile çocukluk çağı genetik distonileri olarak ele alınmıştır.

### BAZAL GANGLİYONLARDA MADDE BİRİKİMİ İLE GİDEN DEJENERATİF HASTALIKLAR

#### Hepatolentiküler Dejenerasyon (Wilson Hastalığı)

Wilson hastalığının muhtemel ilk olgusu 1861 yılında Frerichs tarafından bildirilen, otopsinde karaciğer sirozunun görüldüğü, konuşma ve hareket bozukluğu olan 9 yaşındaki bir erkek hastadır. Daha sonra 1902'de Kayser, 1903'te Fleischer korneada kahverengi yeşil halkayı tariflemiş ve Wilson da 1911'de hastalığı ailesel ilerleyici hepatolentiküler dejenerasyon olarak tanımlamıştır.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Dr., Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Kliniği, sermin.ozcan@marmara.edu.tr

<sup>2</sup> Doç. Dr., Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Kliniği, olcaymd@hotmail.com

**Klinik**

Özellikle boyun, gövde ve kollarda ani miyoklonik seğirmeler görülürken olguların yarısında da distoninin eşlik ettiği görülür. Distoniler tortikollis ya da yazıcı krampı gibi hafif orta şiddettedir. Depresyon, anksiyete bozukluğu kişilik değişiklikleri, dikkat eksikliği ve hiperaktivite gibi psikiyatrik belirtilerin olduğu aileler bildirilmiştir. Alkol ile belirtilerin düzeldiği görülür ve alkol yanıtı distoni olarak da anılır. Belirtiler kendiliğinden düzelmez ancak olgularda normal yaşam süresi beklenir.<sup>3,47,48,52</sup>

**Tedavi**

Medikal tedavi zonisamid, valproat ve benzo diazepin ile sağlanabilir. DBS ile hem miyokloninin hem de distoninin sağaltımı görülür. Alkol benzeri etkisi ile gama hidroksibütirat da tedavide kullanılabilir.<sup>3,47</sup>

**Hızlı Başlangıçlı Parkinsonizm (DYT12)**

Hızlı başlangıçlı parkinsonizm (DYT12) kromozomun 19q13 bölgesinde yer alan Na,K-ATPaz'ın alfa-3 alt birimini kodlayan ATP13 genindeki heterozigot mutasyon sonucunda oluşur. Hastalığın patofizyolojisi henüz bilinmemektedir.<sup>47</sup>

**Klinik**

Birkaç saat içinde bile görülebilen hızlı başlangıçlı özellikle üst ekstremitelerde belirgin distoni ve bradikineziler görülür. Orofasiyal distoni, bulbar belirtilerin uzamış ateş, enfeksiyon gibi stres durumlarında alevlenebilir. Başlangıç yaşı ergenlik ya da erken erişkin dönemdir. Bulbar belirtilerin üst ekstremitelerde distonilerinden ve üst ekstremitelerde distonilerinin de alt ekstremitelerde distonisinden daha ciddi olmasıyla rostrokaudal bir gradiyenti vardır. Levodopa ve DBS tedavisine yanıt zayıftır.<sup>3,46,47</sup>

**Distoni 16 (DYT16)**

Kromozomun 2q31 bölgesindeki PRKRA geninin otozomal resesif mutasyonu sonucunda görülür.<sup>3</sup> PRKRA geni interferonla indüklene-

bilen çift sarmallı RNA'ya bağımlı protein kinaz aktivatörüdür ve otozomal resesif kalıtmı mutasyonu sonucunda Distoni 16 (DYT16) görülür.<sup>46</sup> Yürüme ve yazmada güçlük oluşturan ekstremitelerde baskın fokal distoninin yanısıra alaycı gülüş, dizartri ve disfaji DYT16'nın klinik belirtileridir.<sup>3,46</sup> Antikolinergiklere ve levodopaya yanıtı kötüdür.<sup>46</sup>

**Distoni 24 (DYT24)**

Kromozomun 11p14.2 bölgesinde yer alan ANO3 geninin otozomal dominant kalıtımı ile ortaya çıkar.<sup>46</sup>

Kalsiyum kapılı klor kanalının kodlayıcısı olan ANO3 geni, striatumda yüksek seviyede ekspresyon edilir ve heterozigot mutasyonu sonucunda distoni 24 (DYT24) kliniği oluşur.<sup>46</sup> Boyun, laringeal kasların ve üst ekstremitelerde kaslarının fokal tutulduğu distoni 24'te yalnızca tremoru olan olgular esansiyel tremor sanılabilirler. Ayrıca bacakların distonisinin görüldüğü olgu bildirimleri yoktur.<sup>3,46</sup>

**Distoni 25 (DYT25)**

Kromozomun 18p11 bölgesindeki GNAL geninde heterozigot mutasyon sonucunda distoni 25 (DYT25) görülür.<sup>3,47</sup> Servikal, oromandibular distoni görülür, fokal olarak kalabilir ya da jeneralize olabilir. Koku duyusunun kaybolması ilk belirti olarak görülebilir.<sup>3,47</sup>

**Distoni 27 (DYT27)**

COL6A3 genindeki otozomal resesif kalıtmı mutasyonu distoni 27 (DYT27) kliniğini ortaya çıkarır.<sup>3</sup> İzole segmental distoni çoğunlukla baş, boyun ve üst ekstremitededir.<sup>3</sup>

**KAYNAKLAR**

1. Riva D, Taddei M, Bulgheroni S. The neuropsychology of basal ganglia. Vol. 22, European Journal of Paediatric Neurology. W.B. Saunders Ltd; 2018. p. 321-6.
2. Beudel M, Macerollo A, Brown MJN, Chen R. Editorial: The Role of the Basal Ganglia in Somatosensory-Motor Interactions: Evidence From Neurophysiology and Behavior. Vol. 13, Frontiers in Human Neuroscience. Frontiers Media S.A.; 2020.

3. Aicardi's Diseases of the Nervous System in Childhood by Alexis Arzimanoglou, Anne O'Hare, Michael V Johnston, Robert Ouvrier (z-lib.org).
4. Nagral A, Sarma MS, Matthai J, Kukkle PL, Devarbhavi H, Sinha S, et al. Wilson's Disease: Clinical Practice Guidelines of the Indian National Association for Study of the Liver, the Indian Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, and the Movement Disorders Society of India. Vol. 9, Journal of Clinical and Experimental Hepatology. Elsevier B.V.; 2019. p. 74–98.
5. Członkowska A, Litwin T, Dusek P, Ferenci P, Lutsenko S, Medici V, et al. Wilson disease. Vol. 4, Nature Reviews Disease Primers. Nature Publishing Group; 2018.
6. Svetel M, Potrebić A, Pekmezović T, Tomić A, Kresojević N, Ješić R, et al. Neuropsychiatric aspects of treated Wilson's disease. Parkinsonism and Related Disorders. 2009 Dec;15(10):772–5.
7. Fernando M, van Mourik I, Wassmer E, Kelly D. Wilson disease in children and adolescents. Vol. 105, Archives of Disease in Childhood. BMJ Publishing Group; 2020. p. 499–505.
8. Poujois A, Woimant F. Wilson's disease: A 2017 update. Vol. 42, Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology. Elsevier Masson SAS; 2018. p. 512–20.
9. Socha P, Janczyk W, Dhawan A, Baumann U, D'Antiga L, Tanner S, et al. Wilson's Disease in Children: A Position Paper by the Hepatology Committee of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 2018 Feb 1;66(2):334–44.
10. Gregory A, Polster BJ, Hayflick SJ. Clinical and genetic delineation of neurodegeneration with brain iron accumulation. Vol. 46, Journal of Medical Genetics. 2009. p. 73–80.
11. Razmeh S, Habibi AH, Orooji M, Alizadeh E, Moradiankoxhdan K, Razmeh B. Pantothenate kinase-associated neurodegeneration: Clinical aspects, diagnosis and treatments. Vol. 10, Neurology International. Page Press Publications; 2018. p. 32–4.
12. Gregory A, Polster BJ, Hayflick SJ. Clinical and genetic delineation of neurodegeneration with brain iron accumulation. Vol. 46, Journal of Medical Genetics. 2009. p. 73–80.
13. Hogarth P, Kurian MA, Gregory A, Csányi B, Zagustin T, Kmiec T, et al. Consensus clinical management guideline for pantothenate kinase-associated neurodegeneration (PKAN). Molecular Genetics and Metabolism. 2017 Mar 1;120(3):278–87.
14. Nlm Citation :, Gregory A, Hayflick S; J, Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA. Pantothenate Kinase-Associated Neurodegeneration. 2002.
15. Sharma LK, Subramanian C, Yun MK, Frank MW, White SW, Rock CO, et al. A therapeutic approach to pantothenate kinase associated neurodegeneration. Nature Communications. 2018 Dec 1;9(1).
16. Hayflick SJ, Kurian MA, Hogarth P. Neurodegeneration with brain iron accumulation. In: Handbook of Clinical Neurology. Elsevier B.V.; 2018. p. 293–305.
17. Hinarejos I, Machuca-Arellano C, Sancho P, Espinós C. Mitochondrial dysfunction, oxidative stress and neuroinflammation in neurodegeneration with brain iron accumulation (Nbia). Vol. 9, Antioxidants. MDPI; 2020. p. 1–28.
18. Gregory A, Kurian MA, Maher ER, Hogarth P, Hayflick SJ. PLA2G6-Associated Neurodegeneration [Internet]. 2008. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/>
19. Iodice A, Spagnoli C, Salerno GG, Frattini D, Bertani G, Bergonzini P, et al. Infantile neuroaxonal dystrophy and PLA2G6-associated neurodegeneration: An update for the diagnosis. Vol. 39, Brain and Development. Elsevier B.V.; 2017. p. 93–100.
20. Nlm Citation :, Gregory A, Venkateswaran S, Hayflick S; J, Adam MP, Ardinger HH, et al. Fatty Acid Hydroxylase-Associated Neurodegeneration. 2011.
21. Lehericy S, Roze E, Goizet C, Mochel F. MRI of neurodegeneration with brain iron accumulation. Vol. 33, Current opinion in neurology. NLM (Medline); 2020. p. 462–73.
22. Hogarth P, Gregory A, Kruer MC, Sanford L, Wagoner W, Natowicz MR, et al. New NBIA subtype: Genetic, clinical, pathologic, and radiographic features of MPAN. Vol. 80, Neurology. 2013. p. 268–75.
23. Gregory A, Klopstock T, Kmiec T, Hogarth P, Hayflick SJ. Mitochondrial Membrane Protein-Associated Neurodegeneration Synonym: Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation 4 (NBIA4) [Internet]. 1993. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/>
24. Olgiati S, Doğu O, Tufekcioglu Z, Diler Y, Saka E, Gultekin M, et al. The p.Thr11Met mutation in c19orf12 is frequent among adult Turkish patients with MPAN. Parkinsonism and Related Disorders. 2017 Jun 1;39:64–70.
25. Gregory A, Klopstock T, Kmiec T, Hogarth P, Hayflick SJ. Mitochondrial Membrane Protein-Associated Neurodegeneration Synonym: Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation 4 (NBIA4) [Internet]. 1993. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/>
26. Iankova V, Karin I, Klopstock T, Schneider SA. Emerging Disease-Modifying Therapies in Neurodegeneration With Brain Iron Accumulation (NBIA) Disorders. Vol. 12, Frontiers in Neurology. Frontiers Media S.A.; 2021.
27. Spaul RVV, Soo AKS, Hogarth P, Hayflick SJ, Kurian MA. Towards Precision Therapies for Inherited Disorders of Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation. Tremor and Other Hyperkinetic Movements. 2021 Nov 24;11(1).
28. Tello C, Darling A, Lupo V, Pérez-Dueñas B, Espinós C. On the complexity of clinical and molecular bases of neurodegeneration with brain iron accumulation. Vol. 93, Clinical Genetics. Blackwell Publishing Ltd; 2018. p. 731–40.

29. Iankova V, Karin I, Klopstock T, Schneider SA. Emerging Disease-Modifying Therapies in Neurodegeneration With Brain Iron Accumulation (NBIA) Disorders. Vol. 12, *Frontiers in Neurology*. Frontiers Media S.A.; 2021.
30. Peters MEM, de Brouwer EJM, Bartstra JW, Mali WPTM, Koek HL, Rozemuller AJM, et al. Mechanisms of calcification in Fahr disease and exposure of potential therapeutic targets. *Neurology: Clinical Practice*. 2020 Oct;10(5):449–57.
31. Ooi HW, Er C, Hussain I, Kuthiah N, Meyyur Aravamudan V. Bilateral Basal Ganglia Calcification: Fahr's Disease. *Cureus*. 2019 Jun 1;
32. Wang C, Li Y, Shi L, Ren J, Patti M, Wang T, et al. Mutations in SLC20A2 link familial idiopathic basal ganglia calcification with phosphate homeostasis. *Nature Genetics*. 2012 Mar;44(3):254–6.
33. Keller A, Westenberger A, Sobrido MJ, García-Murias M, Domingo A, Sears RL, et al. Mutations in the gene encoding PDGF-B cause brain calcifications in humans and mice. *Nature Genetics*. 2013 Sep;45(9):1077–82.
34. Nicolas G, Pottier C, Maltête D, Coutant S, Rovellet-Lecrux A, Legallac S, et al. Mutation of the PDGFRB gene as a cause of idiopathic basal ganglia calcification. *Neurology*. 2013 Jan 8;80(2):181–7.
35. Anheim M, López-Sánchez U, Giovannini D, Richard AC, Touhami J, N'Guyen L, et al. XPR1 mutations are a rare cause of primary familial brain calcification. *Journal of Neurology*. 2016 Aug 1;263(8):1559–64.
36. Letort D, Gonzalez-Alegre P. Huntington's disease in children. In: *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier B.V.; 2013. p. 1913–7.
37. Barboza LA, Ghisi NC. Evaluating the current state of the art of huntington disease research: A scientometric analysis. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2018;51(3).
38. Sun YM, Zhang Y bin, Wu ZY. Huntington's Disease: Relationship Between Phenotype and Genotype. Vol. 54, *Molecular Neurobiology*. Humana Press Inc.; 2017. p. 342–8.
39. Quarrell OWJ, Nance MA, Nopoulos P, Reilmann R, Oosterloo M, Tabrizi SJ, et al. Defining pediatric huntington disease: Time to abandon the term Juvenile Huntington Disease? Vol. 34, *Movement Disorders*. John Wiley and Sons Inc.; 2019. p. 584–5.
40. Fusilli C, Migliore S, Mazza T, Consoli F, de Luca A, Barbagallo G, et al. Biological and clinical manifestations of juvenile Huntington's disease: a retrospective analysis. *The Lancet Neurology*. 2018 Nov 1;17(11):986–93.
41. van der Knaap MS, Naidu S, Pouwels PJW, Bonavita S, van Coster R, Lagae L, et al. New Syndrome Characterized by Hypomyelination with Atrophy of the Basal Ganglia and Cerebellum.
42. Joyal KM, Michaud J, van der Knaap MS, Bugiani M, Venkateswaran S. Severe TUBB4A-related hypomyelination with atrophy of the basal ganglia and cerebellum: Novel neuropathological findings. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*. 2019 Jan 1;78(1):3–9.
43. van der Knaap MS, Linnankivi T, Paetau A, Feigenbaum A, Wakusawa K, Haginoya K, et al. Hypomyelination with atrophy of the basal ganglia and cerebellum Follow-up and pathology Supplemental data at [www.neurology.org](http://www.neurology.org) [Internet]. 2007. Available from: [www.neurology.org](http://www.neurology.org)
44. Hamilton EM, Polder E, Vanderver A, Naidu S, Schiffmann R, Fisher K, et al. Hypomyelination with atrophy of the basal ganglia and cerebellum: Further delineation of the phenotype and genotype-phenotype correlation. *Brain*. 2014;137(7):1921–30.
45. Simons C, Wolf NI, McNeil N, Caldovic L, Devaney JM, Takanohashi A, et al. A de novo mutation in the  $\beta$ -tubulin gene TUBB4A results in the leukoencephalopathy hypomyelination with atrophy of the basal ganglia and cerebellum. *American Journal of Human Genetics*. 2013 May 2;92(5):767–73.
46. Camargo CHF, Camargos ST, Cardoso FEC, Teive HAG. The genetics of the dystonias - A review based on the new classification of the dystonias. Vol. 73, *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. Associacao Arquivos de Neuro-Psiquiatria; 2015. p. 350–8.
47. Larsh T, Friedman N, Fernandez H. Child Neurology: Genetically determined dystonias with childhood onset. *Neurology*. 2020 May 19;94(20):892–5.
48. Meijer IA, Pearson TS. The Twists of Pediatric Dystonia: Phenomenology, Classification, and Genetics. *Seminars in Pediatric Neurology*. 2018 Apr 1;25:65–74.
49. Carbon M, Su S, Dhawan v, Raymond D, Bressman S, Eidelberg D. Regional metabolism in primary torsion dystonia Effects of penetrance and genotype. 2004.
50. Erro R, Klein C. DYT2 revealed: Hippocalcin mutations cause autosomal-recessive isolated dystonia. Vol. 30, *Movement Disorders*. John Wiley and Sons Inc.; 2015. p. 1725.
51. Wijemanne S, Jankovic J. Dopa-responsive dystonia - Clinical and genetic heterogeneity. Vol. 11, *Nature Reviews Neurology*. Nature Publishing Group; 2015. p. 414–24.
52. Çocukluk Çağında distoni [Internet]. 2017. Available from: <https://www.researchgate.net/publication/317283203>

# BÖLÜM 99

## HEREDODEJENERATİF HASTALIKLARA GENETİK YAKLAŞIM

Aslıhan KİRAZ<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Genetik olarak aktarılan nörolojik hastalıkların bir kısmı metabolik bozukluklarla, özellikle enzimatik eksikliklerle ilişkilendirilirken önemli bir kısmında kanıtlanmış böyle bir bağlantı bulunmamaktadır. Santral sinir sisteminin erken ve ilerleyici dejenerasyonu ile karakterize, kazanılan bazı yeteneklerin kaybı ile giden durumları bazen periferik sinir sistemi lokalizasyonlarında da görülebilmektedir. Çoğunlukla beyin ve bazı durumlarda periferik sinir sisteminin yalnızca 'dejeneratif' lezyonları ile giden bu grup hastalıklar "heredodejeneratif hastalıklar" olarak tanımlanmıştır. Büyük bir kısmının tanımlanması ve etiyolojik nedenlerinin ortaya konması yakın tarihlerde gerçekleşmesine rağmen bazıları hala tanımlanmamıştır. Kalıtsal dejeneratif hastalıkları olarak da bilinen heredodejeneratif hastalıklar oldukça heterojen bir gruptur. Birçoğunun spesifik biyolojik bozukluğu bilinmediğinden tanıda başlangıç yaşı, klinik öykü, aile incelemesi, nörolojik muayene, radyolojik, nörofizyolojik, oftalmolojik ve biyokimyasal incelemeler önemlidir.<sup>1</sup> Günümüzde gelişen moleküler genetik yöntemler güvenilir tanıyı mümkün kılar. Bu çalışmalar kısa zamanda

hastalığın teşhis ve ileride tedavisinde oldukça önemli yol gösterici parametrelerdir.

Heredodejeneratif hastalıklarda sınıflama sıklıkla lezyonların lokalizasyonuna göredir. Hastalarda izlenen bulgular da buna göre değişkenlik gösterebilmektedir. Genetik hastalıkları kapsamında yer alan sinir sisteminin heredodejeneratif hastalıkları;

- Lökodistrofiler,  
Demiyelinizan/Dismiyelinizan Lökodistrofiler  
Hipomiyelinizan Lökodistrofiler  
Nükleotid Eksizyon-DNA Onarım Sendromları
- Santral sinir sisteminin yaygın heredodejeneratif hastalıkları, Nöro-Aksonal Distrofi (Seitelberger Hastalığı)
- Ağırlıklı olarak gri cevher tutulumu ile giden heredodejeneratif hastalıklar,  
Polioidistrofiler  
Seroid Lipofusinozlar (Nöronal Seroid Lipofusinozlar; Batten Hastalığı)  
NCL'lerin Belirsiz Formları
- Serebellum ve beyin sapının heredodejeneratif hastalıkları olarak incelenebilir. Tablo 1'de heredodejeneratif hastalıklara örnekler verilmiştir.<sup>2</sup>

Uzm. Dr., Kayseri Şehir Eğitim Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Kliniği, aslihankiraz@yahoo.com

## KAYNAKLAR

1. Arce VSA, Plana JC, Arzimanoglou A, Ouvrier R. Heredodegenerative Disorders. In Arzimanoglou A, O' Hare A, Johnston MV, Ouvrier R ed. Clinics in Developmental Medicine, Aicardi's Diseases of the Nervous System in Childhood. 4th Editio. Sydney, Australia: Mac Keith Press; 2018.p.471-541.
2. Heredodegenerative Disorders, Nervous System. 2021 MedGen UID: 155945 Concept ID: C0751870 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/medgen/155945#-Definition>).
3. Boddaert N, Brunelle F, Desguerre I. Clinical and imaging diagnosis for heredodegenerative diseases. *Handb Clin Neurol.* 2013; 111:63-78.
4. Zeybek S, Sağ ŞÖ, Temel ŞG. Genel Gelişimsel Gecikme/Zihinsel Yetersizlik (Genetik Yaklaşım). Ergün Çil ed. *Çocuklarda Bulgudan Tanıya Algoritmalar, Güncellenmiş ve Genişletilmiş 2.Baskı.* İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevleri; 2021.p.254-257.
5. Dugoff L, Norton ME, Kuller JA. The use of chromosomal microarray for prenatal diagnosis. *Am J Obstet Gynecol.* 2016; 215(4): B2-B9.
6. Keogh MJ, Jaiser SR, Steele HE, Horvath R, Chinery PF, Baker MR. PLP1 mutations and central demyelination: Evidence from electrophysiologic phenotyping in female manifesting carriers. *Neurol Clin Pract.* 2017; 7:451-54.
7. NI Wolf, RML van Spaendonk, GM Hobson, Kamholz J. PLP1 Disorders. 1999 Jun 15 [Updated 2019 Dec 19]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2021. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1182/>
8. Garbern JY, Hobson GM. Pelizaeus-Merzbacher disease, Pelizaeus-Merzbacher-like disease 1, and related hypomyelinating disorders. *Semin Neurol.* 2012;32(1):62-67.
9. Feinstein M, Markus B, Noyman I et.al. Pelizaeus-Merzbacher-like disease caused by AIMP1/p43 homozygous mutation. *Am J Hum Genet.* 2010;87: 820-28.
10. Srivastava S, Waldman A, Naidu S. Alexander Disease. 2002 Nov 15 [Updated 2020 Nov 12]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2021. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1172/>
11. Springer S, Erlewein R, Naegel T et al. Alexander disease – classification revisited and isolation of a neonatal form. *Neuropediatrics.* 2000;31:86-92.
12. Karikkineth AC, Scheibye-Knudsen M, Fivenson E, Croteau DL, Bohr VA. Cockayne syndrome: Clinical features, model systems and pathways. *Ageing Res Rev.* 2017;33:3-17.
13. Moriwaki S. Cockayne Syndrome. *Brain Nerve.* 2019;71(4):390-93.
14. Patel R. Genetic Diagnosis of Cockayne Syndrome. *Pediatr Neurol Briefs.* 2020;34:9.
15. Nitschke F, Ahonen SJ, Nitschke S, Mitra S, Minassian BA. Lafora disease - from pathogenesis to treatment strategies. *Nat Rev Neurol.* 2018;14(10):606-17.
16. Jansen AC, Andermann E. Progressive Myoclonus Epilepsy, Lafora Type. 2007 Dec 28 [Updated 2019 Feb 21]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2021. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1389/>
17. Turnbull J, Tiberia E, Striano P, Genton P, Carpenter S, Ackerley CA, Minassian BA. Lafora disease Epileptic Disord. 2016;18(S2):38-62.
18. Haekins-Salsbury J, Cooper DJ, Sands MS. Pathogenesis and therapies for infantile neuronal ceroid lipofuscinosis (infantile CLN1 disease). *Biochim Biophys Acta.* 2013;1832(11):1906-1909.
19. Warriner V, Vieira M, Mole SE. Genetic basis and phenotypic correlations of the neuronal ceroid lipofuscinoses. *Biochim Biophys Acta.* 2013;1832(11):1827-30.
20. Chen CP, Lin SP, Chern SR, Lee CC, Huang JK, Wang W. Direct transmission of the 18q- syndrome from mother to daughter. *Genet Counsel.* 2006;17: 185-89.

# BÖLÜM 100

## HEREDODEJENERATİF HASTALIKLARDA TEDAVİ SEÇENEKLERİ

Gülten ÖZTÜRK<sup>1</sup>  
Olçay ÜNVER<sup>2</sup>

### GİRİŞ

Tanı aşamasında en birincil hedef özgül tedavi seçenekleri olan heredodejeneratif hastalıkların tanısının hızlıca dışlanması ve tanıda gecikmenin önüne geçilmesi olmalıdır<sup>1</sup>

Tedavi edilebilir edinsel beyaz cevher hastalıkları hızlıca ekarte edilmelidir (Örn. yüksek doz kortikosteroid tedavisinden fayda gören ADEM ve vitamin tedavisi ile geri dönebilen vitamin B12 eksikliğine bağlı beyaz cevher lezyonları gibi).

Günümüzde tedavi edilebilir lökodistrofiler içinde yer alan genetik hastalıklar ve tanı yöntemleri **Tablo 1**'de sıralanmıştır.

Tedavi, hastanın hayat kalitesini arttırmaya ve gelişen semptomlara müdahaleye yönelik genel tedavi yaklaşımları ve spesifik hastalığa özgü uygulanan tedaviler olmak üzere iki ana başlığa ayrılmaktadır.

### GENEL TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Tüm lökodistrofiler santral sinir sisteminde beyaz cevheri tuttuğundan hastalıkla ilişkili ortaya çıkan semptomlar benzerlik göstermekte ve destek tedavisi olarak ortak yaklaşımlar kullanılmaktadır. Günümüzde halen pek çok

lökodistrofide kür sağlayacak tedavi seçeneği bulunmamaktadır; bu nedenle temel tedavi yaklaşımı semptomlara yönelik olup, hastaların hayat kalitesini arttırmak amaçlanmaktadır.<sup>2</sup>

### Beslenme ve Yutma Rehabilitasyonu

Lökodistrofilerin pek çoğunda hastalığın ilerleyen dönemlerinde beslenme sorunları gelişmekte olup, beslenme süresinin uzaması bakım verenlerin işini zorlaştırmaktadır. Bu durum hastanın kalori alımının kısıtlanmasına neden olmakta; erken dönemde fark edilmeyen yutma disfonksiyonu hastada aspirasyon riskini arttırarak aspirasyon pnömonisi nedeni yoğun bakım yatışlarına sebep olarak morbiditeyi arttırmaktadır. Tanı anından itibaren hastaların yutma ve konuşma terapisti ve çocuk gastroenteroloji uzmanlarının takibine girmesi yutma fonksiyonlarının daha uzun süreli korunabilmesine olanak sağlamakta ve hastaların beslenme tüpü ihtiyacının doğru zamanda belirlenerek etkin müdahalenin gecikmesini önleyebilmektedir<sup>2</sup>

Siyalore ve aşırı salya akması sık eşlik eden şikayetler olup ciltte maserasyon ve daha ileri safhalarda sekonder solunum problemleri-

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Pediatri AD., ogulten2019@gmail.com

<sup>2</sup> Doç. Dr., Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Kliniği, olcaymd@hotmail.com

terli veri yoktur. Özellikle birinci basamak tedavi olarak kullanıldığında çocuk hastalarda D-penisilamine göre nörolojik semptomlarda iyileşme yaratmadığı gösterilmiştir. 20 mg/kg/gün 2-3 dozda başlanır. Presemptomatik hastalarda veya şelasyon tedavisinden sonra idame tedavide çinko tuzları sıklıkla tercih edilmektedir, ancak semptomatik hastalarda hastalığı kontrol etmede çinko tuzları yetersiz kalabilir veya diğer ajanlar gibi nörolojik semptomlarda kötüleşme görülebilir. Önerilen doz 5 yaş altı çocuklarda günde 2 kez 25mg elementer çinko; 5 yaş üstü hastalarda 75mg/gün 3 dozda; >50kg 150mg/gün 3 dozda olacak şekildedir ve yemekle birlikte alınmamalıdır. Tedavi yaklaşımı hastaya göre bireysel olup, bazı hastalarda kombinasyon tedavilerinden faydalanılır. Karaciğer transplantasyonu endikasyonu, tedaviye rağmen ciddi karaciğer yetmezliği veya nörolojik tutulumu olan hastalarda tedavinin seyrinde nadir olarak (<%1) konmakta ve olumlu sonuçlar bildirilmektedir. Transplantasyon sonrası özellikle psikiyatrik bulgular olmak üzere nörolojik tutulumda gerileme bildirilmekle birlikte ciddi nöropsikiyatrik tutumlu hastalar için tedavi seçeneği olarak düşünülemez<sup>19</sup>.

### Pantotenat Kinaz İlişkili Nörodejenerasyon (Hallervorden-Spatz)

Son yıllardaki hızlı gelişmelere rağmen bu hastalıkta henüz hastalığın progresyonunu durduran bir tedavi bulunamamıştır. Semptomatik tedavi temel yaklaşımı oluşturmakta olup hastalarda distoni için baklofen, triheksifenidil, klonazepam, tizanidin, botulinum toksin ve derin beyin stimülasyonu (DBS) kullanılırken deferipron (demir şelasyon tedavisi- 30mg/kg/gün 2 dozda) ve panthetine (vitamin B5- 60mg/kg/gün) ile ilgili farklı çalışmalarda hastaların semptomlarında iyileşme ve progresyonu azaltma yönünde olumlu etkiler bildirilmiştir. Hastalığın oluşum mekanizması hedeflenerek

bireysel tedavileri amaçlayan devam eden deneysel çalışmalar mevcuttur<sup>20</sup>.

### KAYNAKLAR

1. Parikh S, Bernard G, Leventer RJ et al. A clinical approach to the diagnosis of patients with leukodystrophies and genetic leukoencephalopathies. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2015; 114:501-515.
2. Ashrafi MR, Amanat M, Garshasbi M et al. An update on clinical, pathological, diagnostic, and therapeutic perspectives of childhood leukodystrophies. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2020; 20(1):65-84.
3. Adang LA, Sherbini O, Ball L, et al. Revised consensus statement on the preventive and symptomatic care of patients with leukodystrophies. *Mol Genet Metab*.2017;122:18-32.
4. Tetsuhide Ito Robert T Jensen. Association of long-term proton pump inhibitor therapy with bone fractures and effects on absorption of calcium, vitamin B12, iron, and magnesium. *Curr Gastroenterol Rep*. 2010;12(6):448-57.
5. Larry Holmes Maria Julia Cornes, Beatrix Foldi, Freeman Miller, Kirk Dabney. Clinical epidemiologic characterization of orthopaedic and neurological manifestations in children with leukodystrophies. *J Pediatr Orthop*. 2011;31(5):587-93.
6. Keller SR, Mallack EJ, Rubin JP, et al. Practical approaches and knowledge gaps in the care for children with leukodystrophies. *J Child Neurol*. 2021;36:65-78.
7. Van der Knaap MS, Schiffmann R, Mochel F, Wolf N. Diagnosis prognosis and treatment of leukodystrophies. *Lancet Neurol* 2019;18(10):962-972.
8. Page KM, Stenger EO, Connelly JA, Shyr D, West T, Wood S. Hematopoietic Stem Cell Transplantation to Treat Leukodystrophies: Clinical Practice Guidelines from the Hunter's Hope Leukodystrophy Care Network. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25(12):e363-e374.
9. Amy T, Waldman MD. Leucodystrophies. *Continuum* 2018;24(1, Child Neurology):130-149
10. Gupta N, Henry RG, Kang SM, et al. Long-term safety, immunologic response, and imaging outcomes following neural stem cell transplantation for pelizaeus-merzbacher disease. *Stem Cell Reports*. 2019;13:254-261.
11. Leone P, Shera D, McPhee SW, et al. Long-term follow up after gene therapy for Canavan disease. *Sci Transl Med*. 2012;4(165):165ra163-165ra163.
12. Rosenberg JB, Kaminsky SM, Aubourg P, Crystal RG, Sondhi D. Gene Therapy for Metachromatic Leukodystrophy. *Journal of Neuroscience Research*. 2016; 94:1169-1179.
13. Van der Knaap M, Bugiani M. Leukodystrophies: a proposed classification system based on pathological changes and pathogenetic mechanisms. *Acta Neuropathol*. 2017; 134(3):351-382.

14. Rutherford HA, Hamilton N. Animal models of leukodystrophy: a new perspective for the development of therapies. *The FEBS J.* 2019; 286(21):4176-4191.
15. Bradbury AM, Ream MA. Recent Advancements in the Diagnosis and Treatment of Leukodystrophies. *Semin Pediatr Neurol.* 2021;37:100876.
16. Kohlschütter A, Schulz A, Bartsch U, Storch S. Current and Emerging Treatment Strategies for Neuronal Ceroid Lipofuscinoses. *CNS Drugs.* 2019; 33(4): 315–325.
17. Schulz A, Ajayi T, Specchio N, et al. Study of intraventricular cerliponase alfa for CLN2 disease. *N Engl J Med.* 2018;378:1898–1907. doi: 10.1056/NEJMoa1712649.
18. Braga-Neto P, Pedroso JL, Kuo SH, et al. Current concepts in the treatment of hereditary ataxias. *Arq Neuropsiquiatr.* 2016 Mar; 74(3): 244–252.
19. Socha P, Janczyk W, Dhawan A, et al. Wilson's Disease in Children: A Position Paper by the Hepatology Committee of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018 Feb;66(2):334-344. doi: 10.1097/MPG.0000000000001787.
20. Klopstock T, Tricta F, Neumayr L, Karin I, Zorzi G, et al. Safety and efficacy of deferiprone for pantothenate kinase-associated neurodegeneration: a randomised, double-blind, controlled trial and an open-label extension study. *Lancet Neurol.* 2019 Jul;18(7):631-642. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30142-5.

# BÖLÜM 101

## HAREKET BOZUKLUKLARI

Sanem YILMAZ<sup>1</sup>  
Büşra ÖLÇÜLÜ<sup>2</sup>

### TANIM

Hareket bozuklukları, istemli hareketlerin niteliğinde bozulma, anormal istemsiz hareketlerin varlığı, normal görünen hareketlerin uygunsuz ya da istenmeyen zamanlarda ortaya çıkışı veya postür bozukluğuna yol açan nörolojik sendromlardır. Tanımlanan normal dışı hareketler güçsüzlük ya da spastisiteye bağlı olmamalıdır. Ancak motor bozukluklar içerisinde sınıflandırılan bu iki tablo hareket bozukluklarına eşlik edebilir.<sup>1</sup>

Hareket bozuklukları iki temel grupta incelenir:

(1) **Hiperkinetik hareket bozuklukları:** **Diskinezi** olarak da adlandırılır. Anormal, tekrarlayıcı hareketlerin gözlemlendiği bozukluklardır. Çocukluk çağı hareket bozuklukları içerisinde en sık görülen gruptur. Distoni, atetoz, kore, miyoklonus, tremor, tik ve stereotipiler hiperkinetik hareket bozuklukları (HHB) içerisinde yer alır. HHB, pek çok doğumsal ve edinsel nedenlerle görülebileceği gibi sağlıklı çocuklarda da gözlemlenir.

(2) **Hipokinetik hareket bozuklukları:** **Akinetik/ rijid sendrom** olarak da adlandırılır. Çocuklarda nadir görülen hipokinetik hareket

bozukluklarının prototipi parkinsonizmdir. **Parkinsonizm;** istirahat tremoru, bradikinezi, rijidite ve postural instabilite semptomlarından iki veya daha fazlasının varlığı olarak tanımlanır. Çocuklarda parkinsonizm sıklıkla diğer hareket bozuklukları veya nörolojik bulgularla beraberdir. Yapısal, herediter / dejeneratif, enfeksiyöz, metabolik ya da toksik nedenlere ikincil olarak gelişir.

### HAREKETİN FİZYOLOJİSİ

Hareket bozuklukları bazal ganglionlar ile ilişkili korteks (motor, duyu ve limbik sistem) ve serebellum yapıları arasındaki yolların ilerleyici olmayan (serebral felc, enfeksiyöz, toksik) veya ilerleyici (metabolik, genetik, immün) zedelenmesi sonucu ortaya çıkar. Bazal ganglionlar, korteksten gelen iletiler ile alt motor ve duyu bölgeleri arasındaki bağlantı ve iletişimi sağlayan yapıların genel adıdır. Beş çift çekirdek grubundan oluşur: **nükleus kaudatus, putamen, globus pallidus** (internus ve eksternus), **substantia nigra** (pars kompakta ve pars retikülata) ve **nükleus subtalamikus**. Nükleus kaudatus ve putamene birlikte neostriatum / striatum adı verilir. Bazal ganglionlar, serebellumun lateral hemisferleri ile birlikte is-

<sup>1</sup> Doç. Dr., Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD., sanemeyll@gmail.com

<sup>2</sup> Dr., Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD., cbusrayagmur@gmail.com

Dopamin-serotonin veziküler transport bozukluğu, daha nadir görülüp VMAT2 proteinini kodlayan SLC18A2 gen mutasyonu ile tanımlanan nörotransmitter bozukluğudur. Çok ağır formları, prenatal ölüm ile sonlanırken, ağır formlarında ensefalopatinin eşlik ettiği infantil dönemde belirgin gövdesel hipotoni, hareket azlığı, ekstrapiramidal bulgular, okülojirik kriz, pitozis, distoni, tremor, spastik paraparezi, otonomik ve kognitif disfonksiyon bildirilmiştir. Klinik bulgular eksik olan nörotransmitter düzeyi ve tipi ile ilişkilidir. Bazı olgularda BOS nörotransmitter ölçümleri normal sonuçlanabilir. Bu nedenle klinik şüphe varlığında SLC18A2 gen mutasyonu araştırılmalıdır.<sup>77</sup> Klinik bulgular L-Dopa tedavisi ile kötüleşebilir ya da yanıt vermeyebilir. L-Dopa'ya yanıt vermemesine rağmen bir dopamin agonisti olan pramipeksol ile kognitif fonksiyonlarda ve parkinsonizm bulgularında düzelleme gözlenmiştir.<sup>75</sup>

Nörotransmitter bozukluklarının tanısında, iyi bir anamnez ve muayene ile elde edilen klinik ipuçları sonrası BOS örneğinde nörotransmitter ve pterinlerin düzeylerine bakılması yol göstericidir. Dopamin taşıyıcı eksikliğinde BOS HVA / 5-HIAA oranı yüksektir. Bazı durumlarda ise BOS nörotransmitter düzeyleri değişkenlik gösterir ve kesin tanı için net bir fikir vermeyebilir. Dopamin-serotonin veziküler transport bozukluğunda olduğu gibi bu hastalıklarda moleküler genetik incelemeler ön planda düşünülmelidir.<sup>75-78</sup>

Sonuç olarak, çocukluk çağında hareket bozuklukları fenomenolojik ve etiyolojik açıdan erişkinden farklıdır. Ayırıcı tanı ve tedavi sürecinin doğru ilerlemesini sağlayacak ilk basamak hareket bozukluğunun doğru sınıflamasıdır. Çocukluk çağında hareket bozukluklarının tedavi edilebilir nedenlerini öncelikli olarak düşünmek akılda tutmak özellikle önem taşır. Hareket bozukluklarının semptomatik tedavisi yüz güldürücü olmayabilir. Tedavi kararı veri-

lirken hareket bozukluğunun tedavi gereksinimi olup olmadığının belirlenmelidir. Bu karar verilirken hareket bozukluğunun yaşam kalitesine etkisi ve tedavi beklentileri hasta ve ailesi ile birlikte değerlendirilmelidir. Çocukluk çağında bir hastada birden fazla hareket bozukluğunun eş zamanlı görülebileceği unutulmalıdır. Bu durumda, tedavi planı yapılırken yaşam kalitesini en çok etkileyen hareket bozukluğunun değerlendirilmesi hastanın çoklu ilaç maruziyeti ve ilişkili yan etki olasılığını azaltacaktır.

## KAYNAKLAR

1. Tekgül H, Yılmaz S. Çocuklarda Hareket Bozuklukları: Sınıflandırma, Fizyopatoloji ve Klinik Gözlemsel Yaklaşım. Aydın K, editör. Çocuklarda Hareket Bozuklukları Özel Sayısı. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2017. p.73-80.
2. Taner D, Atasever A, Durgun B. Bazal Ganglionlar. Taner D, editör. Fonksiyonel Nöroanatomi. 20. baskı. Ankara; 2018. p.170-8
3. Okan M. Çocukluk dönemi hareket bozuklukları. Gökçay E, Sönmez F, Topaloğlu H, Tekgül H, Güner Y, editörler. Çocuk Nörolojisi. 1. baskı. Ankara; 2006. p.355-70.
4. Mink JW. The basal ganglia: Focused selection and inhibition of competing motor programs. Prog Neurobiol. 1996;50(4):381-425.
5. Singer HS, Jankovic J, Mink JW, Gilbert DL. Movement Disorders in Childhood. 2nd ed. Philadelphia, Pa 19103-2899; 2016.
6. Fahn S, Marsden CD, Calne D. Classification and investigation of dystonia. Fahn S, Marsden C, eds. Movement Disorders. 2nd ed. London: Butterworth; 1987. p.332-58.
7. Badheka R, Barad N, Sankhla C. Pediatric movement disorders. Neurol India. 2018;66(7):59.
8. Nikkhah A, Karimzadeh P, Taghdiri MM, Nasehi MM, Javadzadeh M, Khari E. Hyperkinetic Movement Disorders in Children: A Brief Review. Iran J Child Neurol. 2019;13(2):7-16
9. Frucht L, Perez DL, Callahan J, et al. Functional Dystonia: Differentiation From Primary Dystonia and Multidisciplinary Treatments. Front Neurol. 2021;11:605262.
10. Jinnah HA, Neychev V, Hess EJ. The Anatomical Basis for Dystonia: The Motor Network Model. Tremor Other Hyperkinet Mov. 2017;7:506.
11. Sanger TD, Chen D, Fehlings DL, et al. Definition and classification of hyperkinetic movements in childhood. Mov Disord. 2010;25(11):1538-49.
12. Klein C, Lohmann K, Marras C, Münchau A. Hereditary Dystonia Overview. GeneReviews. Seattle (WA);1993-2021.

13. Loher TJ, Krauss JK. Dystonia Associated with Pontomesencephalic Lesions. *Mov Disord.* 2009;24(2):157-67.
14. Albanese A, Bhatia K, Bressman SB, et al. Phenomenology and classification of dystonia: A consensus update. *Mov Disord.* 2013;28(7):863-73.
15. Sanger T, Mink J. Movement Disorders. Swaiman K, Ashwal S, Ferriero D, Schor N, eds. *Swaiman's Pediatric Neurology: Principles and Practice.* 5th ed. China: Elsevier Saunders; 2012. p.965-98.
16. Tabbal SD. Childhood Dystonias. *Curr Treat Options Neurol.* 2015;17(3):1-25.
17. Lee WW, Jeon BS. Clinical Spectrum of Dopa-Responsive Dystonia and Related Disorders. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2014;14(7):461
18. Dong HY, Feng JY, Yue XJ, Shan L, Jia FY. Dopa-responsive dystonia caused by tyrosine hydroxylase deficiency: Three cases report and literature review. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(33):217-53.
19. Asmus F, Salih F, Hjerminde LE, et al. Myoclonus-dystonia due to genomic deletions in the epsilon-sarcoglycan gene. *Ann Neurol.* 2005;58(5):792-97.
20. Kinugawa K, Vidailhet M, Clot F, Apartis E, Grabli D, Roze E. Myoclonus-dystonia: An update. *Mov Disord.* 2009;24(4):479-89.
21. Per H, Bayram AK. Çocukluk Çağında Distoni. Aydın K, editör. *Çocuklarda Hareket Bozuklukları Özel Sayısı.* 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2017. p.145-54.
22. Jankovic J. Treatment of dystonia. *Lancet Neurol.* 2006;5(10):864-72.
23. Erol İ. Çocuk ve Ergenlerde Kore. Aydın K, editör. *Çocuklarda Hareket Bozuklukları Özel Sayısı.* 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2017. p.135-44.
24. Macerollo A, Martino D. What is new in tics, dystonia and chorea? *Clin Med (Lond).* 2016;16(4):383-9.
25. de Gusmao CM, Waugh JL. Inherited and Acquired Chorea. *Semin Pediatr Neurol.* 2018;25:42-53.
26. Yilmaz S, Mink JW. Treatment of Chorea in Childhood. *Pediatr Neurol.* 2020;102:10-19.
27. Gilbert DL. Acute and Chronic Chorea in Childhood. *Semin Pediatr Neurol.* 2009;16(2):71-76.
28. Asmus F, Horber V, Pohlenz J, et al. A novel TITF-1 mutation causes benign hereditary chorea with response to levodopa. *Neurology.* 2005;64(11):1952-4.
29. Inzelberg R, Weinberger M, Gak E. Benign hereditary chorea: An update. *Park Relat Disord.* 2011;17(5):301-7.
30. Dayalu P, Albin RL. Huntington Disease: Pathogenesis and Treatment. *Neurol Clin.* 2015;33(1):101-14.
31. Kirvan CA, Cox CJ, Swedo SE, Cunningham MW. Tubulin Is a Neuronal Target of Autoantibodies in Sydenham's Chorea. *J Immunol.* 2007;178(11):7412-21.
32. Paz JA, Silva CAA, Marques-Dias MJ. Randomized Double-Blind Study With Prednisone in Sydenham's Chorea. *Pediatr Neurol.* 2006;34(4):264-9.
33. Walker K, Brink A, Lawrenson J, Mathiassen W, Wilmshurst JM. Treatment of Sydenham chorea with intravenous immunoglobulin. *J Child Neurol.* 2012;27(2):147-55.
34. Jain S, Greene PE, Frucht SJ. Tetrabenazine therapy of pediatric hyperkinetic movement disorders. *Mov Disord.* 2006;21(11):1966-72.
35. Demiroren K, Yavuz H, Cam L, Oran B, Karaslan S, Demiroren S. Sydenham's chorea: A clinical follow-up of 65 patients. *J Child Neurol.* 2007;22(5):550-4.
36. Roze E, Lang AE, Vidailhet M. Myoclonus-dystonia: classification, phenomenology, pathogenesis, and treatment. *Curr Opin Neurol.* 2018;31(4):484-90.
37. Caviness JN. Chapter 32 The clinical neurophysiology of myoclonus. *Handbook of Clinical Neurophysiology.* 2003. p.521-48.
38. Cassim F, Houdayer E. Neurophysiology of myoclonus. *Neurophysiol Clin.* 2006;36(5-6):281-91.
39. Haspolat Ş. Miyoklonus. Aydın K, editör. *Çocuklarda Hareket Bozuklukları Özel Sayısı.* 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2017. p.155-9.
40. Hayashi T, Ichiyama T, Nishikawa M, Furukawa S. Carbamazepine and myoclonus in SSPE subacute sclerosing panencephalitis. *Pediatr Neurol.* 1996;14(4):346.
41. Levy A, Chen R, BChir MB. Myoclonus: Pathophysiology and Treatment Options. *Curr Treat Options Neurol.* 2016;18(5):2-17
42. Keller S, Dure LS. Tremor in Childhood. *Semin Pediatr Neurol.* 2009;16(2):60-70.
43. Ünay B. Tremor. Aydın K, editör. *Çocuklarda Hareket Bozuklukları Özel Sayısı.* 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2017. p.130-4.
44. Shahed J, Jankovic J. Exploring the relationship between essential tremor and Parkinson's disease. *Park Relat Disord.* 2007;13(2):67-76.
45. Stefansson H, Steinberg S, Petursson H, et al. Variant in the sequence of the LINGO1 gene confers risk of essential tremor. *Nat Genet.* 2009;41(3):277-9.
46. Elble RJ. The Essential Tremor Rating Assessment Scale. *J Neurol Neuromed.* 2016;1(4):34-38.
47. Ondo WG, Jankovic J, Connor GS, et al. Topiramate in essential tremor: A double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology.* 2006;66(5):672-7.
48. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.* 2013.
49. Diniz JB, Rosario-Campos MC, Hounie AG, et al. Chronic tics and Tourette syndrome in patients with obsessive-compulsive disorder. *J Psychiatr Res.* 2006;40(6):487-93.
50. Roessner V, Becker A, Banaschewski T, Rothenberger A. Psychopathological profile in children with chronic tic disorder and co-existing ADHD: Additive effects. *J Abnorm Child Psychol.* 2007;35(1):79-85.
51. Rounds G, Mills S, Hedderly T. A Guide to Childhood Motor Stereotypies, Tic Disorders and the Tourette Spectrum for the Primary Care Practitioner. *Ulster Med J.* 2014;83(1):22-30.

52. Singer HS, Minzer K. Neurobiology of Tourette's syndrome: Concepts of neuroanatomic localization and neurochemical abnormalities. *Brain and Development*. 2003;25(1):70-84.
53. Kamaşak T, Cansu A. Tik Bozuklukları. Aydın K, editör. *Çocuklarda Hareket Bozuklukları Özel Sayısı*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2017. p.121-9.
54. Vincent DA. Botulinum Toxin in the Management of Laryngeal Tics. *J Voice*. 2008;22(2):251-6.
55. Welter ML, Mallet L, Houeto JL, et al. Internal pallidal and thalamic stimulation in patients with Tourette syndrome. *Arch Neurol*. 2008;65(7):952-7.
56. Hymas N, Lees A, Bolton D, Epps K, Head D. The neurology of obsessional slowness. *Brain*. 1991;114(5):2203-33.
57. Miller JM, Singer HS, Bridges DD, Waranch HR. Behavioral therapy for treatment of stereotypic movements in nonautistic children. *J Child Neurol*. 2006;21(2):119-25.
58. Carrasco M, Volkmar FR, Bloch MH. Pharmacologic treatment of repetitive behaviors in autism spectrum disorders: Evidence of publication bias. *Pediatrics*. 2012;129(5):1301-10.
59. Bhatia KP. Paroxysmal dyskinesias. *Mov Disord*. 2011;26(6):1157-65.
60. Demirkiran M, Jankovic J. Paroxysmal dyskinesias: Clinical features and classification. *Ann Neurol*. 1995;38(4):571-9.
61. Bruno MK, Hallett M, Gwinn-Hardy K, et al. Clinical evaluation of idiopathic paroxysmal kinesigenic dyskinesia: New diagnostic criteria. *Neurology*. 2004;63(12):2280-7.
62. Gardiner AR, Jaffer F, Dale RC, et al. The clinical and genetic heterogeneity of paroxysmal dyskinesias. *Brain*. 2015;138(12):3567-80
63. Uçar HK, Aydın K. Paroksizmal Diskineziler. Aydın K, editör. *Çocuklarda Hareket Bozuklukları Özel Sayısı*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2017. p.96-103.
64. Bruno MK, Lee HY, Auburger GWJ, et al. Genotype-phenotype correlation of paroxysmal nonkinesigenic dyskinesia. *Neurology*. 2007;68(21):1782-9.
65. Garone G, Capuano A, Travaglini L, et al. Clinical and genetic overview of paroxysmal movement disorders and episodic ataxias. *Int J Mol Sci*. 2020;21(10):3603.
66. Agostinelli S, Traverso M, Accorsi P, et al. Early-onset absence epilepsy: SLC2A1 gene analysis and treatment evolution. *Eur J Neurol*. 2013;20(5):856-9.
67. Kluge A, Kettner B, Zschenderlein R, et al. Changes in perfusion pattern using ECD-SPECT indicate frontal lobe and cerebellar involvement in exercise-induced paroxysmal dystonia. *Mov Disord*. 1998;13(1):125-34.
68. Eltahawy HA, Saint-Cyr J, Giladi N, et al. Primary Dystonia is More Responsive than Secondary Dystonia to Pallidal Interventions: Outcome after Pallidotomy or Pallidal Deep Brain Stimulation. *Neurosurgery*. 2004;54(3):613-21.
69. Jankovic J, Tan EK. Parkinson's disease: Etiopathogenesis and treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020;91(8):795-808.
70. Kara B. Çocuklarda Hipokinetik Hareket Bozuklukları ve Parkinsonizm. Aydın K, editör. *Çocuklarda Hareket Bozuklukları Özel Sayısı*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2017. p.104-11.
71. Poewe W, Seppi K, Tanner CM, et al. Parkinson disease. *Nat Rev Dis Prim*. 2017;3:1-21.
72. Niemann N, Jankovic J. Juvenile parkinsonism: Differential diagnosis, genetics, and treatment. *Park Relat Disord*. 2019;67:74-89.
73. Pearl PL, Taylor JL, Trzcinski S, Sokohl A. The pediatric neurotransmitter disorders. *J Child Neurol*. 2007;22(5):606-16.
74. Mercimek-Mahmutoglu S, Sidky S, Hyland K, et al. Prevalence of inherited neurotransmitter disorders in patients with movement disorders and epilepsy: a retrospective cohort study. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10:12.
75. Jaeken J, Jakobs C, Clayton PT, Wevers RA. Disorders of neurotransmission. *Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment*. Springer Berlin Heidelberg; 2006. p.359-72.
76. Ng J, Zhen J, Meyer E, et al. Dopamine transporter deficiency syndrome: Phenotypic spectrum from infancy to adulthood. *Brain*. 2014;137(4):1107-19.
77. Doummar D, Moussa F, Nougues MC, et al. Monoamine neurotransmitters and movement disorders in children and adults. *Rev Neurol (Paris)*. 2018;174(9):581-8.
78. Reale C, Panteghini C, Carecchio M, Garavaglia B. The relevance of gene panels in movement disorders diagnosis: A lab perspective. *Eur J Paediatr Neurol*. 2018;22(2):285-91.

# BÖLÜM 102

## ATAKSİLER

İlknur CANKURT<sup>1</sup>  
Esra SERDAROĞLU<sup>2</sup>

### GİRİŞ

Ataksi; düzen anlamındaki 'Taxia' kökünden türetilmiş; duruş ve istemli hareketlerin hassas kontrolündeki bozukluk anlamında bir terimdir.<sup>1</sup> Hareketler dengeli ve amaca uygun bir şekilde yapılamaz. Denge, yürüme, uzanma, kavrama, göz hareketleri, yutma ve konuşma anlaşılabilirliğini içeren bir dizi işlevsel zorlukları ifade eden ortak tanımlamadır.<sup>1,2</sup>

Çocuklarda görülen ana semptom denge-siz yürüme, yürümede zorlanmadır. Küçük çocuklarda ise hipotoni, titubasyon, yürümeyi reddetme, okülomotor apraksi ve nistagmus şeklinde ortaya çıkar.<sup>3,4</sup>

### ATAKSİ MUAYENESİ

Ataksinin nörolojik muayenesi gözler, konuşma, eller, ayaklar, yürüyüş olmak üzere birkaç ana bölümde değerlendirilir.<sup>5-9</sup> Serebellar bozukluklarda, ataksiye eşlik eden belirti ve bulgular; nistagmus, dizartri, dismetri, disdiadokokinezi, tremor ve hipotonidir. Titübasyon ve okülomotor apraksi görülebilir.

Nistagmus: Gözün odaklandığı noktadan başka bir noktaya istemsiz olarak kayması ve geri

gelmesi şeklindeki anormal atım şeklinde göz hareketleri

Dizartri: Geveleyici, yavaş, sarhoşvari konuşma

Dismetri: Cisimlere uzanırken mesafe tayininde bozukluk

Disdiadokokinezi: Birbirini izleyen hızlı hareketlerde zorlanma

İntansiyonel tremor: İstemli hareketin gerçekleştirilmesi sırasında ekstremitenin distal kısmında oluşan instabiliteye bağlı titreme

Titubasyon: Baş ve gövdede istemsiz sallanma

Apraksi: Fiziksel yeterlilik ve hareket etme isteği olmasına rağmen, hareketi gerçekleştirilememesi

Okulomotor apraksi: Gözleri hedefe yönelmediği için hedefi görmek için baş ve boyun hareketleri yardımıyla takip etme

**Göz muayenesi:** Nistagmus ve hipometrik / hipermetrik sakkadlar ataksik hastalıkların çoğunda görülen semptomlardır ve serebellar ataksinin erken döneminde sensöryel ataksiden ayırımında faydalıdır.<sup>9,10</sup>

Göz hareketleri anormallikleri ataksi tiplerinde farklılık gösterir.<sup>10</sup>

<sup>1</sup> Arş. Gör., Gazi Üniversitesi Çocuk Nörolojisi BD., ilknurcankurt@gazi.edu.tr

<sup>2</sup> Dr. Öğr. Üyesi, Gazi Üniversitesi Çocuk Nörolojisi BD., esra.serdaroglu@gmail.com

## Diğer Tetkikler

Hereditör ataksilerde, hedefe yönelik tek gen incelemesi, gen panelleri (ataksi gen paneli gibi) veya hedefe yönelik olmayan genetik tarama ve tahlil yöntemleri uygulanabilir.

Ekstraserebellar bulguları göstermede kullanılan testler de tanıda yol gösterici olabilir. Multisistemik atrofiden şüpheleniliyorsa ortostatik hipotansiyon araştırması, üriner incelemeler, REM uyku bozukluklarına yönelik incelemeler yapılabilir. Presinaptik dopamin kaybı düşünülen hastalar dopamin transporter incelemesi yapılabilir. Sinir inceleme çalışmaları ile sensöryel nöropati gösterilebilir. Ayırıcı tanıda Creutzfeldt-Jacob hastalığı olan hastalarda EEG'de tipik periyodik diken dalga deşarjları araştırılabilir.<sup>9</sup>

## KAYNAKLAR

1. Ashwal S, Rosman NP, Kenneth Fred Swaiman (1931 to 2020). Swaiman's Pediatric Neurology E-Book, Principles and Practice. 2020 Oct 91,92;1566-1605
2. Tanburoğlu A, Karataş M. Ataxias: Pathogenesis, Types, Causes and Treatment. Medical Journal of Mugla Sitki Kocman University 2017;4(2):32-39
3. Pavone P, Praticò AD, Pavone V, et al. Ataxia in children: early recognition and clinical evaluation. Ital J Pediatr. 2017;43(1):6. Published 2017 Jan 13.
4. Lawerman TF, Brandsma R, Maurits NM, et al. Paediatric motor phenotypes in early-onset ataxia, developmental coordination disorder, and central hypotonia. Dev Med Child Neurol. 2020;62(1):75-82
5. Ashizawa T, Xia G. Ataxia. Continuum (Minneap Minn). 2016;22 (4 Movement Disorders):1208-1226
6. Pina-Garza E, C. James K Fenichel's Clinical Pediatric Neurology A signs and Symptoms Approach Eighth Edition 2019; 218-237
7. Ghai S, Hakim M, Dannenbaum E, Lamontagne A. Prevalence of Vestibular Dysfunction in Children With Neurological Disabilities: A Systematic Review. Front Neurol. 2019;10:1294. Published 2019 Dec 17.
8. Fogel BL. Childhood cerebellar ataxia. J Child Neurol. 2012;27(9):1138-1145.
9. Kuo SH. Ataxia. Continuum (Minneap Minn). 2019;25(4):1036-1054.
10. Moscovich M, Okun MS, Favilla C, et al. Clinical evaluation of eye movements in spinocerebellar ataxias: a prospective multicenter study. J Neuroophthalmol. 2015;35(1):16-21.
11. Lin CY, Wang MJ, Tse W, et al. Serum anti-gliadin antibodies in cerebellar ataxias: a systematic review and meta-analysis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2018;89(11):1174-1180.
12. Akbar U, Ashizawa T. Ataxia. Neurol Clin. 2015;33(1):225-248.
13. Vincent M, Hadjikhani N. The cerebellum and migraine. Headache. 2007;47(6):820-833.
14. Pandolfo M. Friedreich ataxia: the clinical picture. J Neurol. 2009 Mar;256 Suppl 1:3-8.
15. Cook A, Giunti P. Friedreich's ataxia: clinical features, pathogenesis and management. Br Med Bull. 2017 Dec 1;124(1):19-30.
16. Fogel BL, Perlman S. Clinical features and molecular genetics of autosomal recessive cerebellar ataxias. Lancet Neurol. 2007 Mar;6(3):245-57.
17. Fogel BL. Autosomal-recessive cerebellar ataxias. Handb Clin Neurol. 2018;147:187-209.
18. Palau F, Espinós C. Autosomal recessive cerebellar ataxias. Orphanet J Rare Dis. 2006 Nov 17;1:47. doi: 10.1186/1750-1172-1-47.
19. Stumpf JD, Saneto RP, Copeland WC. Clinical and molecular features of POLG-related mitochondrial disease. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2013;5(4):a011395.
20. Cabal-Herrera AM, Tassanakijpanich N, Salcedo-Arellano MJ, Hagerman RJ. Fragile X-Associated Tremor/Ataxia Syndrome (FXTAS): Pathophysiology and Clinical Implications. Int J Mol Sci. 2020;21(12):4391.
21. Silver G, Mercimek-Andrews S. Inherited Metabolic Disorders Presenting with Ataxia. Int J Mol Sci. 2020;21(15):5519. Published 2020 Aug 1.
22. Lynch DR, McCormick A, Schadt K, Kichula E. Pediatric Ataxia: Focus on Chronic Disorders. Semin Pediatr Neurol. 2018 Apr;25:54-64.
23. Kim JS, Cho JW. Hereditary Cerebellar Ataxias: A Korean Perspective. J Mov Disord. 2015;8(2):67-75.

# BÖLÜM 103

## HEREDİTER ATAKSİLERE GENETİK YAKLAŞIM

Çiğdem YÜCE KAHRAMAN<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Hereditör ataksiler, serebellum atrofisinin sıklıkla eşlik ettiği, yavaş ilerleyen, yürüme bozukluğu, konuşma, el ve göz hareketlerinde zayıf koordinasyonla giden bir grup genetik bozukluktur.<sup>1</sup> Hereditör ataksilerde, aile hikayesi, fizik muayene, nörogörüntüleme ve moleküler genetik testleri tanı için önemlidir. Klinik bulgular, serebellar sistem, omurilik lezyonları ve periferik duyu kaybı ile ilişkilidir. Hereditör ataksileri, alkolizm, vitamin eksiklikleri, multipl skleroz, primer-metastatik tümör ve paraneoplastik sendrom gibi ataksi oluşturan ve spesifik tedavileri olan diğer kazanılmış durumlardan ayırmak önemlidir.<sup>1,2</sup> Hereditör ataksiler, otozomal dominant(OD), otozomal resesif(OR), X'e bağlı ve mitokondriyal kalıtım yoluyla aktarılabilir ve bu kalıtım şekillerine göre sınıflandırılabilir.

2020 yılında Türkiye'de yapılan, hereditör ataksili 1296 proband ve 324 ailenin verilerinden oluşan çalışmaya göre Friedrich ataksisi (FRDA) %41,9 oranıyla en sık görülen hereditör ataksidir. SCA 1 ve 2 en sık görülen OD ataksiler olarak belirlenmiştir.<sup>3</sup>

### OTOZOMAL DOMİNANT SEREBELLAR ATAKSİLER

Prevalans, ortalama 2.7:100.000 olarak bildirilmektedir.<sup>4</sup> SCA(spinoserebellar ataksi) kavramı OD kalıtlı serebellar ataksiler için kullanılmaktadır. OD serebellar ataksiler ve klinik-genetik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Dünya çapında SCA 3 (Machado-Joseph hastalığı) en sık görülen tiptir, sırasıyla SCA 1, 2, 6, 7 sık görülen tiplerdir.<sup>5</sup> Numaralandırma, hastalıkların tanımlandığı kronolojik sıraya göre yapılmıştır. Epizodik ataksiler, ve atipik serebellar ataksiler (DRLPA;dentatorubral-pallidoluysian atrofi ve GSS; Gerstmann-Straussman-Scheinker hastalığı) de OD kalıtlıdır.<sup>5</sup> OD serebellar ataksilerin moleküler genetik temelinde, trinükleotid tekrar dizileri, nokta mutasyonları, delesyon ve duplikasyonlar bulunmaktadır.<sup>1</sup> SCA'ların çoğunluğunda,(SCA1, SCA2, SCA3, SCA6, SCA7, SCA12, SCA17, ve DRPLA)<sup>1</sup> farklı genlerde trinükleotid tekrarları bulunmaktadır ve bu tekrar dizileri klinik tablonun sorumlusudur. CAG-tekrar dizileri SCA'larının patomekanizmaları poliglutaminidir ve ilişkili tekrarlar nöronlar üzerinde toksik etkiler gösterir veya ilgili proteinlerin normal

<sup>1</sup> Dr. Öğr. Üyesi, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik AD., cigdem.kahraman@atauni.edu.tr

moleküler genetik testleri tanı için önemlidir. Ayırıcı tanı da yapılmış olmalıdır. Herediter ataksilerin en sık görülen formu FRDA, en sık görülen OD ataksiler (SCA 1,2,3,6,7) ve X'e bağlı ataksilerin en sık formu FXTAS tekrar dizisi ekspansiyonlarından kaynaklanmaktadır.<sup>26</sup> Dolayısıyla, herediter ataksilerde, öncelikle tekrar dizisi ekspansiyonları analiz edilmelidir. Bu adımdan sonra ancak multigenik paneller ve WES analizi düşünülmelidir.<sup>26</sup> Tek bir gen üzerinde yoğunlaşmışsa öncelikle o gen tekrar dizisi veya dizi analizi açısından taranmalıdır. Böyle bir hedef bulunamadıysa kalıtım kalıbı ve sıklık sırası gözetilerek ve tekrar dizilerini saptayabilecek şekilde zenginleştirilmiş multigenik NGS panelleri hem maliyet hem zaman açısından avantajlı olacaktır. Herhangi bir sonuca ulaşamadıysa bu durumda tüm ekzom dizilimi (WES) önerilmektedir. Elde edilen sonuçlar mutlaka genetik danışmanlık eşliğinde hastaya anlatılmalı, risk altındaki aile bireyleri ve sonraki jenerasyonlar için, belirlenmiş mutasyona yönelik genetik testler planlanmalıdır.

## KAYNAKLAR

- Jayadev, S., and Bird, T.D. (2013). Hereditary ataxias: overview. *Genet Med* 15, 673-683.
- Shakkottai, V.G., and Fogel, B.L. (2013). Clinical neurogenetics: autosomal dominant spinocerebellar ataxia. *Neurol Clin* 31, 987-1007.
- Vural, A., Simsir, G., Tekgul, S., Kocoglu, C., Akcimen, F., Kartal, E., Sen, N.E., Lahut, S., Omur, O., Saner, N., et al. (2021). The Complex Genetic Landscape of Hereditary Ataxias in Turkey and Implications in Clinical Practice. *Mov Disord* 36, 1676-1688.
- Ruano, L., Melo, C., Silva, M.C., and Coutinho, P. (2014). The global epidemiology of hereditary ataxia and spastic paraplegia: a systematic review of prevalence studies. *Neuroepidemiology* 42, 174-183.
- Bird, T.D. (revised in 2019). Hereditary Ataxia Overview. In *GeneReviews*® [Internet], M.P. Adam, Ardinger, H.H., Pagon, R.A., et al., ed. (University of Washington, Seattle).
- Kuo, S.H. (2019). Ataxia. *Continuum (Minneapolis)* 25, 1036-1054.
- Coarelli, G., Brice, A., and Durr, A. (2018). Recent advances in understanding dominant spinocerebellar ataxias from clinical and genetic points of view. *1000Res* 7.
- Sullivan, R., Yau, W.Y., O'Connor, E., and Houlden, H. (2019). Spinocerebellar ataxia: an update. *J Neurol* 266, 533-544.
- Jen, J.C., Graves, T.D., Hess, E.J., Hanna, M.G., Griggs, R.C., Baloh, R.W., and investigators, C. (2007). Primary episodic ataxias: diagnosis, pathogenesis and treatment. *Brain* 130, 2484-2493.
- Jen, J.C., and Wan, J. (2018). Episodic ataxias. *Handb Clin Neurol* 155, 205-215.
- Fogel, B.L. (2018). Autosomal-recessive cerebellar ataxias. *Handb Clin Neurol* 147, 187-209.
- Parkinson, M.H., Boesch, S., Nachbauer, W., Mariotti, C., and Giunti, P. (2013). Clinical features of Friedreich's ataxia: classical and atypical phenotypes. *J Neurochem* 126 Suppl 1, 103-117.
- Collins, A. (2013). Clinical neurogenetics: friedreich ataxia. *Neurol Clin* 31, 1095-1120.
- Marmolino, D. (2011). Friedreich's ataxia: past, present and future. *Brain Res Rev* 67, 311-330.
- Fogel, B.L., Satya-Murti, S., and Cohen, B.H. (2016). Clinical exome sequencing in neurologic disease. *Neurol Clin Pract* 6, 164-176.
- Zanni, G., and Bertini, E. (2018). X-linked ataxias. *Handb Clin Neurol* 155, 175-189.
- Sanlaville, D., Schluth-Bolard, C., and Turleau, C. (2009). Distal Xq duplication and functional Xq disomy. *Orphanet J Rare Dis* 4, 4.
- Vernon, H.J., and Bindoff, L.A. (2018). Mitochondrial ataxias. *Handb Clin Neurol* 155, 129-141.
- Gorman, G.S., Chinnery, P.F., DiMauro, S., Hirano, M., Koga, Y., McFarland, R., Suomalainen, A., Thorburn, D.R., Zeviani, M., and Turnbull, D.M. (2016). Mitochondrial diseases. *Nat Rev Dis Primers* 2, 16080.
- El-Hattab, A.W., and Scaglia, F. (2013). Mitochondrial DNA depletion syndromes: review and updates of genetic basis, manifestations, and therapeutic options. *Neurotherapeutics* 10, 186-198.
- Witek, N., Hawkins, J., and Hall, D. (2021). Genetic ataxias: update on classification and diagnostic approaches. *Curr Neurol Neurosci Rep* 21, 13.
- Gahl, W.A., Markello, T.C., Toro, C., Fajardo, K.F., Sincan, M., Gill, F., Carlson-Donohoe, H., Gropman, A., Pierson, T.M., Golas, G., et al. (2012). The National Institutes of Health Undiagnosed Diseases Program: insights into rare diseases. *Genet Med* 14, 51-59.
- Lazaridis, K.N., Schahl, K.A., Cousin, M.A., Babovic-Vuksanovic, D., Riegert-Johnson, D.L., Gavrilova, R.H., McAllister, T.M., Lindor, N.M., Abraham, R.S., Ackerman, M.J., et al. (2016). Outcome of Whole Exome Sequencing for Diagnostic Odyssey Cases of an Individualized Medicine Clinic: The Mayo Clinic Experience. *Mayo Clin Proc* 91, 297-307.
- Krygier, M., and Mazurkiewicz-Beldzinska, M. (2021). Milestones in genetics of cerebellar ataxias. *Neurogenetics*.
- Novis, L.E., Spitz, M., Jardim, M., Raskin, S., and Teive, H.A.G. (2020). Evidence and practices of the

use of next generation sequencing in patients with undiagnosed autosomal dominant cerebellar ataxias: a review. *Arq Neuropsiquiatr* 78, 576-585.

26. Wallace, S.E., and Bird, T.D. (2018). Molecular genetic testing for hereditary ataxia: What every neurologist should know. *Neurol Clin Pract* 8, 27-32.
27. Stitzel, N.O., Kiezun, A., and Sunyaev, S. (2011). Computational and statistical approaches to analyzing variants identified by exome sequencing. *Genome Biol* 12, 227.
28. Braga Neto, P., Pedrosa, J.L., Kuo, S.H., Marcondes Junior, C.F., Teive, H.A., and Barsottini, O.G. (2016). Current concepts in the treatment of hereditary ataxias. *Arq Neuropsiquiatr* 74, 244-252.

# BÖLÜM 104

## İMMÜN-ARACILI SEREBELLAR ATAKSİ

Murat CANSEVER<sup>1</sup>  
Türkan PATIROĞLU<sup>2</sup>

### GİRİŞ

Serebellar ataksi (CA) gelişiminden sorumlu patogenetik etki hücre ölümüne yol açan immün aracılı disfonksiyon mekanizmasıdır.<sup>1</sup> İmmün mekanizmaya bağlı gelişen serebellar ataksiler (ICMA) karakteristik olarak; gluten ataksi (GA), paraneoplastik serebellar dejenerasyon (PCD), anti-glutamat dekarboksilaz 65 antikör-ilişkili serebellar ataksi (anti-GAD65-ilişkili CA), post-infeksiyöz serebellit ve opsoklonus miyoklonus sendromu (OMS) gibi çeşitli oto-immün temelli etiyojileri kapsar. Teröpatik yanıtın IMCA etiyojisine göre değiştiği düşünülmektedir.<sup>1-9</sup> CA yönetiminde farklılaşan etiyojilere, tedavi yöntemlerine ve sağlam doku kapasitesinin korunması olarak tanımlanan serebellar rezervin halen yeterli olduğu zaman aralığında erken immünoterapinin önemini vurgulayan klavuzlar yayınlanmıştır.<sup>10-12</sup> Yakın dönemli çalışmalarda IMCA patogeneziyle ilişkili birçok hücre ve antikör aracılı immün mekanizma ile ilgili yeni bulgular tanımlanmıştır. Bu çalışmalar erken tedavinin önemine ışık tutmakta olup ICMA klinik alt tiplerinin prevalansını ortaya koymaktadır.<sup>13,14</sup> Bununla birlikte ataksilerin

büyük kısmına halen tanı konamamaktadır. Çünkü ICMA'nın progresif formları dejeneratif CA profillerini taklit eder. Klinik girişimlerdeki gecikmeler maalesef tedavi fırsatlarının kaybı ile ilişkilidir.<sup>13,14</sup>

### SINIFLAMA

#### Öykü

İmmün aracılı CA'leri ilk olarak 1868 yılında JM Charcot tanımlamıştır.<sup>1</sup> Bir sonraki tarihi mihenk taşı ise 1919 yılında B. Brouwer tarafından CA'ler ile malignansiler arasındaki ilişkinin tanımlanmasıdır.<sup>15</sup> Son otuz yılda çeşitli malignansi tipleri ile CA arasında ki ilişki araştırılmıştır. Sonuç olarak çeşitli neoplazi kategorilerinde anti-Yo, anti-Hu, anti-Tr, anti-CV2, anti-Ri, anti-Ma2 ve anti-VGCC gibi spesifik oto-antikörler belirlenmiştir.<sup>3-8</sup> Yüzyılın başında GA ve anti-GAD65 antikör ilişkili CA üzerine çeşitli çalışmalar yapılması dönüm noktası oluşturmuştur. Her iki klinik durumda da hafif serebellar atrofi varlığı veya atrofi olmaması ile oto-antikörlerin birlikteliği karakterizedir. MS ve PCD gibi klasik hastalıklar ile birlikte, klinik IMCA kategorileri artık ataksiyoloji olarak yerleşmiştir.<sup>1,10,16</sup>

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Kayseri Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, mcansever66@hotmail.com

<sup>2</sup> Prof. Dr., Ankara Lósante Hastanesi, Doku Tipleme ve Transplantasyon İmmünolojisi ve Çocuk Hematoloji/Onkoloji ve İmmünoloji Kliniği, turkanp@erciyes.edu.tr

## KAYNAKLAR

1. Hadjivassiliou M. Immune-mediated acquired ataxias. *Handb. Clin. Neurol*, 2012;103:189-199.
2. Hadjivassiliou M, Grünewald R.A, Chattopadhyay A.K, Davies-Jones G.A, Gibson A, Jarratt J.A. et al. Clinical, radiological, neurophysiological, and neuropathological characteristics of gluten ataxia. *Lancet*, 1998;352(9140):1582-1585.
3. Graus F, Delattre J.Y, Antoine J.C, Dalmau J, Giometto B, Grisold W, et al. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2004;75(8):1135-1140.
4. Dalmau J, Rosenfeld M.R. Paraneoplastic syndromes of the CNS. *Lancet Neurol*. 2008;7(4): 327-340.
5. Ducray F, Demarquay G, Graus F, Decullier E, Antoine J.C, Giometto, et al. Seronegative paraneoplastic cerebellar degeneration: the PNS Euronetwork experience. *Eur. J. Neurol*. 2014; 21(5):731-735.
6. Jarius S, Wildemann B. 'Medusa-head ataxia': the expanding spectrum of Purkinje cell antibodies in autoimmune cerebellar ataxia. Part 1: Anti-mGluR1, anti-Homer-3, anti-Sj/ITPR1 and anti-CARP VIII. *J Neuroinflammation*. 2015;12:166.
7. Jarius S, Wildemann B. 'Medusa head ataxia': the expanding spectrum of Purkinje cell antibodies in autoimmune cerebellar ataxia. Part 2: Anti-PK-C-gamma, anti-GluR-delta2, anti-Ca/ARHGAP26 and anti-VGCC. *J Neuroinflammation*. 2015;12:167.
8. Jarius S, Wildemann B. 'Medusa head ataxia': the expanding spectrum of Purkinje cell antibodies in autoimmune cerebellar ataxia. Part 3: Anti-Yo/CDR2, anti-Nb/AP3B2, PCA-2, anti-Tr/DNER, other antibodies, diagnostic pitfalls, summary and outlook. *J Neuroinflammation*. 2015;12:168.
9. Honnorat J, Saiz A, Giometto B, Vincent A, Brieva L, de Andres C, et al. Cerebellar ataxia with anti-glutamic acid decarboxylase antibodies: study of 14 patients. *Arch. Neurol.*, 2001, 58(2), 225-230.
10. Mitoma H, Manto M. The physiological basis of therapies for cerebellar ataxias. *Ther. Adv. Neurol. Disorder*. 2016;9(5):396-413.
11. Mitoma H, Manto M, Hampe C.S. Pathogenic Roles of Glutamic Acid Decarboxylase 65 Autoantibodies in Cerebellar Ataxias. *J Immunol Res*. 2017;2017:2913297.
12. Mitoma H, Manto M, Hampe C.S. Immune-mediated cerebellar ataxias: from bench to bedside. *Cerebellum Ataxias*, 2017;4:16.
13. Hadjivassiliou M, Martindale J, Shanmugarajah P, Grünewald R.A, Sarrigiannis P.G, Beauchamp, et al. Causes of progressive cerebellar ataxia: prospective evaluation of 1500 patients. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2017;88(4):301-309.
14. Hadjivassiliou M. Advances in Therapies of Cerebellar Disorders: Immune-mediated Ataxias. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2019;18(6):423-431.
15. Brouwer, B. Beitrag zur Kenntnis der chronischen diffusen Kleinhirnerkrankungen. *Neurol. Zentralbl*. 1919;38:674-682.
16. Hadjivassiliou M. Advances in Therapies of Cerebellar Disorders: Immune-mediated Ataxias. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2019;18(6):423-431.
17. Mitoma H, Hadjivassiliou M, Honnorat J. Guidelines for treatment of immune-mediated cerebellar ataxias. *Cerebellum Ataxias*. 2015;2:14.
18. Hilberath JM, Schmidt H, Wolf GK. Steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis (SREAT): case report of reversible coma and status epilepticus in an adolescent patient and review of the literature. *Eur J Pediatr*. 2014;173(10):1263-73.
19. Melzer N, Golombeck KS, Gross CC, Meuth SG, Wiendl H. Cytotoxic CD8+ T cells and CD138+ plasma cells prevail in cerebrospinal fluid in non-paraneoplastic cerebellar ataxia with contactin-associated protein-2 antibodies. *J Neuroinflammation*. 2012;9:160.
20. Miske R, Gross CC, Scharf M, Golombeck KS, Hartwig M, Bhatia U, et al. Neurochondrin is a neuronal target antigen in autoimmune cerebellar degeneration. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2016;4(1):e307.
21. Rostami A, Ciric B. Role of Th17 cells in the pathogenesis of CNS inflammatory demyelination. *J Neurol Sci*. 2013;333(1-2):76-87.
22. Danikowski KM, Jayaraman S, Prabhakar BS. Regulatory T cells in multiple sclerosis and myasthenia gravis. *J Neuroinflammation*. 2017;14(1):117.
23. Friesse MA, Fugger L. Pathogenic CD8(+) T cells in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2009;66(2):132-41.
24. Melzer N, Golombeck KS, Gross CC, Meuth SG, Wiendl H. Cytotoxic CD8+ T cells and CD138+ plasma cells prevail in cerebrospinal fluid in non-paraneoplastic cerebellar ataxia with contactin-associated protein-2 antibodies. *J Neuroinflammation*. 2012;9:160.
25. Iorio R, Damato V, Evoli A, Gessi M, Gaudino S, Di Lazzaro V, et al. Clinical and immunological characteristics of the spectrum of GFAP autoimmunity: a case series of 22 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018;89(2):138-146.
26. Vojdani A. A Potential Link between Environmental Triggers and Autoimmunity. *Autoimmune Dis*. 2014;2014:437231.
27. Zaenker P, Gray ES, Ziman MR. Autoantibody Production in Cancer--The Humoral Immune Response toward Autologous Antigens in Cancer Patients. *Autoimmun Rev*. 2016;15(5):477-83.
28. Bei R, Masuelli L, Palumbo C, Modesti M, Modesti A. A common repertoire of autoantibodies is shared by cancer and autoimmune disease patients: Inflammation in their induction and impact on tumor growth. *Cancer Lett*. 2009;281(1):8-23.
29. Satoh M, Chan EK, Ho LA, Rose KM, Parks CG, Cohn RD, et al. Prevalence and sociodemographic correlates of antinuclear antibodies in the United States. *Arthritis Rheum*. 2012;64(7):2319-27.

30. Sørgjerd EP, Thorsby PM, Torjesen PA, Skorpen E, Kvaløy K, Grill V. Presence of anti-GAD in a non-diabetic population of adults; time dynamics and clinical influence: results from the HUNT study. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2015;3(1):e000076.
31. Hampe CS, Maitland ME, Gilliam LK, Phan TH, Sweet IR, Radtke JR, et al. High titers of autoantibodies to glutamate decarboxylase in type 1 diabetes patients: epitope analysis and inhibition of enzyme activity. *Endocr Pract*. 2013;19(4):663-8.
32. Chéramy M, Hampe CS, Ludvigsson J, Casas R. Characteristics of in-vitro phenotypes of glutamic acid decarboxylase 65 autoantibodies in high-titre individuals. *Clin Exp Immunol*. 2013;171(3):247-54.
33. Nakamura Y, Nakajima H, Hosokawa T, Yamane K, Ishida S, Kimura F. Acute Cerebellar Ataxia Associated with Anti-glutamic Acid Decarboxylase Antibodies Mimicking Miller Fisher Syndrome. *Intern Med*. 2018;57(2):269-271.
34. Saiz A, Blanco Y, Sabater L, González F, Bataller L, Casamitjana R, Ramió-Torrentà L, Graus F. Spectrum of neurological syndromes associated with glutamic acid decarboxylase antibodies: diagnostic clues for this association. *Brain*. 2008;131(Pt 10):2553-63.
35. Takenoshita H, Shizuka-Ikeda M, Mitoma H, Song S, Harigaya Y, Igeta Y, et al. Presynaptic inhibition of cerebellar GABAergic transmission by glutamate decarboxylase autoantibodies in progressive cerebellar ataxia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001;70(3):386-9.
36. Hadjivassiliou M, Davies-Jones GA, Sanders DS, Grünewald RA. Dietary treatment of gluten ataxia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74(9):1221-4.
37. Souayah N, Chin RL, Brannagan TH, Latov N, Green PH, Kokoszka A, Sander HW. Effect of intravenous immunoglobulin on cerebellar ataxia and neuropathic pain associated with celiac disease. *Eur J Neurol*. 2008;15(12):1300-3.
38. Hadjivassiliou M, Grünewald RA, Davies-Jones GA. Gluten sensitivity as a neurological illness. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;72(5):560-3.
39. Hadjivassiliou M, Sanders DS, Woodrooffe N, Williamson C, Grünewald RA. Gluten ataxia. *Cerebellum*. 2008;7(3):494-8.
40. Hadjivassiliou M, Grünewald RA, Sanders DS, Shanmugarajah P, Hoggard N. Effect of gluten-free diet on cerebellar MR spectroscopy in gluten ataxia. *Neurology*. 2017;89(7):705-709.
41. Sarrigiannis PG, Hoggard N, Aeschlimann D, Sanders DS, Grünewald RA, Unwin ZC, Hadjivassiliou M. Myoclonus ataxia and refractory coeliac disease. *Cerebellum Ataxias*. 2014;1:11.
42. Schuppan D, Junker Y, Barisani D. Celiac disease: from pathogenesis to novel therapies. *Gastroenterology*. 2009;137(6):1912-33.
43. Thomas H, Beck K, Adamczyk M, Aeschlimann P, Langley M, Oita RC, et al. Transglutaminase 6: a protein associated with central nervous system development and motor function. *Amino Acids*. 2013;44(1):161-77.
44. Höftberger R, Rosenfeld MR, Dalmau J. Update on neurological paraneoplastic syndromes. *Curr Opin Oncol*. 2015;27(6):489-95.
45. Demarquay G, Honnorat J. Clinical presentation of immune-mediated cerebellar ataxia. *Rev Neurol (Paris)*. 2011;167(5):408-17.
46. Voltz R. Paraneoplastic neurological syndromes: an update on diagnosis, pathogenesis, and therapy. *Lancet Neurol*. 2002;1(5):294-305.
47. Shams'ili S, Grefkens J, de Leeuw B, van den Bent M, Hooijkaas H, van der Holt B, et al. Paraneoplastic cerebellar degeneration associated with anti-neuronal antibodies: analysis of 50 patients. *Brain*. 2003;126(Pt 6):1409-18.
48. Lancaster E, Dalmau J. Neuronal autoantigens--pathogenesis, associated disorders and antibody testing. *Nat Rev Neurol*. 2012;8(7):380-90.
49. Sillevs Smitt PA, Manley GT, Posner JB. Immunization with the paraneoplastic encephalomyelitis antigen HuD does not cause neurologic disease in mice. *Neurology*. 1995;45(10):1873-8.
50. Carpentier AF, Rosenfeld MR, Delattre JY, Whalen RG, Posner JB, Dalmau J. DNA vaccination with HuD inhibits growth of a neuroblastoma in mice. *Clin Cancer Res*. 1998;4(11):2819-24.
51. Albert ML, Austin LM, Darnell RB. Detection and treatment of activated T cells in the cerebrospinal fluid of patients with paraneoplastic cerebellar degeneration. *Ann Neurol*. 2000;47(1):9-17.
52. Benyahia B, Liblau R, Merle-Béral H, Tourani JM, Dalmau J, Delattre JY. Cell-mediated autoimmunity in paraneoplastic neurological syndromes with anti-Hu antibodies. *Ann Neurol*. 1999;45(2):162-7.
53. Venkatraman A, Opal P. Paraneoplastic cerebellar degeneration with anti-Yo antibodies - a review. *Ann Clin Transl Neurol*. 2016;3(8):655-63.
54. Gebauer C, Pignolet B, Yshii L, Mauré E, Bauer J, Liblau R. CD4+ and CD8+ T cells are both needed to induce paraneoplastic neurological disease in a mouse model. *Oncoimmunology*. 2016;6(2):e1260212.
55. Okano HJ, Park WY, Corradi JP, Darnell RB. The cytoplasmic Purkinje onconeural antigen cdr2 down-regulates c-Myc function: implications for neuronal and tumor cell survival. *Genes Dev*. 1999;13(16):2087-97.
56. Sakai K, Kitagawa Y, Saiki S, Saiki M, Hirose G. Effect of a paraneoplastic cerebellar degeneration-associated neural protein on B-myb promoter activity. *Neurobiol Dis*. 2004;15(3):529-33.
57. Fukuda T, Motomura M, Nakao Y, Shiraiishi H, Yoshimura T, Iwanaga K, et al. Reduction of P/Q-type calcium channels in the postmortem cerebellum of paraneoplastic cerebellar degeneration with Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Ann Neurol*. 2003;53(1):21-8.
58. Ariño H, Gresa-Arribas N, Blanco Y, Martínez-Hernández E, Sabater L, Petit-Pedrol M, et al. Cerebellar

- ataxia and glutamic acid decarboxylase antibodies: immunologic profile and long-term effect of immunotherapy. *JAMA Neurol.* 2014;71(8):1009-16.
59. Fouka P, Alexopoulos H, Akrivou S, Trohatou O, Politis PK, Dalakas MC. GAD65 epitope mapping and search for novel autoantibodies in GAD-associated neurological disorders. *J Neuroimmunol.* 2015;281:73-7.
  60. Manto M, Honnorat J, Hampe CS, Guerra-Narbona R, López-Ramos JC, Delgado-García JM, et al. Disease-specific monoclonal antibodies targeting glutamate decarboxylase impair GABAergic neurotransmission and affect motor learning and behavioral functions. *Front Behav Neurosci.* 2015;9:78.
  61. Ishida K, Mitoma H, Wada Y, Oka T, Shibahara J, Saito Y, et al. Selective loss of Purkinje cells in a patient with anti-glutamic acid decarboxylase antibody-associated cerebellar ataxia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007;78(2):190-2.
  62. Ishida K, Mitoma H, Mizusawa H. Reversibility of cerebellar GABAergic synapse impairment induced by anti-glutamic acid decarboxylase autoantibodies. *J Neurol Sci.* 2008;271(1-2):186-90.
  63. Manto MU, Laute MA, Aguera M, Rogemond V, Pandolfo M, Honnorat J. Effects of anti-glutamic acid decarboxylase antibodies associated with neurological diseases. *Ann Neurol.* 2007;61(6):544-51.
  64. Blumkin L, Pranzatelli MR. Acquired ataxias, infectious and para-infectious. *Handb Clin Neurol.* 2012;103:137-46.
  65. Sivaswamy L. Approach to acute ataxia in childhood: diagnosis and evaluation. *Pediatr Ann.* 2014;43(4):153-9.
  66. Sawaishi Y, Takada G. Acute cerebellitis. *Cerebellum.* 2002;1(3):223-8.
  67. Connolly AM, Dodson WE, Prenskey AL, Rust RS. Course and outcome of acute cerebellar ataxia. *Ann Neurol.* 1994;35(6):673-9.
  68. Hayashi T, Ichiyama T, Kobayashi K. A case of acute cerebellar ataxia with an MRI abnormality. *Brain Dev.* 1989;11(6):435-6.
  69. Ito H, Sayama S, Irie S, Kanazawa N, Saito T, Kowa H, et al. Antineuronal antibodies in acute cerebellar ataxia following Epstein-Barr virus infection. *Neurology.* 1994;44(8):1506-7.
  70. Armangué T, Sabater L, Torres-Vega E, Martínez-Hernández E, Ariño H, Petit-Pedrol M, et al. Clinical and Immunological Features of Opsoclonus-Myoclonus Syndrome in the Era of Neuronal Cell Surface Antibodies. *JAMA Neurol.* 2016;73(4):417-24.
  71. Klaas JP, Ahlskog JE, Pittock SJ, Matsumoto JY, Aksamit AJ, Bartleson JD, et al. Adult-onset opsoclonus-myoclonus syndrome. *Arch Neurol.* 2012;69(12):1598-607.
  72. Bataller L, Graus F, Saiz A, Vilchez JJ; Spanish Opsoclonus-Myoclonus Study Group. Clinical outcome in adult onset idiopathic or paraneoplastic opsoclonus-myoclonus. *Brain.* 2001;124(Pt 2):437-43.
  73. Pranzatelli MR, Travelstead AL, Tate ED, Allison TJ, Moticka EJ, Franz DN, et al. B- and T-cell markers in opsoclonus-myoclonus syndrome: immunophenotyping of CSF lymphocytes. *Neurology.* 2004;62(9):1526-32.
  74. Pranzatelli MR, Tate ED, Swan JA, Travelstead AL, Colliver JA, Verhulst SJ, et al B cell depletion therapy for new-onset opsoclonus-myoclonus. *Mov Disord.* 2010;25(2):238-42.
  75. Mitoma H, Orimo S, Sodeyama N, Tamaki M. Paraneoplastic opsoclonus-myoclonus syndrome and neurofibrosarcoma. *Eur Neurol.* 1996;36(5):322.
  76. Wong AM, Musallam S, Tomlinson RD, Shannon P, Sharpe JA. Opsoclonus in three dimensions: ophthalmic, neuropathologic and modelling correlates. *J Neurol Sci.* 2001;189(1-2):71-81.
  77. Chekroud AM, Anand G, Yong J, Pike M, Bridge H. Altered functional brain connectivity in children and young people with opsoclonus-myoclonus syndrome. *Dev Med Child Neurol.* 2017;59(1):98-104.
  78. Mitoma H, Manto M, Hampe CS. Time Is Cerebellum. *Cerebellum.* 2018;17(4):387-391.

# BÖLÜM 105

## ERGENLİKTEN ERİŞKİNLİĞE GEÇİŞ DÖNEMİNDE HAREKET BOZUKLUKLARI VE YÖNETİMİ

Murat GÜLTEKİN<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Bu bölüm; pediatrik yaş grubunda, özellikle ergenlikten erişkinliğe geçiş döneminde sık görülen hareket bozukluklarının klinik özellikleri, tanı yöntemleri ve tedavi-yönetimini kapsamaktadır. Bu yaş grubunda hareket bozuklukları yaygın görülür ancak etyolojileri ve fenomenolojileri yetişkinlerden farklıdır.<sup>1</sup>

Çocuklarda hareket bozuklukları genellikle hiperkinetik/diskinetik hareket bozuklukları (stereotipler, tikler, tremor, distoni ve kore) ve parkinson fenotiplerini kapsayan hipokinetik hareket bozuklukları olmak üzere iki ana kategoride sınıflandırılır.<sup>2</sup>

Hareket bozuklukları tanım olarak, temel olarak kuvvet kaybı veya spastisite olmaksızın istemli ve otomatik hareketlerde ortaya çıkan hareketin azlığı veya fazlalığı ile giden nörolojik tablolardır. Hareket azlığı, hipokinezi (hareket amplitüdünde azalma), bradikinezi (hareketin yavaşlaması) ve akinezi (hareketin kaybı); hareket fazlalığı ise, hiperkinezi (artmış hareketler) ve dizkinezi (anormal nitelikteki hareketler), veya “anormal istemsiz hareketler” şeklinde ifade edilir. Doğru fenomenolojik yaklaşım için ayrıntılı anamnez, semptom

zaman çizelgesi ve ayrıntılı muayene özellikleriyle tüm klinik tablo dikkatle değerlendirilip mevcut olan normal ve anormal hareketlerin karakteristik özelliklerinin saptanarak en uygun tanımlamanın yapılması gerekir (Tablo 1). Bu aşamadan sonra, uygun ayırıcı tanı listesi oluşturulup ilgili tetkikler yapılmalıdır.

Tikler, çoğu durumda hafif olmalarına ve uzun vadeli olumlu bir prognoza sahip olmalarına rağmen en yaygın görülen hareket bozukluğudur. Distoni ikinci en yaygın fenomendir, ancak mevcut olduğunda genellikle genetik veya idiyopatiktir ve önemli derecede dizabiliteye neden olur. Sydenham köresi (SK), dünya çapında çocuklarda en sık görülen kore nedenidir. Sistemik lupus eritematozus (SLE), korenin çok daha nadir bir nedenidir, ancak Sydenham köresi için spesifik bir tanı belirteci olmadığı için her zaman göz önünde bulundurulmalıdır. Genellikle ilaçlar veya esansiyel tremorun neden olduğu tremor, çocuklarda nadir görülür. Stereotipler nispeten nadirdir, ancak genellikle otizm ve Rett sendromu gibi ciddi durumlarla ilişkili olduklarından tanınmaları klinik olarak önemlidir. Parkinsonizm çocuklarda oldukça nadirdir ve ya ensefalitten kaynaklanır ya da kullanılan ilaçların bir yan

<sup>1</sup> Doç. Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD., gultekin@erciyes.edu.tr

yöntemlerinde bile teşhisin ortaya konmaya-bileceği bilinmelidir. Genetik incelemenin bir süreç olduğu ve bazen uzun zaman alabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Bundan dolayı hastanın tıbbi kayıt bilgileri (aile ağacı, klinik muayene notları, laboratuvar bulguları ve iletişim bilgileri) her zaman ulaşılabilir olmalıdır. Genetik raporların hastanın klinik özellikleri ile uyumlu olup olmadığı, fenotip-genotip ilişkisi ve diğer laboratuvar özellikleri genetik uzmanı ile yeri geldiğinde tartışılabilir, karşılıklı süregelen bilgi akışı devam edecek şekilde çok iyi bir iletişim kurulmalıdır.

## SONUÇ

1. Klinisyen öncelikle hareket bozukluğu olan her hastada **doğru fenomenolojik yaklaşım** yapmak durumundadır. Örneğin miyoklonusu olan bir hastayı fenomenolojik olarak tremor olarak kabul etmek, klinisyeni daha ayırıcı tanıya giderken yanlış yönlendirir ve hasta için gereksiz tetkikler yapılmasına neden olur<sup>12</sup>.
2. Tedavi edilebilir hareket bozukluklarının (serebrotendinöz ksantomatozis, vitamin E eksikliğine bağlı ataksi vs.) ayırıcı tanısında daha dikkatli ve hızlı olunmalıdır. Erken tanı ve tedavi ile bu hastalıklarda klinik tablo düzelebilir ve nörodejenerasyon gerileyebilir<sup>13</sup>.
3. Hareket bozukluklarında ayırıcı tanı için çoğu zaman genetik inceleme gerekebilir. Bundan dolayı bu alanda tecrübeli bir genetik merkezler ile iyi bir kollabrasyon her zaman iyi sonuçlar verecektir.
4. Klinisyen olarak; yeri geldiğinde, hastaları daha tecrübeli hareket bozuklukları merkezlerine refere etmekten veya uzman görüşü talep etmekten imtina edilmemelidir.
5. Wilson hastalığı nadir görülen bir durum olmasına rağmen, etkili tedavisinin mümkün olması ve tedavi edilmezse çok kötü prognozun varlığı nedeniyle hareket bozukluğu olan her pediatrik hastada klinisyen tarafından ekarte edilmesi zorunlu görülmelidir.

## KAYNAKLAR

1. Cardoso F. Movement disorders in childhood. *Parkinsonism Relat Disord.* 2014 Jan;20 Suppl 1:S13-6.
2. Çakmur R. Editör, Hareket Bozuklukları tanı ve tedavi Rehberi. 1. Baskı. İstanbul. 2018. p.6-34.
3. Cubo E, Gabriel y Gala 'n JM, Villaverde VA, Velasco SS, Benito VD, Macarro 'n JV,et al. Prevalence of tics in schoolchildren in central Spain: a population-based study. *Pediatr Neurol* 2011;45:100–8.
4. Meijer IA, Pearson TS. The Twists of Pediatric Dystonia: Phenomenology, Classification, and Genetics. *Semin Pediatr Neurol.* 2018;25:65-74.
5. Yilmaz S, Mink JW. Treatment of Chorea in Childhood. *Pediatr Neurol.* 2020 Jan;102:10-19.
6. Torres-Russotto D. Clinical approach to tremor in children. *Parkinsonism Relat Disord.* 2019;59:111-116.
7. Akturk H, Sutcu M, Somer A, Piskin S, Acar M, Ozmen M, Altinoglu U, Tatli B, Salman N. Ataxia telangiectasia in Turkey: multisystem involvement of 91 patients. *World J Pediatr.* 2017;13(5):465-471.
8. 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):1676-1688.
9. Kurian MA, Dale RC. Movement Disorders Presenting in Childhood. *Continuum (Minneap Minn).* 2016 Aug;22(4 Movement Disorders):1159-85.
10. Hanağası F, Hanağası H. Wilson hastalığı. *Türk Nöroloji Dergisi.* y 2013; 19:122-127.
11. Cordeiro D, Bullivant G, Siriwardena K, Evans A, Kobayashi J, Cohn RD, Mercimek-Andrews S. Genetic landscape of pediatric movement disorders and management implications. *Neurol Genet.* 2018 Sep 26;4(5):e265.
12. Brandsma R, van Egmond ME, Tijssen MAJ; Groningen Movement Disorder Expertise Centre. Diagnostic approach to paediatric movement disorders: a clinical practice guide. *Dev Med Child Neurol.* 2021 Mar;63(3):252-258.
13. Pearson TS, Pons R. Movement Disorders in Children. *Continuum (Minneap Minn).* 2019 Aug;25(4):1099-1120.

# BÖLÜM 106

## SEREBRAL PALSİ'DE TANI VE TEDAVİ

Coşkun YARAR<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Serebral palsi (SP) çocukluk çağında motor yetersizliğin en sık nedeni olan kronik nörogeşimsel bir bozukluktur. SP, etiyoloji, klinik özellikler, işlevsel seviye, eşlik eden durumlar, tedavi seçenekleri, bireysel özellikler ve sonuçları bakımından heterojen bir özellik göstermektedir. İlk kez 1861 yılında Little tarafından tanımlanmıştır, aradan geçen 160 yıllık süreçte SP ile ilgili bilgilerde gelişmeler olmuş, tanım ve sınıflandırmalar ile ilgili yeni güncellemeler yapılmıştır. Günlük hekimlik pratiğinde motor veya gelişimsel engelliliği olan her çocuğun SP olarak tanımlanma eğilimi olduğu gözlenmektedir. SP'nin erken tanısı, tedavi edilebilir metabolik bozukluklarda olduğu gibi ayırıcı tanısının doğru yapılması, tedavi ve müdahalelerin başarısını etkilemektedir. Bu bölümde SP ile ilgili güncel bilgilerin klinikte karşılaştığımız sorulara yanıt verecek şekilde derlenmesi amaçlanmıştır. Her alanda olduğu gibi, SP'de de bilgiler sürekli yenilenerek arttığından zaman içerisinde yeni güncellemelere ihtiyaç duyulacağı öngörülebilir.<sup>1-6</sup>

### TANIM

Serebral palsi, gelişmekte olan fetüs veya bebek beyinde meydana gelen ilerleyici olmayan hasara bağlı, aktivite sınırlamasına neden olan, hareket ve duruş gelişimindeki bir grup kalıcı bozukluğu tanımlar. SP'nin motor bozukluklarına sıklıkla duyu, algı, bilişsel, iletişim ve davranış bozuklukları, epilepsi ve ikincil kas-iskelet sistemi sorunları eşlik eder.<sup>1</sup> Kaç yaşına kadar olan beyin hasarının SP olarak kabul edileceği konusunda tam bir fikir birliği yoktur, üst yaş sınırı 2-5 yıl arasında değişmektedir.<sup>2,3</sup>

### EPİDEMİYOLOJİ

Son yıllarda gebelik ve yenidoğan bakımı ile ilgili gelişmeler yenidoğan mortalitesinde azalmaya neden olmuştur. SP prevalansında belirgin bir değişiklik olmamakla birlikte, risk popülasyonunun ve alt tiplerinin değiştiği görülmüştür. SP prevalansı dünya da 1000 canlı doğumda 1.3-3, ülkemizde 2-16 yaş arasındaki çocuklarda ise binde 4.4 olarak bildirilmiştir.<sup>2,4,7,8</sup>

Prematürite SP için en önemli risk faktörlerinden biridir, SP prevalansı ile gestasyonel yaş

<sup>1</sup> Prof. Dr., Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Çocuk Nörolojisi BD., cyarar@ogu.edu.tr, coskunyarar26@yahoo.com

larda daha çok kullanılması beklenmektedir.<sup>11</sup> Farklı teknolojilerin bir araya getirilerek moleküller arasındaki ilişkileri, moleküllerin rolleri ve bir organizmayı oluşturan tüm hücrelerin etkilerini araştırma anlamına gelen “omik” teknolojileri birçok alanda olduğu gibi SP araştırmalarında da kullanılabilir. Genomik, proteomik, transkriptomik, metabolomik, epigenomik, mikrobiyom gibi multi-omik alanlarının araştırılması, bunlara nörogörüntüleme ve patolojik incelemelerin eklenmesi SP patofizyolojisinin anlaşılmasında ve klinik yaklaşımların geliştirilmesinde yararlı olabilir.<sup>52</sup> Ülkemizde ulusal SP kayıt sisteminin oluşturulması, hem bilimsel açıdan hem de sağlık planlamaları açısından yararlı olabilir.

## KAYNAKLAR

- Rosenbaum B, Paneth N, Allen L, Goldstein M, Bax M. A report: The definition and classification of cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2007;(Suppl No 109)49:8-14.
- Michael-Asalu A, Taylor G, Campbell H, Lelea LL, Kirby RS. Cerebral palsy: diagnosis, epidemiology, genetics, and clinical update. *Adv Pediatr*. 2019;66:189-208.
- Novak I, Morgan C, Adde L, et al. Early, accurate diagnosis and early intervention in cerebral palsy: advances in diagnosis and treatment. *JAMA Pediatr*. 2017;171(9):897-907.
- Oskoui M, Shevell MI, Swaiman KF. Cerebral palsy. In: Swaiman KF, Finkel RS, Ashwal S, Gropman AL, Ferriero DM, Pearl PL, Schor NF, Shevell MI, eds. *Swaiman's Pediatric Neurology Principles and Practice*. 6<sup>th</sup> Ed. China: Elsevier; 2018. p.734-40.
- Novak I. Evidence-based diagnosis, health care, and rehabilitation for children with cerebral palsy. *J Child Neurol*. 2014;29(8):1141-56.
- Shaunak M, Kelly VB. Cerebral palsy in under 25 s: assessment and management (NICE Guideline NG62). *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2018;103(4):189-93.
- Yakut A. Serebral palsi etiyolojisi ve risk faktörleri. İçağasıoğlu DF, Sönmez FM, editörler. *Serebral Palsi*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. p.1-3.
- Serdaroğlu A, Cansu A, Ozkan S, Tezcan S. Prevalence of cerebral palsy in Turkish children between the ages of 2 and 16 years. *Dev Med Child Neurol*. 2006;48(6):413-6.
- Graham D, Paget SP, Wimalasundera N. Current thinking in the health care management of children with cerebral palsy. *Med J Aust*. 2019;210(3):129-35.
- Romeo DM, Sini F, Brogna C, Albamonte E, Ricci D, Mercuri E. Sex differences in cerebral palsy on neuromotor outcome: a critical review. *Dev Med Child Neurol*. 2016 Aug;58(8):809-13.
- Gulati S, Sondhi V. Cerebral palsy: an overview. *Indian J Pediatr*. 2018;85(11):1006-16.
- Pearson TS, Pons R, Ghaoui R, Sue CM. Genetic mimics of cerebral palsy. *Mov Disord*. 2019;34(5):625-36.
- <https://www.cdc.gov/ncbddd/cp/causes.html> (Ulaşma tarihi 18.10.2021).
- Marret S, Vanhulle C, Laquerriere A. Pathophysiology of cerebral palsy. *Handb Clin Neurol*. 2013;111:169-76.
- Çobanoğulları Direk M, Okuyaz Ç. Serebral palsi ve plastisite. İçağasıoğlu DF, Sönmez FM, editörler. *Serebral Palsi*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. p.19-23.
- Wang R, Gaverth J, Herman PA. Changes in the neural and non-neural related properties of the spastic wrist flexors after treatment with botulinum toxin a in post-stroke subjects: an optimization study. *Front Bioeng Biotechnol*. 2018;6:73.
- Ashwal S, Russman BS, Blasco PA, et al.; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology; Practice Committee of the Child Neurology Society. Practice parameter: diagnostic assessment of the child with cerebral palsy: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology*. 2004;62(6):851-63.
- Yarar C. Serebral palsinin erken tanısında ilkel refleksler ve postural reaksiyonlar. *Osmangazi Tıp Dergisi*, 2016;38 (Özel Sayı 1): p.71-6.
- Ölçülü CB, Gökben S. Serebral palside erken tanı ve ayırıcı tanı. İçağasıoğlu DF, Sönmez FM, editörler. *Serebral Palsi*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. p.29-34.
- Surveillance of Cerebral Palsy in Europe. Surveillance of cerebral palsy in Europe: a collaboration of cerebral palsy surveys and registers. Surveillance of Cerebral Palsy in Europe (SCPE). *Dev Med Child Neurol*. 2000;42(12):816-24.
- SCPE CD, English-Turkish edition, 2009; çeviri editörleri Aysun S, Yakut A.
- Cadwgan J, Goodwin J, Fairhurst C. Fifteen-minute consultation: modern-day art and science of managing cerebral palsy. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2019;104(2):66-73.
- Parlak Ş, Çoban Çiftçi G. Serebral palside radyoloji. İçağasıoğlu DF, Sönmez FM, editörler. *Serebral Palsi*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. p.58-66.
- Vancamp P, Demeneix BA, Remaud S. Monocarboxylate transporter 8 deficiency: delayed or permanent hypomyelination? *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:283.

25. Kubaski F, de Oliveira Poswar F, Michelin-Tirelli K, et al. Diagnosis of mucopolysaccharidoses. *Diagnosics (Basel)*. 2020;10(3):172.
26. Byrne R, Noritz G, Maitre NL; NCH Early Developmental Group. Implementation of early diagnosis and intervention guidelines for cerebral palsy in a high-risk infant follow-up clinic. *Pediatr Neurol*. 2017;76:66-71.
27. Yazar C. Serebral palside karşılaşılan diğer sorunlar ve yaklaşım. İağasioğlu DF, Sönmez FM, editörler. *Serebral Palsi*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. p.86-94.
28. Kerem Günel M, Seyhan Bıyık K, Çankaya Ö. Serebral palside (Re)habilitasyon. İağasioğlu DF, Sönmez FM, editörler. *Serebral Palsi*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. p.79-85.
29. Boychuck Z, Andersen J, Bussieres A, et al. Use of consensus methods to determine the early clinical signs of cerebral palsy. *Paediatr Child Health*. 2020;25(5):300-7.
30. Smith M, Kurian MA. The medical management of cerebral palsy. *Paediatr Child Health*. 2012;22(9):372-6.
31. Göktaş MA, Özen H. Serebral palsili çocuklarda beslenme. İağasioğlu DF, Sönmez FM, editörler. *Serebral Palsi*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. p.52-7.
32. Romano C, van Wynckel M, Hulst J, et al. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition guidelines for the evaluation and treatment of gastrointestinal and nutritional complications in children with neurological impairment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;65(2):242-64.
33. Vogt H, Hofmann B, Getz L. The new holism: P4 systems medicine and the medicalization of health and life itself. *Med Health Care Philos*. 2016;19(2):307-23.
34. Çiftci S, Şeneran H. Serebral palsiye ortopedik yaklaşım. İağasioğlu DF, Sönmez FM, editörler. *Serebral Palsi*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. p.67-78.
35. Rice J. Oral medication use in cerebral palsy. In: Panteliadis CP, ed. *Cerebral Palsy. A multidisciplinary Approach*. 3<sup>rd</sup> Ed. Switzerland: Springer; 2018. p.259-67.
36. İşcan A. Serebral palsi: medikal tedavi. İağasioğlu DF, Sönmez FM, editörler. *Serebral Palsi*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. p.35-41.
37. Çobanoğulları Direk M, Okuyaz Ç. Serebral palsi ve hareket bozuklukları. İağasioğlu DF, Sönmez FM, editörler. *Serebral Palsi*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. p.46-51.
38. Rutz E, Thomason P, Willoughby K, Graham HK. Integrated management in cerebral palsy: musculoskeletal surgery and rehabilitation in ambulatory patients. In: Panteliadis CP, ed. *Cerebral Palsy. A multidisciplinary Approach*. 3<sup>rd</sup> Ed. Switzerland: Springer; 2018. p.229-51.
39. Deda G. Serebral palside botulinum toksini ve diğer tedavi yöntemleri. İağasioğlu DF, Sönmez FM, editörler. *Serebral Palsi*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. p.42-5.
40. Karch D, Heinemann K. Physiotherapeutic interventions: Bobath, Vojta, and motor learning approaches. In: Panteliadis CP, ed. *Cerebral Palsy. A multidisciplinary Approach*. 3<sup>rd</sup> Ed. Switzerland: Springer; 2018. p.155-64.
41. Novak I, Walker K, Hunt RW, Wallace EM, Fahey M, Badawi N. Concise Review: Stem Cell Interventions for People With Cerebral Palsy: Systematic Review With Meta-Analysis. *Stem Cells Transl Med*. 2016;5(8):1014-25.
42. Zhang Y, Wu J, Xiao N, Li B. Hyperbaric oxygen therapy is beneficial for the improvement of clinical symptoms of cerebral palsy: a systematic review and meta-analysis. *Complement Med Res*. 2021 Sep 17:1-14.
43. Nasiri J, Safavifar F. Effect of cerebrolysin on gross motor function of children with cerebral palsy: a clinical trial. *Acta Neurol Belg*. 2017;117(2):501-5.
44. Ukhanova TA, Gorbunov FE. [Efficacy of reflexology in the combination with neuroprotective treatment in hemiparetic form of children cerebral palsy]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2012;112(7):28-31.
45. Novak I, McIntyre S, Morgan C, et al. A systematic review of interventions for children with cerebral palsy: state of the evidence. *Dev Med Child Neurol*. 2013;55(10):885-910.
46. Gilson KM, Davis E, Reddihough D, Graham K, Waters E. Quality of life in children with cerebral palsy: implications for practice. *J Child Neurol*. 2014;29(8):1134-40.
47. Graham HK, Rosenbaum P, Paneth N, et al. Cerebral palsy. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:15082.
48. Colver A, Fairhurst C, Pharoah PO. Cerebral palsy. *Lancet*. 2014;383(9924):1240-9.
49. Vitrikas K, Dalton H, Breish D. Cerebral palsy: an overview. *Am Fam Physician*. 2020;101(4):213-20.
50. Taft LT. Cerebral palsy. *Pediatr Rev*. 1995;16:411-8.
51. Dan B. Animal models of cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 2020;62(1):4.
52. Pan Y, Lei X, Zhang Y. Association predictions of genomics, proteomics, transcriptomics, microbiome, metabolomics, pathomics, radiomics, drug, symptoms, environment factor, and disease networks: A comprehensive approach. *Med Res Rev*. 2021 Aug 4. doi: 10.1002/med.21847. Epub ahead of print. PMID: 34346083.

# BÖLÜM 107

## SEREBRAL PALSİ OLGULARINDA ORTOPEDİK YAKLAŞIM; KİME VE NE ZAMAN CERRAHİ

Cemil YILDIRIM TÜRK<sup>1</sup>  
Ramazan İler ÖZTÜRK<sup>2</sup>

### GİRİŞ

İlerleyici olmayan beyin lezyonu sonucu gelişen Serebral Palsi (SP) motor bozuklukla sonuçlanır.<sup>1</sup> SP kliniği tutulan beyin bölümüne göre normal zekada parmak ucunda yürüyen çocuktan epilepsi nöbetleri geçiren yürüyemeyen çocuğa kadar değişkenlik gösterir.<sup>1</sup>

SP'li çocuklarda genel olarak cerrahi tedavi 4-6 yaşlarda uygulanmakla birlikte kalça çıkığı gibi durumlarda daha erken yaşlarda da cerrahi yapılabilmektedir. Kas ve tendonlara yönelik yapılacak olan uzatma cerrahilerinin çok erken yaşlarda yapılmasının nükslere yol açabileceği bilinmektedir.<sup>1,2</sup> Osteotomi girişimlerinin ise 7 yaştan sonrasına ertelenmesi başarı oranını arttırmaktadır.<sup>3</sup> Kontraktürlerin cerrahi tedavisi tek seferde ekstremitayı etkileyen tüm kontraktürlere yönelik olarak gerçekleştirilebildiği gibi, ardışık cerrahi işlemlerle de gevşetme yapılabilmektedir.<sup>1,4</sup>

SP'de Kaba Motor Fonksiyon Sınıflandırma Sistemi (KMFSS) (Tablo 1) ve tutulumu göre topografik (monoplejik, hemiplejik, diplejik, triplejik) sınıflama sistemleri bulunmaktadır. SP'li çocukta bu sınıflama sistemlerinden faydalanılarak uygun tedavi yöntemine karar verile-

lebilmektedir. KMFSS 1 olan çocukta botoks ve küçük cerrahi girişimler yeterli olabilirken ileri sınıflarda osteotomi ve yumuşak doku girişimlerinin gerekliliği görülebilmektedir. Uygulanacak cerrahi yöntemler tendon transferleri ve, tendon uzatma işlemlerinden rotasyonel osteotomilere kadar uzanan geniş bir yelpaze oluşturmaktadır.<sup>1,3,5</sup>

**Tablo 1: Kaba motor fonksiyon sınıflandırma sistemi (KMFSS)<sup>5</sup>**

KMFSS 1	Kısıtlama olmaksızın yürür
KMFSS 2	Kısıtlamalarla yürür
KMFSS 3	Yardımcı yürüme araçları ile yürür
KMFSS 4	Hareketleri sınırlıdır. Motorlu araçlarla ve fiziksel yardımla hareket eder
KMFSS 5	Hareketler ciddi derecede sınırlıdır

Alt ekstremitede ortopedik açıdan yapılan işlemlerin başlıca hedefi çocuğun yürüyebilmesi veya yürümenin düzeltilmesi, oluşabilecek deformitelerin önlenmesi ve ağrıların giderilmesidir. Öyle ki alt ekstremitede en sık görülen patolojiler ayaklardaki ekin deformitesi ve kalça subluksasyonlarıdır.<sup>6,7</sup>

<sup>1</sup> Prof. Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji AD., cyturk@hotmail.com

<sup>2</sup> Uzm. Dr., Nevşehir Devlet Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji Bölümü, rilterozturk@gmail.com

Transvers düzlemdeki bozukluklar da SP'li çocuklarda yürüme bozukluklarına neden olmaktadır. Bu düzlemde rotasyonel sorunlar gündeme gelmektedir. Alt ekstremitenin herhangi bir eklemdeki spastisite buna neden olabilirken; artmış kalça anteversiyonu, tibial torsiyon gibi kemik deformiteleri ile ayakta bulunan dizilim bozuklukları da rotasyonel deformitenin nedenleri arasında yer almaktadır.<sup>46</sup>

SP'li çocuklarda sık görülen adduktör kas gerginliği sonucu oluşan makaslama yürüyüşü koronal düzlemde görülebilen yürüme bozukluğuna örnektir. Bunun dışında alt ekstemite kemik dizilim bozuklukları, pelvik obliklikte değişiklikler yürüyüş bozukluklarına neden olabilmektedir.<sup>46,47</sup>

Bahsedilen her düzlemdeki yürüme bozukluğunun sebebi SP'li hastalarda ekstremitenin tek bir seviyesinde tek bir nedenden kaynaklı olabileceği gibi çok seviyeli ve nedenli de olabilmektedir. Yardımsız ve normal veya normale yakın bir yürüyüş elde edebilmek için bu hastalara uygun cerrahi; uygun bir ortopedik muayene ve yürüyüş analizi ile belirlenerek uygulanmalıdır.<sup>1,46</sup>

## SONUÇ

Sonuç olarak SP'de hastaya göre en uygun cerrahi müdahalede bulunulmalıdır. Ameliyat öncesi çok iyi bir planlama yapılmalıdır. Her hasta özel olarak değerlendirilmeli ve o hastaya uygun cerrahi müdahaleler uygun zamanda yapılmalıdır. Tek seferde çok seviyeden cerrahi müdahaleler ve cerrahi sonrası çok iyi bir rehabilitasyon programı uygulanmalıdır. Böylece SP'li hastanın mevcut fonksiyonlarını iyileştirmek amaçlanmalıdır. Unutulmamalıdır ki ortopedik cerrahi müdahaleler SP'yi iyileştirmez, ancak çocuğun fonksiyonelliğini ve günlük hayata uyumunu artırır. Bu konuda aile bilgilendirilmelidir.

## KAYNAKLAR

- Herring JA. Nöromusküler Rahatsızlıklar. Centel T, Seyahi A, editörler. Tachdjian's Pediatric Orthopaedics. 3. Baskı. Türkiye: Hayat Tıp Kitapçılık; 2007. p.1121-1242.
- Presedo A, Oh CW, Dabney KW, Miller F. Soft-tissue releases to treat spastic hip subluxation in children with cerebral palsy. JBJS, 2005. 87(4): p. 832-841.
- Yıldız C, Kılınçoğlu V, Yurttaş Y, Başbozkurt M. Serebral Paralizde Ortopedik Tedavi Prensipleri: Genel Bakış. TOTBİD Derg. 2009; 8: p. 1-2.
- Mahmudov V, Gunay H, Kucuk L, Coskunol E, Atamaz FC. Comparison of single event vs multiple event soft tissue surgeries in the lower extremities with cerebral palsy. Journal of orthopaedics, 2015. 12: p. S171-S175.
- Palisano, R.J., et al., Content validity of the expanded and revised Gross Motor Function Classification System. Developmental Medicine & Child Neurology, 2008. 50(10): p. 744-750.
- Shore BJ, Graham HK. Management of moderate to severe hip displacement in nonambulatory children with cerebral palsy. JBJS reviews, 2017. 5(12): p. e4.
- Çullu E. Serebral Palsi. Çullu E, editör. Çocuk Ortopedisi. 1. Baskı. İstanbul: Bayçınar Tıbbi Yayıncılık; 2012. p.365-385.
- Pin T, Dyke P, Chan M. The effectiveness of passive stretching in children with cerebral palsy. Developmental Medicine & Child Neurology, 2006. 48(10): p. 855-862.
- Williams SA, Elliott C, Valentine J, Gubbay A, Shipman P, Reid S. Combining strength training and botulinum neurotoxin intervention in children with cerebral palsy: the impact on muscle morphology and strength. Disability and rehabilitation, 2013. 35(7): p. 596-605.
- Maas JC, Dallmeijer AJ, Huijijng PA, et al. A randomized controlled trial studying efficacy and tolerance of a knee-ankle-foot orthosis used to prevent equinus in children with spastic cerebral palsy. Clinical rehabilitation, 2014. 28(10): p. 1025-1038.
- Kedem P, Scher DM. Foot deformities in children with cerebral palsy. Current opinion in pediatrics, 2015. 27(1): p. 67-74.
- Thomason P, Selber P, Graham HK. Single event multilevel surgery in children with bilateral spastic cerebral palsy: a 5 year prospective cohort study. Gait & posture, 2013. 37(1): p. 23-28.
- Yngve DA, Chambers C. Vulpius and Z-lengthening. Journal of Pediatric Orthopaedics, 1996. 16(6): p. 759-764.
- Sees JP, Miller F. Overview of foot deformity management in children with cerebral palsy. Journal of children's orthopaedics, 2013. 7(5): p. 373-377.
- Evans D. Calcaneo-valgus deformity. The Journal of bone and joint surgery. British volume, 1975. 57(3): p. 270-278.
- Rathjen KE, Mubarak SJ. Calcaneal-cuboid-cuneiform osteotomy for the correction of valgus foot deformities in children. Journal of Pediatric Orthopaedics, 1998. 18(6): p. 775-782.

17. Mu X, Deng B, Zeng J, et al. Orthopedic treatment of the lower limbs in spastic paralysis. *Brain Science Advances*, 2020. 6(1): p. 2-19.
18. Kadhim M, Miller F. Crouch gait changes after planovalgus foot deformity correction in ambulatory children with cerebral palsy. *Gait & posture*, 2014. 39(2): p. 793-798.
19. Chang, CH, Albarracin JP, Lipton GE, Miller F. Long-term follow-up of surgery for equinovarus foot deformity in children with cerebral palsy. *Journal of Pediatric Orthopaedics*, 2002. 22(6): p. 792-799.
20. Lee KM, Chung CY, Kwon DG, Han HS, Choi IH, Park MS. Reliability of physical examination in the measurement of hip flexion contracture and correlation with gait parameters in cerebral palsy. *JBJS*, 2011. 93(2): p. 150-158.
21. Novacheck TF, Trost JP, Sohrweide S. Examination of the child with cerebral palsy. *Orthopedic Clinics*, 2010. 41(4): p. 469-488.
22. Schwartz MH, Rozumalski A, Novacheck TF. Femoral derotational osteotomy: surgical indications and outcomes in children with cerebral palsy. *Gait & posture*, 2014. 39(2): p. 778-783.
23. Kim SM, Sim EG, Lim SG, Park ES. Reliability of hip migration index in children with cerebral palsy: the classic and modified methods. *Annals of rehabilitation medicine*, 2012. 36(1): p. 33.
24. Kiapekos N., Broström E, Hägglund G, Åstrand P. Primary surgery to prevent hip dislocation in children with cerebral palsy in Sweden: a minimum 5-year follow-up by the national surveillance program (CPUP). *Acta orthopaedica*, 2019. 90(5): p. 495-500.
25. Larnert P, Risto O, Hägglund G, Wagner P. Hip displacement in relation to age and gross motor function in children with cerebral palsy. *Journal of children's orthopaedics*, 2014. 8(2): p. 129-134.
26. Miller F, Dias RC, Dabney KW, Lipton GE, Triana M. Soft-tissue release for spastic hip subluxation in cerebral palsy. *Journal of Pediatric Orthopaedics*, 1997. 17(5): p. 571-584.
27. Erkuş S, Kalenderer Ö. Serebral Palside Kalça Sorunları. *TOTBİD Derg.* 2018;17:501-509
28. Lee SY, Sung KH, Chung CY, et al. Reliability and validity of the Duncan-Ely test for assessing rectus femoris spasticity in patients with cerebral palsy. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 2015. 57(10): p. 963-968.
29. Kay RM, Rethlefsen SA, Skaggs D, Leet A. Outcome of medial versus combined medial and lateral hamstring lengthening surgery in cerebral palsy. *Journal of Pediatric Orthopaedics*, 2002. 22(2): p. 169-172.
30. Mozafari JK, Pisoudeh K, Gharanzade K, Abolghasemian M. Percutaneous versus open hamstring lengthening in spastic diplegic cerebral palsy. *Archives of Bone and Joint Surgery*, 2019. 7(4): p. 373.
31. Švehlík M, Zwick EB, Steinwender G, Saraph V, Linhart WE. Genu recurvatum in cerebral palsy—part A: influence of dynamic and fixed equinus deformity on the timing of knee recurvatum in children with cerebral palsy. *Journal of pediatric Orthopaedics B*, 2010. 19(4): p. 366-372.
32. Topoleski TA, Kurtz CA, Grogan DP. Radiographic abnormalities and clinical symptoms associated with patella alta in ambulatory children with cerebral palsy. *Journal of Pediatric Orthopaedics*, 2000. 20(5): p. 636-639.
33. Lomita C, Ezaki M, Oishi S. Upper extremity surgery in children with cerebral palsy. *JAAOS-Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*, 2010. 18(3): p. 160-168.
34. Van Heest AE, House JH, Cariello C. Upper extremity surgical treatment of cerebral palsy. *The Journal of hand surgery*, 1999. 24(2): p. 323-330.
35. Carlson MG, Hearn KA, Inkellis E, Leach ME. Early results of surgical intervention for elbow deformity in cerebral palsy based on degree of contracture. *The Journal of hand surgery*, 2012. 37(8): p. 1665-1671.
36. Keenan MA, Ahearn R, Lazarus M, Perry J. Selective release of spastic elbow flexors in the patient with brain injury. *The Journal of Head Trauma Rehabilitation*, 1996. 11(4): p. 57-68.
37. Čobeljić G, Rajković S, Bajin Z, et al. The results of surgical treatment for pronation deformities of the forearm in cerebral palsy after a mean follow-up of 17.5 years. *Journal of orthopaedic surgery and research*, 2015. 10(1): p. 1-7.
38. Kreulen M, Smeulders MJC, Veeger HEJ, Hage JJ. Movement patterns of the upper extremity and trunk before and after corrective surgery of impaired forearm rotation in patients with cerebral palsy. *Developmental medicine and child neurology*, 2006. 48(6): p. 436-441.
39. Bunata RE. Pronator teres rerouting in children with cerebral palsy. *The Journal of hand surgery*, 2006. 31(3): p. 474. e1-474. e11.
40. Domzalski M, Inan M, Littleton AG, Miller F. Pectoralis major release to improve shoulder abduction in children with cerebral palsy. *Journal of Pediatric Orthopaedics*, 2007. 27(4): p. 457-461.
41. Chin TY, Duncan JA, Johnstone BR, Kerr GH. Management of the upper limb in cerebral palsy. *Journal of Pediatric Orthopaedics B*, 2005. 14(6): p. 389-404.
42. Yoshida K, Kajiura I, Suzuki T, Kawabata H. Natural history of scoliosis in cerebral palsy and risk factors for progression of scoliosis. *Journal of Orthopaedic Science*, 2018. 23(4): p. 649-652.
43. Majd ME, Muldowny DS, Holt RT. Natural history of scoliosis in the institutionalized adult cerebral palsy population. *Spine*, 1997. 22(13): p. 1461-1466.
44. Saito N, Ebara S, Ohotsuka K, Kumeta H, Takaoka K. Natural history of scoliosis in spastic cerebral palsy. *The Lancet*, 1998. 351(9117): p. 1687-1692.
45. Huang MJ, Lenke LG. Scoliosis and severe pelvic obliquity in a patient with cerebral palsy: surgical treatment utilizing halo-femoral traction. *Spine*, 2001. 26(19): p. 2168-2170.
46. Davids JR, Bagley AM. Identification of common gait disruption patterns in children with cerebral palsy. *JAAOS-Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*, 2014. 22(12): p. 782-790.
47. Rethlefsen SA, Healy BS, Wren TA, Skaggs DL, Kay RM. Causes of intoeing gait in children with cerebral palsy. *JBJS*, 2006. 88(10): p. 2175-2180.

# BÖLÜM 108

## SEREBRAL PALSİ OLGULARINDA FİZİK TEDAVİ VE REHABİLİTASYON UYGULAMALARI

İsa CÜCE<sup>1</sup>  
Hüseyin DEMİR<sup>2</sup>

### GİRİŞ

Serebral palsi (SP), beyinde (serebral) statik, non-progresif bir lezyonun yaşam boyu motor disabiliteye (palsi) yol açtığı en yaygın gelişimsel bozukluktur.<sup>1</sup> 2007 yılında güncellenen bilimsel tanımı ile ‘Serebral palsi, gelişmekte olan fetüs veya infant beyinde ilerleyici olmayan bir hasara bağlı olarak meydana gelen, aktivite kısıtlılıklarına neden olan, hareket ve postür gelişimindeki bir grup kalıcı bozukluğu tanımlar. Serebral palsideki motor bozukluklara sıklıkla duyu, algı, kognitif, iletişim ve davranış bozuklukları, epilepsi ve sekonder kas-iskelet sistemi problemleri eşlik eder.’<sup>2</sup> Tanımda da vurgulandığı gibi SP tek bir hastalık değil, heterojen bir klinik sendromdur. Her ne kadar altta yatan etiyojinin kendisi tanım gereği non-progresif olsa da, beyin olgunlaştıkça klinik ifade zamanla değişebilir.

Serebral palsi prevalansı, yüksek gelirli ve düşük ila orta gelirli ülkeler ve coğrafi bölgeler arasında farklılıklar göstermekle birlikte, genel olarak 1000 canlı doğumda 1.5-3 arasında değişmektedir.<sup>3</sup> Türkiye’de 2006 yılında yapılan bir çalışmada 2-16 yaş arası çocuklarda SP’nin nokta prevalansı, 1000 canlı doğumda 4.4 olarak bildirilmiştir.<sup>4</sup>

Son yıllarda, SP’de erken tanı ve önlemin yanı sıra kanıta dayalı tedavi seçenekleri ile ilgili de büyük gelişmeler oldu. Böylece, klinisyenlere ve ailelere tedaviye yönelik daha yeni, daha güvenli ve daha etkili müdahalelere imkan sağlandı.<sup>5</sup> Bu bölümde, SP’nin güncel tedavi yaklaşımı açısından tanı, sınıflandırma ve değerlendirmeden kısaca bahsedilecek ve ardından SP tedavisinin ayrılmaz bir parçası olan fizik tedavi (iş ve uğraşı tedavisi dahil) ve rehabilitasyon uygulamaları güncel literatür eşliğinde gözden geçirilecektir.

### TANI

Önceden, yüksek riskli bir bebeğe yaklaşık 12 ila 24 aylık olana kadar SP tanısı konulamayacağına inanılıyordu, çünkü uygulama motor becerilerin gecikip gecikmediğini “bekle ve gör” şeklindeydi.<sup>6</sup> Bununla birlikte, bu yaklaşım erken müdahale fırsatının kaçırılmasına neden olur ve ebeveynlerde çocukları ile ilgili kaygının artmasına ve tıbbi bilgilerin kendilerinden saklandığına dair bir algı oluşmasına yol açabilir. Son klinik uygulama kılavuzları, gelişim sırasında belirli zamanlarda klinik öykü ile birlikte standardize edilmiş araçların kullanılması ile çocukların çoğunda SP veya

<sup>1</sup> Dr. Öğr. Üyesi, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon AD., dr.icuce@hotmail.com

<sup>2</sup> Prof. Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon AD., demirh90@gmail.com

SP'li bireylerin fonksiyonel kapasitelerini geliştirmek için yaygın olarak kullanılmaktadır<sup>47</sup>. Ekipman reçetesinin tedavi planının bir parçası olması ve ekipman reçete edilirken sonuç ölçütlerinin kullanılması esastır. Başarılı sonuçlar ve reçete edilen ekipmanın kullanımının terk edilmemesi için aile (ve hasta) odaklı hedef belirleme, değerlendirme ve sonuçların takibi gerekir. Serebral palsili çocuklar için sık reçete edilen ekipman ve modifikasyonlar arasında tekerlekli mobilite cihazları (manuel veya motorlu tekerlekli sandalyeler ve scooter vb.), ambulasyona yardımcı cihazlar (ayakta durma cihazları, yürüteçler, koltuk değneği ve baston vb.), oturma ve pozisyonlama sistemleri, günlük yaşam aktivitelerini destekleyici ekipmanlar, hasta liftleri, ev ve araç modifikasyonları yer alır.

Serebral palsili hastalara sıklıkla reçete edilen tedavilerden biri de ortezlerdir. Ortez, vücuda kuvvet uygulayarak nöromusküler ve iskelet sistemlerinin yapısal ve fonksiyonel özelliklerini modifiye etmek için kullanılan ve dışarıdan uygulanan bir cihaz olarak tanımlanır. Klinik pratikte ortez, splint ve breys birbirinin yerine kullanılabilen terimlerdir. Ortezler; hipertonsiteyi kontrol etmek, deformite ve kontraktürleri önlemek, ağrıyı hafifletmek, doku ve eklem bütünlüğünü korumak ve fonksiyon ve aktiviteye katılımı iyileştirmek için reçete edilebilir. Genel olarak (1) üst ekstremité ortezleri, (2) alt ekstremité ortezleri ve (3) spinal ortezler olmak üzere 3 kategoride sınıflandırılırlar. Ortez kullanımının gerekliliği, ICF sınıflandırmasının vücut fonksiyonu ve yapısı, aktivite ve katılım alanlarına göre ve diğer tedavi seçenekleri de göz önünde bulundurularak belirlenmelidir. Ayak-Ayak Bileği Ortezleri (Ankle Foot Orthosis; AFO), kas-iskelet sistemi deformitelerini önlemek, ayakta durma ve yürüme sırasında destek ve stabilite sağlamak için SP'li çocuklarda sıklıkla kullanılmaktadır.<sup>48,49</sup>

## SONUÇ

Son dekatta, SP'de erken tanı, önleme ve tedavi açısından önemli paradigma değişiklikleri olmuştur. Erken tanının önemi, kritik bir gelişimsel plastisite döneminde (0-2 yaş) erken tedavi fırsatı sunması açısından ön plana çıkmıştır. Günümüzde, SP hastalarına yönelik terapötik müdahalelerin büyük kısmını fizik tedavi (fizyoterapi) ve iş-uğraşı tedavisi oluşturur. Fizik tedavi ve rehabilitasyon uygulamalarının zamanında, yoğun, sürekli ve aile odaklı olması durumunda etkinliği artar. Diğer taraftan, tüm tedavi bileşenlerinin (medikal, terapötik ve ortopedik cerrahi tedaviler dahil) birbirine bağlı olduğu unutulmamalıdır. Bu nedenle, SP'li hastaların sistematik olarak değerlendirilmesi, etki mekanizmasına göre tedavi bileşenlerinin belirlenmesi ve sonuçların takibi; Dünya Sağlık Örgütü tarafından oluşturulmuş bir sınıflandırma sistemi olan ICF-CY çerçevesinde başarılı bir şekilde yürütülebilir. Bu, ancak multidisipliner bir tıbbi ekip yaklaşımı ile mümkündür ve bu ekibin odak noktası her zaman SP'li çocuk ve ailesi olmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Aisen ML, Kerkovich D, Mast J, et al. Cerebral palsy: clinical care and neurological rehabilitation. *Lancet Neurol*. 2011;10(9):844-852.
2. Rosenbaum P, Paneth N, Leviton A, et al. A report: the definition and classification of cerebral palsy April 2006. *Dev Med Child Neurol Suppl*. 2007;109:8-14.
3. Himmelmann K, McIntyre S, Goldsmith S, Smithers-Sheedy H, Watson L. Epidemiology of Cerebral Palsy. In: Miller F, Bachrach S, Lennon N, O'Neil ME, eds. *Cerebral Palsy*. Vol 1. Second ed. Switzerland: Springer Nature; 2020:131-146.
4. Serdaroglu A, Cansu A, Ozkan S, Tezcan S. Prevalence of cerebral palsy in Turkish children between the ages of 2 and 16 years. *Dev Med Child Neurol*. 2006;48(6):413-416.
5. Novak I, Morgan C, Fahey M, et al. State of the Evidence Traffic Lights 2019: Systematic Review of Interventions for Preventing and Treating Children with Cerebral Palsy. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2020;20(2):3.
6. McIntyre S, Morgan C, Walker K, Novak I. Cerebral palsy--don't delay. *Dev Disabil Res Rev*.

- 2011;17(2):114-129.
7. Spittle AJ, Morgan C, Olsen JE, Novak I, Cheong JLY. Early Diagnosis and Treatment of Cerebral Palsy in Children with a History of Preterm Birth. *Clin Perinatol.* 2018;45(3):409-420.
  8. Novak I, Morgan C, Adde L, et al. Early, Accurate Diagnosis and Early Intervention in Cerebral Palsy: Advances in Diagnosis and Treatment. *JAMA Pediatr.* 2017;171(9):897-907.
  9. Granild-Jensen JB, Rackauskaite G, Flachs EM, Uldall P. Predictors for early diagnosis of cerebral palsy from national registry data. *Dev Med Child Neurol.* 2015;57(10):931-935.
  10. Bennett JF, Andrews M, Omura J. Cerebral Palsy Etiology, Evaluation, and Management of the Most Common Cause for Pediatric Disability. *Phys Assist Clin.* 2020;5(4):525-538.
  11. te Velde A, Morgan C, Novak I, Tantsis E, Badawi N. Early Diagnosis and Classification of Cerebral Palsy: An Historical Perspective and Barriers to an Early Diagnosis. *J Clin Med.* 2019;8(10).
  12. Novak I. Evidence-based diagnosis, health care, and rehabilitation for children with cerebral palsy. *J Child Neurol.* 2014;29(8):1141-1156.
  13. Marsico P, Frontzek-Weps V, Balzer J, van Hedel HJ. Hypertonia Assessment Tool. *J Child Neurol.* 2017;32(1):132-138.
  14. Rosenbaum PL, Walter SD, Hanna SE, et al. Prognosis for gross motor function in cerebral palsy: creation of motor development curves. *JAMA.* 2002;288(11):1357-1363.
  15. Wood E, Rosenbaum P. The gross motor function classification system for cerebral palsy: a study of reliability and stability over time. *Dev Med Child Neurol.* 2000;42(5):292-296.
  16. Russell DJ, Rosenbaum PL, Cadman DT, Gowland C, Hardy S, Jarvis S. The gross motor function measure: a means to evaluate the effects of physical therapy. *Dev Med Child Neurol.* 1989;31(3):341-352.
  17. Novacheck TF, Trost JP, Sohrweide S. Examination of the child with cerebral palsy. *Orthop Clin North Am.* 2010;41(4):469-488.
  18. Johari R, Maheshwari S, Thomason P, Khot A. Musculoskeletal Evaluation of Children with Cerebral Palsy. *Indian J Pediatr.* 2016;83(11):1280-1288.
  19. Himmelmann K, Panteliadis CP. Clinical Characteristics. In: Panteliadis CP, ed. *Cerebral Palsy Third ed.* Switzerland, Cham: Springer; 2018:75-87.
  20. Patel DR, Neelakantan M, Pandher K, Merrick J. Cerebral palsy in children: a clinical overview. *Transl Pediatr.* 2020;9(Suppl 1):S125-s135.
  21. Novak I, Hines M, Goldsmith S, Barclay R. Clinical prognostic messages from a systematic review on cerebral palsy. *Pediatrics.* 2012;130(5):e1285-1312.
  22. Ashwal S, Russman BS, Blasco PA, et al. Practice parameter: diagnostic assessment of the child with cerebral palsy: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology.* 2004;62(6):851-863.
  23. Barkoudah E, Glader L. Cerebral palsy: Overview of management and prognosis. In: Patterson MC, ed. *UpToDate.* Retrieved June 20, 2021, from <https://www.uptodate.com/contents/cerebral-palsy-overview-of-management-and-prognosis>.
  24. Miller F. The Child, the Parent, and the Goal in Treating Cerebral Palsy. In: Miller F, Bachrach S, Lennon N, O'Neil ME, eds. *Cerebral Palsy. Vol 1. Second ed.* Switzerland: Springer Nature; 2020:3-21.
  25. Rosenbaum P, Stewart D. The World Health Organization International Classification of Functioning, Disability, and Health: a model to guide clinical thinking, practice and research in the field of cerebral palsy. *Semin Pediatr Neurol.* 2004;11(1):5-10.
  26. Schiariti V, Selb M, Cieza A, O'Donnell M. International Classification of Functioning, Disability and Health Core Sets for children and youth with cerebral palsy: a consensus meeting. *Dev Med Child Neurol.* 2015;57(2):149-158.
  27. Niedzwecki C, Thomas S, Schwabe A. Cerebral Palsy. In: Cifu D, ed. *Braddom's Physical Medicine and Rehabilitation. Sixth Ed.* Philadelphia: Elsevier; 2021:1006-1026.e1002.
  28. Castelli E, Fazzi E. Recommendations for the rehabilitation of children with cerebral palsy. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2016;52(5):691-703.
  29. Richards CL, Malouin F. Cerebral palsy: definition, assessment and rehabilitation. *Handb Clin Neurol.* 2013;111:183-195.
  30. Zanon MA, Pacheco RL, Latorraca COC, Martimbianco ALC, Pachito DV, Riera R. Neurodevelopmental Treatment (Bobath) for Children With Cerebral Palsy: A Systematic Review. *J Child Neurol.* 2019;34(11):679-686.
  31. Kalisperis FR, Shanline JM, Styer-Acevedo J. Neurodevelopmental Treatment Clinical Practice Model's Role in the Management of Children with Cerebral Palsy. In: Miller F, Bachrach S, Lennon N, O'Neil ME, eds. *Cerebral Palsy Second ed. Vol 3. Switzerland: Springer Nature; 2020:3053-3069.*
  32. Karch K, Heinemann K. Physiotherapeutic Interventions: Bobath, Vojta, and Motor Learning Approaches. In: Panteliadis CP, ed. *Cerebral Palsy Third ed.* Switzerland, Cham: Springer; 2018:155-165.
  33. Booth ATC, Buizer AI, Meyns P, Oude Lansink ILB, Steenbrink F, van der Krogt MM. The efficacy of functional gait training in children and young adults with cerebral palsy: a systematic review and meta-analysis. *Dev Med Child Neurol.* 2018;60(9):866-883.
  34. Hoare BJ, Wallen MA, Thorley MN, Jackman ML, Carey LM, Imms C. Constraint-induced movement therapy in children with unilateral cerebral palsy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;4(4):Cd004149.
  35. Ilieva E, Ilieva A. What is the effect of constraint-induced movement therapy on children with unilateral cerebral palsy? A Cochrane Review summary with commentary. *Dev Med Child Neurol.* 2020;62(11):1236-1238.

36. Ouyang RG, Yang CN, Qu YL, Koduri MP, Chien CW. Effectiveness of hand-arm bimanual intensive training on upper extremity function in children with cerebral palsy: A systematic review. *Eur J Paediatr Neurol.* 2020;25:17-28.
37. Harvey LA, Katalinic OM, Herbert RD, Moseley AM, Lannin NA, Schurr K. Stretch for the treatment and prevention of contractures. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;1(1):Cd007455.
38. Moreau NG, Bodkin AW, Bjornson K, Hobbs A, Soileau M, Lahasky K. Effectiveness of Rehabilitation Interventions to Improve Gait Speed in Children With Cerebral Palsy: Systematic Review and Meta-analysis. *Phys Ther.* 2016;96(12):1938-1954.
39. Merrill DR. Review of electrical stimulation in cerebral palsy and recommendations for future directions. *Dev Med Child Neurol.* 2009;51 Suppl 4:154-165.
40. Reyes F, Niedzwecki C, Gaebler-Spira D. Technological Advancements in Cerebral Palsy Rehabilitation. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2020;31(1):117-129.
41. Verschuren O, Peterson MD, Balemans AC, Hurvitz EA. Exercise and physical activity recommendations for people with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol.* 2016;58(8):798-808.
42. Chen Y, Fanchiang HD, Howard A. Effectiveness of Virtual Reality in Children With Cerebral Palsy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Phys Ther.* 2018;98(1):63-77.
43. Menor-Rodríguez MJ, Sevilla Martín M, Sánchez-García JC, Montiel-Troya M, Cortés-Martín J, Rodríguez-Blanque R. Role and Effects of Hippotherapy in the Treatment of Children with Cerebral Palsy: A Systematic Review of the Literature. *J Clin Med.* 2021;10(12).
44. Roostaei M, Baharlouei H, Azadi H, Fragala-Pinkham MA. Effects of Aquatic Intervention on Gross Motor Skills in Children with Cerebral Palsy: A Systematic Review. *Phys Occup Ther Pediatr.* 2017;37(5):496-515.
45. Novak I, Honan I. Effectiveness of paediatric occupational therapy for children with disabilities: A systematic review. *Aust Occup Ther J.* 2019;66(3):258-273.
46. Novak I, Berry J. Home program intervention effectiveness evidence. *Phys Occup Ther Pediatr.* 2014;34(4):384-389.
47. Stasolla F, Caffò AO, Perilli V, Boccasini A, Damiani R, D'Amico F. Assistive technology for promoting adaptive skills of children with cerebral palsy: ten cases evaluation. *Disabil Rehabil Assist Technol.* 2019;14(5):489-502.
48. Ofluoğlu D. [Orthotic management in cerebral palsy]. *Acta Orthop Traumatol Turc.* 2009;43(2):165-172.
49. Garbellini S, Robert Y, Randall M, Elliott C, Imms C. Rationale for prescription, and effectiveness of, upper limb orthotic intervention for children with cerebral palsy: a systematic review. *Disabil Rehabil.* 2018;40(12):1361-1371.

# BÖLÜM 109

## SEREBRAL PALSİLİ ÇOCUKLARDA BESLENME VE PERKUTAN ENDOSKOPIK GASTROSTOMİ UYGULAMALARI

Derya ALTAY<sup>1</sup>  
Duran ARSLAN<sup>2</sup>

### GİRİŞ

Serebral palsy, prenatal dönemden neonatal döneme kadar uzanan zaman diliminde beyin gelişiminin hasarlanması sonucunda hareket, kas tonusu ve postür bozukluğu ile karakterize nöromotor bir hastalıktır. Başlangıçta gelişen beyin hasarı ilerleyici olmamasına rağmen, çocuk büyüdükçe fonksiyonel bozukluklar değişkenlik gösterir. Serebral palsy, 1000 canlı doğumda 1.2-2.5 arasında görülmektedir.<sup>1</sup> Türkiye’de serebral palsy prevalansı 1000 canlı doğumda 4.4 olarak bulunmuştur.<sup>2</sup> Motor disfonksiyona sahip bu bireylerin bakım verene ihtiyaçları vardır. Postür ve hareketlerini kontrol edemeyen bu hastalarda beslenme ve büyüme de olumsuz etkilenmektedir.

Serebral palsili çocukların büyüme modelleri normal popülasyondaki çocuklardan farklılık gösterir. Bu çocukların lineer büyümesi, ağırlığı, kas kitlesi, yağ depoları ve kemik dansiteleri sağlıklı çocuklara göre daha geridedir. Ayrıca serebral palsili çocuklarda çoğunlukla malnutrisyon beklense de fazla kiloluluk ve obezite de bildirilmiştir.

Serebral palsili çocukların postür ve hareket kısıtlılığı nedeniyle beslenmeleri zayıftır. Bes-

lenmeyi olumsuz etkileyen faktörler arasında yeterli besin alamama, oral motor yetersizlik, yutma gücü ve düşük sosyoekonomi sayılabilir. Serebral palsyde malnutrisyon, serebral fonksiyonları daha da azaltır, bunun yanında immun fonksiyonların bozulmasına, vücut kitlesinin azalması ile birlikte kemik sağlığının azalmasına, mikrobeyin eksikliklerine ve solunum kaslarının gücünde azalmaya da neden olur.<sup>3</sup>

Serebral palsili çocuklarda, gastroözofageal reflüye bağlı olarak önemli kalori kaybı olur. Gastroözofageal reflünün oluşumunda motilite problemleri, kronik konstipasyona sekonder artmış intraabdominal basınç, spastisite veya kas iskelet deformiteleri rol oynar. Gastroözofageal reflü, beslenmeyi olumsuz etkileyebileceği gibi özofagusta inflamasyon, dental erozyonlar ve aspirasyon riskinde artışa da neden olabilir.<sup>4</sup>

Serebral palsili hastaların beslenme yönünden değerlendirilmesi pediatrik gastroenteroloji uzmanı, diyetisyen, hemşire, konuşma ve dil terapisti, psikolog ve fizik tedavi uzmanının yer aldığı multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. Bu ekibin malnutrisyona yatkın hastaları

<sup>1</sup> Doç. Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Gastroenterolojisi BD, derya.altay@erciyes.edu.tr

<sup>2</sup> Prof. Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Gastroenterolojisi BD, duran@erciyes.edu.tr

## KAYNAKLAR

1. Prevalence and characteristics of children with cerebral palsy in Europe. *Dev Med Child Neurol* 2002; 44: 633-40.
2. Serdaroğlu A, Cansu A, Ozkan S, Tezcan S. Prevalence of cerebral palsy in Turkish children between 2 and 16 years. *Dev Med Child Neurol.* 2006; 48: 413-6.
3. Bell KL, Boyd RN, Tweedy SM, Weir KA, Stevenson RD, Davies PS. A prospective, longitudinal study of growth, nutrition and sedentary behavior in young children with cerebral palsy. *BMC Public Health* 2010; 10: 179.
4. Arvedson JC. Feeding children with cerebral palsy and swallowing difficulties. *Eur J Clin Nutr* 2013; 67: S9-12.
5. Andrew MJ, Parr JR, Sullivan PB. Feeding difficulties in children with cerebral palsy. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2012; 97: 222-9.
6. Jahromi SR, Togha M, Fesharaki SH, et al. Gastrointestinal adverse effects of antiepileptic drugs in intractable epileptic patients. *Seizure* 2011; 20: 343-6.
7. Romano C, van Wynckel M, Hulst J, et al. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition guidelines for the evaluation and treatment of gastrointestinal and nutritional complications in children with neurological impairment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017; 65: 242-64.
8. Rempel G. The importance of good nutrition in children with cerebral palsy. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2015; 26: 39-56.
9. Brooks J, Day S, Shavelle R, Strauss D. Low weight, morbidity, and mortality in children with cerebral palsy: new clinical growth charts. *Pediatrics* 2011; 128: e299-307.
10. Stallings VA, Cronk CE, Zemel BS, Charney EB. Body composition in children with spastic quadriplegic cerebral palsy. *J Pediatr* 1995; 126: 833-9.
11. Gurka MJ, Kuperminc MN, Busby MG, et al. Assessment and correction of skinfold thickness equations in estimating body fat in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2010; 52: e35-41.
12. Samson-Fang L, Butler C, O'Donnell M; AACPD. Effects of gastrostomy feeding in children with cerebral palsy: an AACPD evidence report. *Dev Med Child Neurol* 2003; 45: 415-26.
13. Benfer KA, Weir KA, Bell KL, Ware RS, Davies PS, Boyd RN. Oropharyngeal dysphagia and cerebral palsy. *Pediatrics* 2017; 140: e20170731.
14. Trivic I, Hojsak I. Evaluation and treatment of malnutrition and associated gastrointestinal complications in children with cerebral palsy. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 2019; 22: 122-31.
15. Kuperminc MN, Gottrand F, Samson-Fang J, et al. Nutritional management of children with cerebral palsy: a practical guide. *Eur J Clin Nutr* 2013; 67: S21-3.
16. Homan M, Hauser B, Romano C, et al. Percutaneous endoscopic gastrostomy in children with cerebral palsy: an update to the ESPGHAN position paper. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2021; 73: 415-26.

# BÖLÜM 110

## HAREKET BOZUKLUKLARI VE SPASTİSİTEDE CERRAHİ TEDAVİ SEÇENEKLERİ VE NÖROMODÜLASYON

Halil ULUTABANCA<sup>1</sup>  
Berat ERTURHAN<sup>2</sup>

### GİRİŞ

Hareket bozuklukları pediatrik nörolojide sık görülen nörolojik rahatsızlıklardır ve çocuk nörolojisi kliniklerine en sık başvuru nedenlerinden biridir.<sup>1</sup> Çocukluk çağı hareket bozuklukları etiyoloji, zamanlama, tedavi ve erişkinlik dönemindeki hareket anormalliklerine yönelik prognoz açısından farklıdır.<sup>1,2</sup>

Bu bozukluklar, bozulmuş istemli hareketler, istemsiz hareketlerin varlığı veya her ikisi ile karakterizedir. Dinamik bozukluklardır ve şiddetleri ve dağılımları zamanla değişebilir.<sup>2</sup>

Geleneksel olarak hareket bozuklukları hiperkinetik ve hipokinetik bozukluklar olarak sınıflandırılır. Hiperkinetik hareket bozuklukları anormal tekrarlayan istemsiz hareketler (kore, distoni, atetoz, miyoklonus, stereotipler, tikler ve tremor) ile belirlenir. Aksine hipokinetik hareket bozuklukları, istemli hareketlerde azalma ve akinezi ile kendini gösterir.<sup>3,4</sup> Pediatrikte hipokinetik hareket bozuklukları çok nadirdir görülür. Bu bölümde kısaca hareket bozuklukları ve spastisite hakkında bilgi verilip bu hastalıkların tedavisinde kullanılan cerrahi yöntemlerden bahsedilecektir.

### KORE

Düzensiz, rastgele, kaotik, kısa ve amaçsız hareketler vücudun bir bölümünden diğerine akabilir.<sup>5</sup> Bu hareketler isteyerek bastırılmaz.<sup>5,6</sup> Kore vücudun herhangi bir bölgesinde olabilmekle birlikte en çok boyun ekstremite proksimal kısımları yüz ve gövdeyi tutar. Koreli çocukların çoğunda beyin hasarı öyküsü olmasına rağmen, nadir görülen genetik nedenler göz önünde bulundurulmalıdır.<sup>6</sup> Atetoz, ekstremite distal kısmının proksimalden daha fazla tutulduğu, daha yavaş ve kıvranan bir kore şeklidir. Buna karşılık, Ballismus, esas olarak proksimal eklemleri ve kasları içeren yüksek genlikli, güçlü ve savurgan bir kore şeklidir.<sup>5-7</sup> Ballismus korenin daha ciddi bir tipi olarak kabul edilmektedir. Kore'nin sayısız nedeni vardır. Serebral palsi, serebral vaskülit, beyin tümörleri, ensefalit, mitekondrial bozukluklar antiepileptik ilaçlar bunların bazılarıdır.<sup>6-8</sup>

Patofizyolojik olarak kore tipik olarak striatum veya subtalamik çekirdeğin işlev bozukluğu nedeniyle oluşur.

<sup>1</sup> Dr. Öğr. Üyesi Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, ulutabanca@erciyes.edu.tr

<sup>2</sup> Arş. Gör. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, mehmeterturhan@erciyes.edu.tr

**KAYNAKLAR**

1. Saunders-Pullman R, Braun I, Bressman S. Pediatric movement disorders. *Child Adolesc Psychiatr Clin North Am.* 1999; 8 :747–65.
2. Singer HS, Mink JW, Gilbert DL, et al. *Movement Disorders in Childhood*, second ed. London: Academic Press; 2016.
3. Sanger TD, Chen D, Fehlings SL, Hallett M, Lang AE, Mink JW, et al. Definition and classification of hyperkinetic movements in childhood. *Mov Disord.* 2010;25(11):1538–49.
4. Dale RC, Singh H, Troedson C, Pillai S, Gaikiwari S, Kozłowska K. A prospective study of acute movement disorders in children. *Dev Med Child Neurol.* 2010;52(8):739–748.
5. Cardoso F, Seppi K, Mair KJ, Wenning GK, Poewe W. Seminar on choreas. *Lancet Neurol.* 2006;5:589–602.
6. Pandey S. Chorea. *J Assoc Physicians India.* 2013;61(7):471–4, 483.
7. Wild EJ, Tabrizi SJ. The differential diagnosis of chorea. *Pract Neurol.* 2007;7(6):360–73.
8. Gilbert DL. Acute and chronic chorea in childhood. *Semin Pediatr Neurol.* 2009;16(2):71–6.
9. Albanese A, Bhatia K, Bressman SB, DeLong MR, Fahn S, Fung VS, et al. Phenomenology and classification of dystonia: A consensus update. *Mov Disord.* 2013; 28: 863–73.
10. Geyer HL, Bressman SB. The diagnosis of dystonia. *Lancet Neurol.* 2006;5(9):780–90.
11. Batla A. Dystonia: A review. *Neurol India.* 2018;66(Supplement):S48–S58.
12. Neychef VK, Gross RE, Lehericy S, et al. The functional neuroanatomy of dystonia. *Neurobiol Dis.* 2011;42(2):185–201
13. Macerollo A, Martino D. What is new in tics, dystonia and chorea? *Clin Med (Lond)* 2016;16(4):383–9.
14. Mahone EM, Bridges D, Prahme C, Singer HS. Repetitive arm and hand movements (complex motor stereotypies) in children. *J Pediatr.* 2004;145:391–5.
15. Muthugovindan D, Singer H. Motor stereotypy disorders. *Curr Opin Neurol.* 2009;22(2):131–6.
16. Kennedy CH, Meyer KA, Knowles T, Shukla S. Analyzing the multiple functions of stereotypical behavior for students with autism: Implications for assessment and treatment. *J Appl Behav Anal.* 2000; 33: 559–71.
17. Goldman S, Wang C, Salgado MW, Greene PE, Kim M, Rapin Motor stereotypies in children with autism and other developmental disorders. *Dev Med Child Neurol.* 2009;51(1):30–8.
18. Freeman RD, Soltanifar A, Baer S. Stereotypic movement disorder: easily missed. *Dev Med Child Neurol.* 2010;52(8):733–8.
19. Singer HS. Stereotypic movement disorders. *Handb Clin Neurol.* 2011;100:631.
20. Cohen SC, Leckman JF, Bloch, MH Clinical assessment of Tourette syndrome and tic disorders. *Neurosci Biobehav Rev.* 2013;37(6):997–1007.
21. Plessen KJ. Tic disorders and Tourette's syndrome. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2013;22 Suppl 1:S55–60.
22. Knight T, Steeves T, Day L, Lowerison M, Jette N, Pringsheim T. Prevalence of Tic Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pediatr Neurol.* 2012;47(2):77–90.
23. Blackburn JS. Tic Disorders and PANDAS. *Semin Pediatr Neurol.* 2018; 25:25–33.
24. Doja A, Bookwala A, Pohl D, Rossi-Ricci A, Barrowman N, Chan J, Longmuir PE. Relationship between Physical Activity, Tic Severity and Quality of Life in Children with Tourette syndrome. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2018;27(4):222–227.
25. Louis ED, Dure LS, Pullman S. Essential tremor in childhood: A series of nineteen cases. *Mov Disord.* 2001;16: 921–3.
26. Keller S, Dure LS. Tremor in childhood. *Semin Pediatr Neurol.* 2002;27(1):9–17.
27. Prasad M, Ong MT, Whitehouse WP. Fifteen minute consultation: tremor in children. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2014;99(4):130–4.
28. Nikkiah A, Karimzadeh P, Taghdiri MM, Nasehi MM, Javadzadeh M, Khari E, Hyperkinetic Movement Disorders in Children: A Brief Review *Iran J Child Neurol.* 2019 Spring; 13(2): 7–16.
29. Mutch L, Alberman E, Hagberg B, et al. Cerebral palsy epidemiology: where are we now and where are we going? *Dev Med Child Neurol.* 1992;34(6):547–51.
30. Reeuwijk A, Van Schie PEM, Becher JG, et al. Effects of botulinum toxin type A on upper limb functions in children with cerebral palsy: a systematic review. *Clin Rehabil.* 2006;20(5):375–87.
31. O'Shea TM, Preisser JS, Klinepeter KL, et al. Trends in mortality and cerebral palsy in a geographically based cohort of very low birth weight neonates born between 1982 to 1994. *Pediatrics.* 1998;101(4 pt 1):642–7.
32. Shamsoddini AR. Comparison between the effect of neurodevelopmental treatment and sensory integration therapy on gross motor function in children with cerebral palsy. *Iran J Child Neurology.* 2010;4(1):31–38.
33. Shamsoddini AR, Hollisaz MT. Effect of sensory integration therapy on gross motor function in children with cerebral palsy. *Iran J Child Neurology.* 2009;3(1):43–8.
34. Michael RB. Management of spasticity. *Age Ageing.* 1998;27(2):239–45.
35. Goldstein EM. Spasticity management: an overview. *J Child Neurol.* 2001;16(1):16–23.
36. Sanger TD, Delgado MR, Gaebler-Spira D, et al. Classification and definition of disorders causing hypertonia in childhood. *Pediatrics.* 2003;111(1):e89–97.
37. Lundy C, Lumsden D, Fairhurst C. Treating complex movement disorders in children with cerebral palsy. *Ulster Med J.* 2009;78(3):157–63.
38. Amirsalari S, Dalvand H, Dehghan L, et al. The efficacy of botulinum toxin type A injection in the

- hamstring and calf muscles with and without serial foot casting in gait improvement in children with cerebral palsy. *Tehran Uni Med J.* 2011;69(8):509-17.
39. Meythaler JM. Concept of spastic hypertonia. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2001;12(4):725-32.
  40. Dalvand H, Dehghan L, Feizy A, et al. The effect of foot serial casting along with botulinum toxin type-a injection on spasticity in children with cerebral palsy. *J Kerman Uni Med Sci.* 2012;19(6):562-73.
  41. Mandigo CE, Anderson RC. Management of childhood spasticity: a neurosurgical perspective. *Pediatr Ann.* 2006;35(5):354-62.
  42. Beukelman DR, Mirenda P. *Augmentative and Alternative Communication: Management of Severe Communication Disorders in Children and Adults.* 2nd ed. Baltimore: Brookes Publishing; 1999. pp. 246-9.
  43. Berker N, Yalçın S, editors. *The HELP Guide to Cerebral Palsy.* 2nd ed. Washington, USA: Global Help; 2010. pp. 30-3.
  44. Ashworth B. Preliminary trial of carisoprodol in multiple sclerosis. *Practitioner.* 1964;192:540-2.
  45. Tilton AH. Management of spasticity in children with cerebral palsy. *Semin Pediatr Neurol.* 2004;11(1):58-65.
  46. Matthews DJ, Balaban B. Management of spasticity in children with cerebral palsy. *Acta Orthop Traumatol Turc.* 2009;43(2):81-6.
  47. Agnesi F, Johnson MD, Vitek JL. Deep brain stimulation: how does it work? *Handb Clin Neurol.* 2013; 116 : 39-54.
  48. Li Q, Qian ZM, Arbutnott GW, Key Y, Yung WH. Cortical effects of deep brain stimulation: Implications for the pathogenesis and treatment of Parkinson's disease. *JAMA Neurol.* 2014; 71:100-103.
  49. Arle JE, Mei LZ, Shils JL. Modeling of Parkinson's circuits and DBS electrode. I. Biophysical background and software. *Stereotact Function Neurosurgery.* 2008; 86 :1-15.
  50. Shils JL, Mei LZ, Arle JE. Modeling of Parkinson's circuits and DBS electrode. II. Evaluation of computer simulation model of basal ganglia with and without subthalamic nucleus stimulation. *Stereotact Function Neurosurgery.*2008; 86 :16-29.
  51. Chang JY, Shi LH, Luo F, Zhang WM, Woodward DJ. Studies on the neural mechanisms of deep brain stimulation in rodent models of Parkinson's disease. *Neurosci Biobehav Rev.* 2008; 32 :352-366.
  52. Fox SH, Katzenschlager R, Lim SY, Ravina B, Seppi K, Coelho M, et al. Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for motor symptoms of Parkinson's disease. *Move Disord.*2011; 26 (Ek 3):S2-41.
  53. Weaver FM, Follett K, Stern M, Hur K, Harris C, Marks WJ, Jr, et al: Dual deep brain stimulation versus best medical therapy for patients with advanced Parkinson's disease: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2009; 301:63-73.
  54. Davidoff RA: Antispasticity drugs: mechanisms of action. *Ann Neurol* 1985; 17: pp. 107-116.
  55. Hasnat MJ, Rice JE: Intrathecal baclofen for treating spasticity in children with cerebral palsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; CD004552
  56. Berweck S, Lütjen S, Voss W, et. al: Use of intrathecal baclofen in children and adolescents: interdisciplinary consensus table 2013. *Neuropediatrics* 2014; 45: pp. 294-308.
  57. Motta F, Antonello CE: Analysis of complications in 430 consecutive pediatric patients treated with intrathecal baclofen therapy: 14-year experience. *J Neurosurg Pediatr* 2014; 13: pp. 301-306.
  58. Vidailhet M, Jutras M-F, Grabli D, et. al: Deep brain stimulation for dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; 84: pp. 1029-1042.
  59. Leland A A, Turner M, Pattisapu JV: Best-practice surgical techniques for intrathecal baclofen therapy. *J Neurosurg Pediatr* 2006; 104: pp. 233-239.
  60. Middleton FA, StrickPL: "Basal Ganglia Output and Cognition: Evidence from Anatomical, Behavioral, and Clinical Studies". *Brain and Cognition.* 2000 42 (2): 183-200.
  61. Trepanier LL, Saint-Cyr JA, Lozano AM, Lang A E: "Neuropsychological consequences of posteroventral pallidotomy for the treatment of Parkinson's disease". *Neurology.* 1998 51 (1): 207-15.
  62. Merello M, Starkstein S, Nouzeilles MI, Kuzis G, Leiguarda R: "Bilateral pallidotomy for treatment of Parkinson's disease induced corticobulbar syndrome and psychic akinesia avoidable by globus pallidus lesion combined with contralateral stimulation". *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry.* 71 (5): 611-14.
  63. Ghika Joseph, Ghika-Schmid F, Fankhauser H, et al: "Bilateral simultaneous posteroventral pallidotomy for the treatment of Parkinson's disease: Neuropsychological and neurological side effects". *Journal of Neurosurgery.* 1999 91 (2): 313-21.
  64. Lipsman N, Schwartz ML, Huang Y, Lee L, Sankar T, Chapman M, Hynynen K, Lozano AM: MR-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor: a proof-of-concept study. *Lancet Neurol* 2013;12:462-468.
  65. Vansickle D, Volk V, Freeman P, Henry J, Baldwin M, Fitzpatrick CK: Electrode placement accuracy in robot-assisted asleep deep brain stimulation. *Annals of Biomedical Engineering* 47: 2019 1212-1222.
  66. Harary M, SegarDJ, Huang KT,Tafel IJ, Valdes PA, Cosgrove GR: Focused ultrasound in neurosurgery: a historical perspective. *Neurosurg Focus* 2018 44 (2): 1-9.
  67. Schlesinger I, Sinai A, Zaaroor M: MRI-Guided Focused Ultrasound in Parkinson's Disease: A Review. *Parkinson's Disease* 2017: 1-5.
  68. Enslin JMN, Langerak NG, Fieggan AG: The evolution of selective dorsal rhizotomy for the management of spasticity. *Neurotherapeutics* 2019;16:3-8
  69. Fasano VA, Broggi G, Zeme S: Intraoperative electrical stimulation for functional posterior rhizotomy. *Scand J Rehabil Med Suppl* 1988;17:149-154,

# BÖLÜM 111

## BAŞ AĞRISININ TANIM, TARİHÇE VE EPİDEMİYOLOJİSİ

Mehpare ÖZKAN<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Ağrı, özellikle baş ağrısı hem çocuklarda hem erişkinlerde günlük yaşam kalitesini etkilemekte, fonksiyonel kısıtlılığa neden olmakta ve iş gücü kaybına neden olmaktadır. Bu nedenle baş ağrısı tanımı ve tarihi, insanlık tarihi kadar eskidir ve çağlardır mitolojik, dini ve tıbbi kaynaklarda baş ağrısından bahsedilmiştir. Ayrıcalıklı kişilerden, yöneticilerden sıradan insanlara kadar toplumun her kesiminden insanları etkileyen baş ağrısı tedavisi, günümüzde olduğu gibi eski çağlarda da hekimlerin araştırma konusu olmuştur. Baş ağrısı ile ilgili yazılı ilk dokümantasyon 4000 yıl öncesinde Mezopotamya metinlerinde olmakla birlikte, 9000 yıl önce neolitik çağdan kalan kafataslarında bir tedavi şekli olarak kafatasından bir parça kemik çıkarma “trepanasyon” izleri bulunmuştur.<sup>1,2</sup> Trepanasyon yapılmış kafatasındaki iyileşme şekli, işlem sonrasında kemik oluşumunun devam ettiğini ve bu nedenle hastanın yaşadığını göstermektedir (Resim 1).

Tarih öncesi dönemlerde trepanasyonun kötü ruhların hastayı terk etmeleri için fiziksel yol açma amacı ile yapıldığına inanılmaktadır.<sup>1,3</sup> Daha sonraları Mısırlılar ve Babilliler baş



**Resim 1.** Trepanasyon sonrası kafatası kemiğindeki açıklığın yuvarlak şekli yeni kemik oluşumu olduğunu ve hastanın yaşadığını göstermektedir. Neolitik çağdan kalma bu kafatası İsviçre'nin Lozan Doğa Tarihi Müzesi'nde sergilenmektedir.<sup>2</sup>

ağrısında tanı, prognoz ve muayene kavramlarını ortaya atmışlardır. Tarihte ilk kez Ebers papirüsünde (M.Ö. 1550) migren tip baş ağrısı tanımlanmıştır. Bu dönemde migren tipi baş ağrıları ve eşlik eden bulantı gibi semptomlara karşı büyümlü sözler söylenmekte ve acı çeken kafadan iblisleri çıkartmak için zaman zaman

<sup>1</sup> Doç. Dr., VM Medical Park Pendik Hastanesi, mehparekafali@gmail.com

olarak bulunmuştur.<sup>37</sup> Avusturalyalı 10-17 yaş grubu çocuk ve ergenlerde yapılan longitudinal bir çalışmada katılımcılar 10-11 yaş, 12-13 yaş, 14-15 yaş ve 16-17 yaş gruplarına ayrılmış, kız ergenlerde baş ağrısı daha sık bildirirken, baş ağrısı sıklığının da yaş ile birlikte arttığı bildirilmiştir. Erkek ergenlerde ise yaş ile baş ağrısı sıklığındaki artış anlamlı bulunmamıştır. Aynı çalışmada baş ağrısı şiddetinden daha çok sıklığının fazla olması daha düşük yaşam kalitesi ile ilişkilendirilmiştir.<sup>38</sup> Erişkin prevalans çalışmalarında erişkinlerin %46-79'da herhangi bir tip baş ağrısı, %38-42'de GTBA, %11-35'te migren tipi baş ağrısı olduğu, ayda 15 gün ve daha fazla baş ağrısı olan bireylerin oranının ise %3-7,2 arasında olduğu bildirilmiştir.<sup>28,39</sup>

Migrenin sosyokültürel düzeyi daha yüksek, zeki kişilerde sık görüldüğüne inanılmaktaysa da toplum kaynaklı epidemiyolojik çalışmalarda bunu destekleyen veriler elde edilememiştir. Bu kanının nedeni olarak, sosyokültürel düzeyi yüksek kişilerin daha fazla gelirin olması ve buna bağlı olarak doktora ulaşmalarının daha kolay olduğu belirtilmektedir.<sup>40-42</sup> Irk ve coğrafya açısından incelendiğinde, migren en sık Amerika ve Avrupa'da daha sonra sırası ile Afrika ve Asya'da görülmektedir.<sup>43</sup> Migrenin yaş ile ilişkisine bakıldığında, 3-5 ve 5-7 yaş arası erkeklerde kızlardan daha fazla, 7-11 yaş arasında kız ve erkeklerde aynı oranda görülmekte iken, 11 yaşından sonra kızlarda erkeklerden daha fazla görülmektedir. On bir yaşına kadar GTBA sıklığı kızlar ve erkeklerde aynı oranda artarken 11 yaşından sonra sıklık sadece kızlarda artmaktadır.<sup>44</sup>

Küresel hastalık yükünü yıllık olarak bildiren "The Global Burden of Disease (GBD) Study 2020" raporunda (2019 yılında 204 ülkede, 369 hastalık ve yaralanmayı kapsamaktadır) baş ağrısı, 10-24 yaş arası bireyleri etkileyen ilk 5 hastalık içinde sayılmıştır.<sup>45</sup>

Sonuç olarak baş ağrısı, en sık görülen santsinir sistemi kaynaklı hastalıktır ve önemli

düzeyde engelliliğe yol açabilir. Özellikle 2010 yılı sonrası yapılan epidemiyolojik çalışmalarda baş ağrısı sıklığında önemli ölçüde artış bildirilmiştir. Baş ağrısı dünya çapında yaşam kalitesini etkileyen, günlük yaşam fonksiyonunu bozan, üretkenlikte kayba yol açan, ekonomik yükü fazla olan, sosyal iletişimi kısıtlayan, erişkinler kadar çocuk ve ergenleri de etkileyen büyük bir sağlık sorunudur. Bu nedenle ilk çağlardan günümüze kadar baş ağrısına yol açan nedenler, tetikleyici faktörler, cerrahi ve medikal tedaviler üzerine çok sayıda gözlem ve araştırma yapılmıştır. Tarih öncesi çağlardan beri üzerine yazılar yazılan baş ağrısı tedavisinde, özellikle koruyucu tedavide çok büyük ilerlemeler kaydedilememiş ve prevalansında artış bildirilmiştir. Dünya üzerinde insanlar yaşadıkça baş ağrısı büyük bir sağlık sorunu olmaya devam edecek gibi görünmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Magiorkinis E, Diamantis A, Mitsikostas DD, Androutsos G. Headaches in antiquity and during the early scientific era. *J Neurol.* Aug 2009;256(8):1215-1220.
2. Assina R, Sarris CE, Mammis A. The history of craniotomy for headache treatment. *Neurosurg Focus.* Apr 2014;36(4):E9.
3. Campillo D. Neurosurgical pathology in prehistory. *Acta Neurochir (Wien).* 1984;70(3-4):275-290.
4. Brasiliense LB, Safavi-Abbasi S, Crawford NR, Spetzler RF, Theodore N. The legacy of Hephaestus: the first craniotomy. *Neurosurgery.* Oct 2010;67(4):881-884; discussion 884.
5. Missios S. Hippocrates, Galen, and the uses of trepanation in the ancient classical world. *Neurosurg Focus.* 2007;23(1):E11.
6. Koehler PJ, van de Wiel TW. Aretaeus on migraine and headache. *J Hist Neurosci.* Dec 2001;10(3):253-261.
7. Koehler PJ, Boes CJ. A history of non-drug treatment in headache, particularly migraine. *Brain.* Aug 2010;133(Pt 8):2489-2500.
8. Gorji A, Khaleghi Ghadiri M. History of headache in medieval Persian medicine. *Lancet Neurol.* Dec 2002;1(8):510-515.
9. Sabuncuoğlu, S: Cerrahiyyetu'l Haniyye Istanbul Istanbul University 1465.
10. Rosner F. Headache in the writings of Moses Maimonides and other Hebrew sages. *Headache.* Jun 1993;33(6):315-319.

11. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. Headache Classification Committee of the International Headache Society. *Cephalalgia*. 1988;8 Suppl 7:1-96.
12. Karenberg A, Leitz C. Headache in magical and medical papyri of ancient Egypt. *Cephalalgia*. Nov 2001;21(9):911-916.
13. Koehler PJ. Prevalence of headache in Tulp's *Observationes Medicae* (1641) with a description of cluster headache. *Cephalalgia*. Oct 1993;13(5):318-320.
14. Isler H. Thomas Willis' two chapters on headache of 1672: a first attempt to apply the "new science" to this topic. *Headache*. Feb 1986;26(2):95-98.
15. Sjaastad O. The International Headache Society: The history of its founding. *Cephalalgia*. Jul 2017;37(8):723-729.
16. Bille BS. Migraine in school children. A study of the incidence and short-term prognosis, and a clinical, psychological and electroencephalographic comparison between children with migraine and matched controls. *Acta Paediatr Suppl*. May 1962;136:1-151.
17. Silberstein SD. The role of sex hormones in headache. *Neurology*. Mar 1992;42(3 Suppl 2):37-42.
18. Sillanpaa M. Prevalence of headache in prepuberty. *Headache*. Jan 1983;23(1):10-14.
19. Sillanpaa M, Anttila P. Increasing prevalence of headache in 7-year-old schoolchildren. *Headache*. Sep 1996;36(8):466-470.
20. Sillanpaa M, Piekala P, Kero P. Prevalence of headache at preschool age in an unselected child population. *Cephalalgia*. Nov 1991;11(5):239-242.
21. Dalsgaard-Nielsen T. Some aspects of the epidemiology of migraine in Denmark. *Headache*. Apr 1970;10(1):14-23.
22. Lipton RB, Silberstein SD, Stewart WF. An update on the epidemiology of migraine. *Headache*. Jun 1994;34(6):319-328.
23. Lipton RB, Stewart WF. The epidemiology of migraine. *Eur Neurol*. 1994;34 Suppl 2:6-11.
24. Stewart WF, Lipton RB, Celentano DD, Reed ML. Prevalence of migraine headache in the United States. Relation to age, income, race, and other sociodemographic factors. *JAMA*. Jan 1 1992;267(1):64-69.
25. Laurell K, Larsson B, Eeg-Olofsson O. Prevalence of headache in Swedish schoolchildren, with a focus on tension-type headache. *Cephalalgia*. May 2004;24(5):380-388.
26. Laurell K, Larsson B, Mattsson P, Eeg-Olofsson O. A 3-year follow-up of headache diagnoses and symptoms in Swedish schoolchildren. *Cephalalgia*. Jul 2006;26(7):809-815.
27. Zwart JA, Dyb G, Holmen TL, Stovner LJ, Sand T. The prevalence of migraine and tension-type headaches among adolescents in Norway. The Nord-Trøndelag Health Study (Head-HUNT-Youth), a large population-based epidemiological study. *Cephalalgia*. May 2004;24(5):373-379.
28. Stovner L, Hagen K, Jensen R, et al. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia*. Mar 2007;27(3):193-210.
29. Ozge A, Bugdayci R, Sasmaz T, et al. The sensitivity and specificity of the case definition criteria in diagnosis of headache: a school-based epidemiological study of 5562 children in Mersin. *Cephalalgia*. Dec 2002;22(10):791-798.
30. Ozge A, Sasmaz T, Cakmak SE, Kaleagasi H, Siva A. Epidemiological-based childhood headache natural history study: after an interval of six years. *Cephalalgia*. Jun 2010;30(6):703-712.
31. Unalp A, Dirik E, Kurul S. Prevalence and characteristics of recurrent headaches in Turkish adolescents. *Pediatr Neurol*. Feb 2006;34(2):110-115.
32. Akyol A, Kiyioglu N, Aydin I, et al. Epidemiology and clinical characteristics of migraine among school children in the Menderes region. *Cephalalgia*. Jul 2007;27(7):781-787.
33. Abu-Arafeh I, Razak S, Sivaraman B, Graham C. Prevalence of headache and migraine in children and adolescents: a systematic review of population-based studies. *Dev Med Child Neurol*. Dec 2010;52(12):1088-1097.
34. Wober-Bingol C. Epidemiology of migraine and headache in children and adolescents. *Curr Pain Headache Rep*. Jun 2013;17(6):341.
35. Wober-Bingol C, Wober C, Uluduz D, et al. The global burden of headache in children and adolescents - developing a questionnaire and methodology for a global study. *J Headache Pain*. Dec 11 2014;15:86.
36. Wober C, Wober-Bingol C, Uluduz D, et al. Undifferentiated headache: broadening the approach to headache in children and adolescents, with supporting evidence from a nationwide school-based cross-sectional survey in Turkey. *J Headache Pain*. Feb 27 2018;19(1):18.
37. Philipp J, Zeiler M, Wober C, et al. Prevalence and burden of headache in children and adolescents in Austria - a nationwide study in a representative sample of pupils aged 10-18 years. *J Headache Pain*. Nov 6 2019;20(1):101.
38. Wilkes MJ, Mendis MD, Bisset L, Leung FT, Sexton CT, Hides JA. The prevalence and burden of recurrent headache in Australian adolescents: findings from the longitudinal study of Australian children. *J Headache Pain*. Jun 1 2021;22(1):49.
39. Steiner TJ, Gururaj G, Andree C, et al. Diagnosis, prevalence estimation and burden measurement in population surveys of headache: presenting the HARDSHIP questionnaire. *J Headache Pain*. Jan 8 2014;15:3.
40. Bigal ME, Kolodner KB, Lafata JE, Leotta C, Lipton RB. Patterns of medical diagnosis and treatment of migraine and probable migraine in a health plan. *Cephalalgia*. Jan 2006;26(1):43-49.

41. Bille B. Migraine in childhood and its prognosis. *Cephalalgia*. Jun 1981;1(2):71-75.
42. Bille B. A 40-year follow-up of school children with migraine. *Cephalalgia*. Jun 1997;17(4):488-491; discussion 487.
43. Stang PE, Yanagihara PA, Swanson JW, et al. Incidence of migraine headache: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Neurology*. Sep 1992;42(9):1657-1662.
44. Mortimer MJ, Kay J, Jaron A. Epidemiology of headache and childhood migraine in an urban general practice using Ad Hoc, Vahlquist and IHS criteria. *Dev Med Child Neurol*. Dec 1992;34(12):1095-1101.
45. Diseases GBD, Injuries C. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. Oct 17 2020;396(10258):1204-1222.

# BÖLÜM 112

## BAŞ AĞRILARINDA PATOFİZYOLOJİ

Ayşe KARTAL<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Ağrı duyusu organizmanın kendisine zarar verme potansiyeli olan uyaranlardan uzaklaşmasını sağlayan karmaşık bir nörobiyoloji ve modülasyona sahip, gerçek ya da olası bir doku hasarı ile ilişkili nahoş bir yaşantıdır. Kronik ağrı durumunda, ağrı organizma için uyarıcı görevini yitirir ve kişi için kısıtlılık oluşturan bir rahatsızlık haline dönüşür.

### AĞRI DUYUSUNUN NÖROANATOMİSİ

Ağrı duyusu spinal kök veya kranial ganglionlarda lokalize psödonipolar primer duyuşal nöronların nosiseptör olarak isimlendirilen, oluşan spesifik reseptörlerinin zararlı mekanik, kimyasal ve termal uyaranlarla aktive edilmesi sonucu oluşur ve temel olarak miyelinsiz C lifleri ve ince miyelinli A delta lifleri ile santrale taşınır. Miyelinsiz C lifleri şiddetli mekanik, kimyasal, termal uyaranlarla aktive olur, kronik ve iyi lokalize edilemeyen yanıcı vasıftaki ağrılarının iletilmesinden sorumludur. Mekanik uyarılar reseptör iyon geçirgenliğini artırmak için reseptörü deforme ederken, kimyasalla bradikinin, serotonin, histamin vs membran geçirgenliğini etkilemek için direkt reseptöre

bağlanır. Prostaglandinler ve substans P direkt ağrı reseptörlerini aktive etmez, indirekt olarak membran geçirgenliği üzerine etki ederek ağrı oluşumunda rol alır.

A delta lifleri ise mekanik ve termal uyaranlardan etkilenir, keskin, iyi lokalize edilebilen ağrılarının iletilmesinde görev alır. Ayrıca normalde ağrı ile ilişkili olmayan mekanik-taktil uyarıların iletilmesinden sorumlu olan A beta lifleri de kronik ağrı evresinde inflamatuvar süreçlerin de katkısıyla fonksiyonel değişikliğe uğrayarak mekanik ve taktil uyarıların santrale ağrı duyusu şeklinde iletilmesinde rol alır.<sup>1</sup>

Somatik ve viseral yapılardan kaynaklanan ağrı duyusu, A-delta ve C liflerinin uyarıları taşıdığı, substance-P ve CGRP salgılayan nosiseptörlerin uzantıları medulla spinalise arka köklerden girerek dorsal boynuz hücrelerinde Lamina I, II ve V'de, protein ekspresyon etmeyen nosiseptörlerin uzantıları ise Lamina II'de sonlanır. Lamina I'deki hücreler başlıca ağrılı uyarılar ile aktive olduğu için nosiseptif nöronlar (NS), Lamina V'deki nöronlar ise geniş bir uyarı şiddetine yanıt verdiği için "Wide Dynamic Range, WDR nöronları olarak isimlendirilir.<sup>1,5</sup>

Lamina I ve V'den gelen lifler lateral talamusta başlıca ventral posterolateral (VPL) ve

<sup>1</sup> Doç. Dr., Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Kliniği, kartalays@gmail.com

sonları uyarıya devam eder, böylelikle daha fazla proinflatuar peptidin salınmasıyla inflamasyon cevabı uzar, daha fazla ağrı hissedilir. Ağrı trigeminal ganglion ve santral aksonları aracılığıyla trigeminal kaudal nükleus ve ön beyin bölgelerine iletilir, bu iletim sırasında beyin sapındaki sinaptik ağlar vasıtasıyla superior salivatuvar çekirdek, sfeonpalatin ganglion uyarılarak, nitrik oksit (NO) ve vazoaaktif intestinal peptid (VIP) salgılanır ve bu durum vazodilatasyon cevabının devam etmesine neden olur.<sup>13,14</sup> Beyin sapı yapılarının migren atakları sırasında aktif rol aldığı çeşitli görüntüleme metodları ile gösterildiğinden beyin sapının migrenin jeneratörü olabileceği yönünde düşünceler vardır.

Migren patofizyolojisinde öne sürülen bir başka teori ise seratonin reseptörleri ile ilgilidir. Ergot alkaloidi agonisti triptanların akut tedavideki etkinliği trigeminal akson uçlarında yoğun olarak bulunan 5HT-1B/D reseptörleri üzerinden trigeminal sinirin aktivasyonunu ve dolaylı olarak nöropeptid salınımını ve nörojenik inflamasyonu inhibe etmesi ile açıklanmaktadır.<sup>15</sup>

### Kortikal Yayılan Depresyon ve Migren Aurası:

Migren atağından önce ortaya çıkan somatosensoriyel belirtilerin oksipital korteksten başlayarak, beynin ön taraflarına doğru yavaş bir hızla (2-6 mm/dk) yayılan nöronal glial uyarılma ve eşlik eden uzamış inhibisyona neden olan depolarizasyon dalgasının (kortikal yayılan depresyon) neden olduğu bilinmektedir.<sup>16,17</sup>

### GERİLİM TİPİ BAŞ AĞRISININ PATOFİZYOLOJİSİ

Gerilim tipi baş ağrısının patogenezi tartışmalıdır, ağrının santral sinir sisteminden mi yoksa periferik ağrı mekanizmalarından mı kaynaklandığı henüz net aydınlatılamamıştır. Perikraniyal miyofasiyal yapılardaki hassasiyet nedeniyle miyofasiyal mekanizmaların pato-

fizyolojide rol aldığı üzerinde durulmaktadır. Perikraniyal kaslardan kaynaklanan nosiseptif uyarıların başa yansımaları sonucu baş ağrısının hissedildiği düşünülmektedir. Miyofasiyal ağrının oluş mekanizması da henüz tam bilinmemekle birlikte lokal iskemi, metabolizma, mikrosirkülasyonda bozukluk vb nedenlerle ortaya çıktığı veya periferik nosiseptör, servikal trigeminal nükleus ve supraspinal nöron düzeyinde sistemin aktive olması ya da supraspinal yapılardan inen anti-nosiseptif aktivitenin azalmasının miyofasiyal ağrı/hassasiyete yol açan muhtemel etkenler olduğu düşünülmektedir. Yine nosiseptif ve antinosiseptif sistem arasındaki dengesizliğin (nosiseptif nöronların sürekli uyarılması/antinosiseptif sistemin inkativasyonu) ağrının kronikleşmesine neden olduğu bilinmektedir.<sup>18</sup>

### KAYNAKLAR

1. Bourne S, Machado AG, Nagel SJ. Basic anatomy and physiology of pain pathways. *Neurosurg Clin N Am*. 2014;25:629-38.
2. Yam MF, Loh YC, Tan CS, Khadijah Adam S, Abdul Manan N, Basir R. General Pathways of Pain Sensation and the Major Neurotransmitters Involved in Pain Regulation. *Int J Mol Sci* 2018 24;19:2164
3. Ossipov MH, Dussor GO, Porreca F. Central modulation of pain. *J Clin Invest* 2010;120:3779-87
4. Farquhar-Smith WP. Anatomy, physiology and pharmacology of pain. *Anest Intensive Care Med* 2007;9:3-7.
5. Calvino B, Grilo RM. Central pain control. *Joint Bone Spine* 2006;73:10-6.
6. Noseda R, Burstein. Migraine pathophysiology: anatomy of the trigeminovascular pathway and associated neurological symptoms, cortical spreading depression, sensitization, and modulation of pain. *Pain* 2013;154:S44- S53
7. Vila-Pueyo M, Hoffmann J, Romero-Reyes M, Akerman S. Brain structure and function related to headache: Brainstem structure and function in headache. *Cephalalgia* 2019;39:1635-1660.
8. Burstein R, Yamamura H, Malick A, et al. Chemical stimulation of the intracranial dura induces enhanced responses to facial stimulation in brain stem trigeminal neurons. *J Neurophysiol* 1998; 79: 964-982.
9. Edvinsson L. Tracing neural connections to pain pathways with relevance to primary headaches. *Cephalalgia* 2011;31:737-747
10. Almeida TF, Roizenblatt S, Tufik S. Afferent pain pathways: a neuroanatomical review. *Brain Res* 2004;1000:40-56

11. Lewis DW. Toward the definition of childhood migraine, *Curr Opin Pediatr* 2004;16:628-63
12. Silberstein S. Migraine *Lancet* 2004;31:381-391
13. Bolay H, Reuter U, Dunn A, Huang Z, Boas D, Moskowitz A. Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model. *Nature Medicine*, 2002;8:136-42.
14. Reuter U, Bolay H, Jansen-Olesen I, et al. Delayed inflammation in rat meninges: implications for migraine pathophysiology. *Brain* 2001; 124:2490-2502.
15. Türkiye Klinikleri Nöroloji Cilt:1, Sayı:2, Ağustos 2003
16. Zhang XC, Levy D, Nosedá R, et al. Activation of meningeal nociceptors by cortical spreading depression: implications to migraine with aura. *J Neurosci*. 2010;30:8807–8814
17. Lauritzen M. Pathophysiology of the migraine aura. The spreading depression theory. *Brain*. 1994;117:199–210.
18. Silberstein SD, Lipton RB, Goadsby PJ. Headache In *Clinical Practice*. (2 Ed). Oxford, England: Martin Dunitz, 2002: Part 2: p.69-181.

# BÖLÜM 113

## BAŞ AĞRILARINDA ETİYOLOJİ

Gülen GÜL MERT<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Baş ağrısı, pediatrik acil servislerine başvurunun en sık üçüncü nedenidir.<sup>1</sup> Çocukların yaşam tarzlarının değişmesi nedeniyle son yıllarda baş ağrısı insidansı giderek artmaktadır. Okul öncesi dönemde sıklığı %37-51 arasında iken, adolesanlarda oran %57-82'e kadar çıkabilmektedir. Çocukların %90'ının, 18 yaşa kadar hayatlarının bir döneminde baş ağrısı şikayeti olmaktadır. Baş ağrısı, küçük yaşlarda erkek çocuklarda sıklıkla, 7-11 yaş arasında cinsiyet farkı gözetmez. Ergenlikle birlikte ise sıklığı kızlarda artar. Çocuklarda görülen baş ağrısının erişkin dönemde görülenlere göre farklılıkları mevcuttur. Küçük çocukların ağrının özelliklerini ve lokalizasyonunu tanımlamaları güçtür, aynı tip baş ağrısı çocuklarda yetişkinlere göre farklı bulgular verebilir.<sup>1-3</sup>

Çocukluk çağı baş ağrıları genellikle kendi kendini sınırlayan ve tedavi ile düzelen durumlardan kaynaklanmaktadır.<sup>4</sup> Viral enfeksiyonlar, sinüzit, migren ve travma sonrası oluşan baş ağrıları en sık nedenler arasındadır. Okula devamsızlığın ana nedeni olup, çocuğun okul performansını ve günlük aktivitelerini olumsuz olarak etkilemektedir. Baş ağrısı yakınması

ile getirilen her hastanın öncelikle öyküsü alınır, nörolojik ve fizik muayenesi yapılır, tanısal testler ona göre planlanır. Tekrarlayan baş ağrıları olan çocuklarda sistemik ve nörolojik muayene normale elektroensefalografi (EEG), lomber ponksiyon (LP) ve nörogörüntüleme yapılması gerekmezken, çocuklarda baş ağrılarının kırmızı bayraklar semptom ve bulguları varsa (ilk ve çok şiddetli başlayan akut baş ağrısı, anormal nörolojik bulgular, çocuğun 6 yaşından küçük olması, ailede primer baş ağrısı öyküsünün olmaması, daha önce olan ağrının tipinde değişiklik olması, ağrının şiddetinin öksürme ve ıkmayla artması, uykudan uyanırdan, özellikle sabah olan ve kusmanın eşlik ettiği baş ağrısı, eşlik eden bilinç değişikliği, epileptik nöbetler varlığı, immunsupresif veya nörokütan bulguların olması) acil nörogörüntüleme planlamak gerekir.<sup>5-7</sup>

### PATOFİZYOLOJİ

Beynin kendisi ağrıya duyarlı değildir. Buna karşın intrakranial (duramater, serebral damarlar, venöz sinüsler) ve ekstrakraniyal (perioist, orofarinks, orbita, sinüsler, iç kulak, kaslar) yapılar ağrıya duyarlıdır ve bu yapıların fiziksel, kimyasal ve inflamatuvar olarak etkilenmesiyle

<sup>1</sup> Doç. Dr., Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD., gmert@cu.edu.tr

şeklinde, orbital, supraorbital ve/veya temporal bölgede tek taraflı olarak meydana gelir. Ağrı şiddetlidir, günde birkaç kez meydana gelebilir ve birkaç dakika ile 3 saat arasında sürer. Baş ağrısı ile birlikte gözlerde sulanma, kızarma, burun tıkanıklığı, burun akıntısı, terleme, miyozis, pitozis ve/veya palpebral ödem ve konjonktival kızarıklık görülebilir. Ataklarda migreni olanların aksine yatmak, uyumak yerine sürekli dolaşırlar. Paroksizmal hemikraniye ataklar küme baş ağrısına göre daha kısa sürelidir ancak daha sık görülür, indometasin yanıtı tanısaldır.<sup>19,21</sup>

### DİĞER BİRİNCİL BAŞ AĞRILARI

Eforla ilgili birincil baş ağrıları, çocuklarda nadir olmayıp baş ağrısı herhangi bir egzersizle ortaya çıkabilir. Baş ağrısı, fiziksel aktivite sırasında veya hemen sonrasında ortaya çıkar ve indometasine yanıt verebilir. Fiziksel aktivite sırasında baş ağrısı ortaya çıktığında ikincil nedenleri dışlamak gerekmektedir. Çocuklarda hipnik baş ağrısı sık değildir. En önemli özelliği, genellikle her gece aynı saatte uykudan uyandıran bir baş ağrısı olmasıdır. Ağrı genellikle bilateral, frontal veya frontal-temporal bölgede kısa sürelidir. Primer saplanıcı baş ağrısı, çok kısa süreli ataklarla karakterize, ağırlıklı olarak trigeminal sinirin birinci dalına uyan bölgede görülen bir primer baş ağrısıdır.<sup>1,21</sup>

### SEKONDER BAŞ AĞRILARI

Sekonder baş ağrıları, santral sinir sistemini veya diğer sistemleri tutan hastalıkların tetiklediği kabul edilen, yeni başlayan, diğer adıyla organik baş ağrılarıdır. Sekonder baş ağrılarının kendine özgü bir tipi yoktur, her türlü primer baş ağrısını taklit edebilirler. Çocukluk çağında sekonder baş ağrıları daha sık üst solunum yolu enfeksiyonları, sinüzit ve sistemik enfeksiyonlara bağlı olur. Sekonder baş ağrılarını genel olarak ICHD-3, travmaya bağlı baş

ağrıları, kraniyal veya servikal vasküler bozukluklara bağlı baş ağrıları, vasküler olmayan intrakraniyal bozukluklara bağlı baş ağrıları, madde kullanımına veya yoksunluğuna bağlı baş ağrıları, enfeksiyona bağlı baş ağrıları, homeostaz bozukluğuna bağlı baş ağrıları ve psikiyatrik bozukluklara bağlı baş ağrıları olarak sınıflandırır. Kafa içi basıncının artmasına bağlı baş ağrıları, hastayı gece uykudan uyandıran ve sabah erken saatlerde olan ağrı ile ilişkilidir. Primer baş ağrısı atakları olan çocukların da %25'i geceleri uyanabilir ve ağrı genellikle çocuk uyumadan önce başlar. Hastayı değerlendirirken 'kırmızı bayraklar' olarak adlandırılan semptom ve bulgulara çok dikkat etmek gerekir.<sup>15,19,25</sup>

Sonuç olarak, baş ağrısı pediatrik hastalarda genellikle primer nedenlere bağlıdır. Ayrıntılı anamnez, fizik ve nörolojik muayene, gerekirse yardımcı laboratuvar yöntemleriyle altta yatan nedenlerin bulunması çok önemlidir.

### KAYNAKLAR

1. Raucci U, Della Vecchia N, Ossella C, et al. Management of childhood headache in the emergency department. review of the literature. *Frontiers in neurology*. 2019;10:886.
2. Barea L, Tannhauser M, Rotta N. An epidemiologic study of headache among children and adolescents of southern Brazil. *Cephalalgia*. 1996;16(8):545-9.
3. Abu-Arafeh I, Razak S, Sivaraman B, Graham C. Prevalence of headache and migraine in children and adolescents: A systematic review of population-based studies. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2010;52(12):1088-97.
4. Kan L, Nagelberg J, Maytal J. Headaches in a pediatric emergency department: etiology, imaging, and treatment. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2000;40(1):25-9.
5. Burton LJ, Quinn B, Pratt-Cheney JL, Pourani M. Headache etiology in a pediatric emergency department. *Pediatric emergency care*. 1997;13(1):1-4.
6. Zhou AZ, Marin JR, Hickey RW, Ramgopal S. Serious diagnoses for headaches after ED discharge. *Pediatrics*. 2020;146(5).
7. Lewis D, Ashwal S, Dahl G, et al. Practice parameter: evaluation of children and adolescents with recurrent headaches: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology*. 2002;59(4):490-8.

8. Ropper AH, Messoud Ashina, MD, Ph. D., DM Sci. *N Engl J Med.* 2020;383:1866-76.
9. Qubty W, Patniyot I. Migraine pathophysiology. *Pediatric neurology.* 2020;107:1-6.
10. Kaube H, Katsarava Z, Przywara S, Drepper J, Ellrich J, Diener H-C. Acute migraine headache: possible sensitization of neurons in the spinal trigeminal nucleus? *Neurology.* 2002;58(8):1234-8.
11. Bahra A, Matharu M, Buchel C, Frackowiak R, Goadsby P. Brainstem activation specific to migraine headache. *The lancet.* 2001;357(9261):1016-7.
12. Gursoy-Ozdemir Y, Qiu J, Matsuoka N, et al. Cortical spreading depression activates and upregulates MMP-9. *The Journal of clinical investigation.* 2004;113(10):1447-55.
13. Hamel E. The biology of serotonin receptors: focus on migraine pathophysiology and treatment. *Canadian journal of neurological sciences.* 1999;26(3):2-6.
14. Fan P, Kuo P, Chang S, Lee W, Wu R, Chiou L. Plasma calcitonin gene-related peptide in diagnosing and predicting paediatric migraine. *Cephalalgia.* 2009;29(8):883-90.
15. Lewis DW, Koch T. Headache evaluation in children and adolescents: when to worry? When to scan? *Pediatric annals.* 2010;39(7):399-406.
16. Papetti L, Capuano A, Tarantino S, Vigevano F, Valeriani M. Headache as an emergency in children and adolescents. *Current pain and headache reports.* 2015;19(3):3.
17. Langdon R, DiSabella MT. Pediatric headache: an overview. *Current problems in pediatric and adolescent health care.* 2017;47(3):44-65.
18. Lewis DW. Headaches in children and adolescents. *American family physician.* 2002;65(4):625.
19. Arnold M. Headache classification committee of the international headache society (IHS) the international classification of headache disorders. *Cephalalgia.* 2018;38(1):1-211.
20. Kelly M, Strelzik J, Langdon R, DiSabella M. Pediatric headache: overview. *Current opinion in pediatrics.* 2018;30(6):748-54.
21. Özge A, Faedda N, Abu-Arafeh I, et al. Experts' opinion about the primary headache diagnostic criteria of the ICHD-beta in children and adolescents. *The journal of headache and pain.* 2017;18(1):1-9.
22. Genizi J, Khourieh Matar A, Zelnik N, Schertz M, Srugo I. Frequency of pediatric migraine with aura in a clinic-based sample. *Headache: The Journal of Head and Face Pain.* 2016;56(1):113-7.
23. Lebron D, Vasconcellos E, editors. *The episodic syndromes that maybe associated with migraines. Seminars in pediatric neurology;* 2016: Elsevier.
24. Jacobs H, Gladstein J. Pediatric headache: a clinical review. *Headache [Internet].* 2012 Feb; 52 (2): 333-9. 2012.
25. Roser T, Bonfert M, Ebinger F, Blankenburg M, Ertl-Wagner B, Heinen F. Primary versus secondary headache in children: a frequent diagnostic challenge in clinical routine. *Neuropediatrics.* 2013;44(01):034-9.

# BÖLÜM 114

## BAŞ AĞRISININ SINIFLANDIRILMASI

Serap BİLGE<sup>1</sup>  
Faruk İNCECIK<sup>2</sup>

### GİRİŞ

Baş ağrısı ana semptom ve eşlikçi belirti olarak her aşamadaki hekime en sık başvuru nedenlerinden birisidir. Baş ağrısı gibi klinik bozukluklar için sınıflandırma şemaları tedavi, araştırma, klinisyenler ve dünya çapındaki profesyoneller arasındaki iletişimin ve yaklaşımların standartlaştırılması için gereklidir. Sınıflandırma, değişkenliği en aza indirir ve tekdüzelik sağlar.

Baş ağrısı bozukluklarında hala en önemli tanı temeli klinik değerlendirmedir. Ek olarak, spesifik testin yokluğundan, çeşitli birincil baş ağrısı tiplerini ayırt etmek için klinik kriterler temel oluşturmaktadır. Baş ağrılarının doğru tanı ve tedavisi için, ayrıca baş ağrıları ile ilgili bilimsel araştırmalarda olgu gruplarının seçiminde ortak bir dil oluşturmak amacı ile baş ağrılarının bir sınıflamasının olması ve tanı ölçütlerinin de belirlenmesi gereksinimi doğmuştur.

Baş ağrısı tiplerinin uniform olmadığı ve tanı ölçütlerinin bulunmadığı bir dönemde 1962 yılında Ad-Hoc komitesi baş ağrılarının sınıflaması konusunda önemli bir adım atmıştır.<sup>1</sup> Ancak farklı yorumlara açık bu sınıflama

ve primer baş ağrılarının biyolojik temeli konusundaki hızlı gelişmeler bu sınıflamayı geçersiz kılmıştır. Bu tartışmalar ışığında 1988 yılında Uluslararası Baş ağrısı Derneği (IHS) tarafından, ilk Uluslararası Baş ağrısı Bozuklukları Sınıflandırması (ICHD-I) yayınlandı.<sup>2</sup> Bu sınıflandırma yetişkin ve pediatrik nörologlar tarafından kullanılmaya başlandı. İlk defa baş ağrısı türlerinin hiyerarşik bir düzende tanı ölçütlerinin yanı sıra klinik özelliklerine göre açıklayan bir kurguyu yansıtıyordu. Yıllarca yararlı bir rehber olarak hekimlerin kullanımına sunulan bu sınıflama için yapılan eleştiriler doğrultusunda 2004 yılında ikinci sınıflama yayınlanmıştır (ICHD-II).<sup>3</sup> İlk sınıflandırmadaki kurguya sadık kalmakla birlikte detayları daha iyi veriyordu ancak kronik migrenin ihmal edilmesi gibi bazı kısıtlamaları da beraberinde getirmişti. Tanı ölçütleri dışında tartışmalı tanıları içeren ekler bölümü de ilk sınıflamaya oranla hayli genişti. Çocuklar için ICHD-II daha uygulanabilir hale gelmesi için gerekli değişiklikler önerilmiştir. 2013 yılında ICHD-III beta sürümünün yeni bir eki IHS tarafından ortaya konulmuştur.<sup>4</sup> Revizyonlarla birlikte, 2018 yılında baş ağrısının üçüncü sınıflaması (ICHD-III) yayınlanmıştır (Tablo1).<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD., sarabsmustafa@hotmail.com

<sup>2</sup> Prof. Dr., Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD., fincecik@yahoo.com

II sınıflamasında ikincil baş ağrısı için gerekli teşhisten önce altta yatan nedensel bozukluğun remisyonu veya iyileşmesi gerekliydi. Yeni ICHD-III tanı kriterlerinde ikincil hastalığın prezentasyonunda veya altta yatan bozukluk onaylanır onaylanmaz tanı konulabilir. Akut bozuklukta, akut bozukluğun başlangıcı ve baş ağrısı başlangıç arasında yakın bir zamansal ilişki genellikle yeterlidir.

ICHD-III sınıflamasındaki değişiklikler özet bir şekilde ve pediatrik hastalarında uygulanabilirliği ile var olan fikir ayrılıkları burada sunulmuştur. Daha detaylı bilgi almak ve bu kılavuzları inceleyebilmek için International Headache Society web sitesini ziyaret edilebilir ([www.ihs-headache.org](http://www.ihs-headache.org)) veya <https://ichd-3.org/>.

## SONUÇ

Baş ağrısı alanında çalışan hekimlerin ortak dili konuşmaları, araştırma sonuçlarının karşılaştırılabilir kılınması ve geliştirilebilmesi için sınıflamalar gereklidir. Ancak her yeni sınıflamada her ne kadar bir öncekine göre tüm olguları kapsama amacı olsa da her dönemde ölçütleri bire bir karşılamayan olgular olacaktır. ICHD sınıflaması, çocuklarda ve yetişkinlerde baş ağrılarının teşhisinde tutarlı bir yaklaşımla sonuçlanmıştır. Birincil baş ağrısı bozuklukları için tanı kriterleri giderek daha sağlam hale gelmektedir. Bununla birlikte, ikincil baş ağrısı bozukluklarının çoğu için tanı kriterleri klinik

uygulama için yetersizdir ve özellikle çocuklar için devam eden iyileştirmelerin yapılması gerekmektedir.

ICHD-III, baş ağrısı alanındaki araştırmalara yeni bir ivme kazandıracaktır. ICHD sınıflamasındaki baş ağrısı tanılarının çoğu çocuklar için geçerli değildir ve tanı kriterleri çocuğa daha özgü hale getirilmesi gereklidir. Sonuç olarak ICHD-III araştırmalara dayansa da, çocuklarda henüz uygulanabilirliği test edilmediğinden, çocuklar için ayrı bir kullanıcı dostu ICHD sınıflamasına veya daha fazla araştırmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Ad Hoc Committee on Classification of headache of NINDS. JAMA. 1962;179:127-128.
2. International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgia and facial pain. Cephalalgia. 1988;8(Suppl 7):1-96.
3. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders. 2nd edition. Cephalalgia 2004;24 (Suppl 1):9-160.
4. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version) Cephalalgia. 2013;33(9):629-808
5. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia. 2018;38(1):1-211.
6. Albers L, Straube A, Landgraf MN, Heinen F, von Kries R. High diagnostic stability of confirmed migraine and confirmed tension-type headache according to the ICHD-3 beta in adolescents. J Headache Pain. 2014;15(1):36-40.

# BÖLÜM 115

## ÇOCUKLUK ÇAĞINDA MİGREN

Bilge ÖZGÖR<sup>1</sup>  
Serdal GÜNGÖR<sup>2</sup>

### GİRİŞ

Migren, çocukluk çağı ve adölesanlarda primer baş ağrısı nedenleri içinde ilk sırada yer almaktadır. Çoğunlukla tekrarlayıcı ataklar halinde veya nadiren kronik olarak seyredabilen baş ağrısına bulantı, kusma, fonofobi, fotofobi ve hareketle artan ağrı gibi bulgular sıklıkla eşlik eder. Migren atağı süresi bireylerde farklılık gösterse de prodromal dönem, aura (var/yok), ağrı ve ağrı sonrası olarak dört temel fazda gerçekleşir. Süt çocuğu döneminden itibaren her yaşta görülür. Migren sıklığı 10 yaşa kadar cinsiyet farkı olmaksızın yaklaşık %5 olarak bildirilmektedir ve bu grubun yarısını 7 yaş altı çocuklar oluşturur. Puberte ile kızlarda sıklık artar ve genellikle aile hikâyesi eşlik eder.<sup>1</sup> Migren prevalansı puberte sonrası kızlarda %23, erkeklerde %7 olarak bildirilmektedir.<sup>2</sup> Ardışık 3 ay boyunca ve ayın en az 15 günü devam eden kronik migrenin sıklığı 12-17 yaş arasında %1-2 olarak bildirilmektedir.<sup>3</sup>

Migren patofizyolojisini açıklayan tek bir mekanizma bulunmamaktadır.<sup>4</sup> Temel olarak çok çeşitli uyarılarla gelişen primer nöronal disfonksiyon ağrıdan sorumludur. Bu uyarılar hem genetik hem de çevresel kaynaklı olabilir.<sup>5</sup>

Kafa içinde büyük serebral damarlar, pial damarlar, venöz sinüsler ve duramater ağrıya duyarlı iken kafa dışında kafa derisi ve arterleri, periost, diş etleri, kaslar ve fasyalar ağrıya duyarlı olan yapılardır. Migren ağrısı esas olarak ağrıya duyarlı olan intrakranial ve ekstrakranial damarların genişlemesi ile oluşur. Migren ağrısının oluşumunda meningeal kan damarlarını çevreleyen trigeminal sinirin oftalmik dalları ile birinci ve ikinci servikal spinal sinirler tarafından oluşturulan trigeminovasküler ve trigeminoservikal ağrı kompleksleri en çok üzerinde durulan mekanizmalardan biridir. Bu sinir uçları özellikle orta meningeal damarlar üzerinde etkilidir ve bu damarların vazodilatasyonu ile migren ağrısı oluşur. Genişleyen damarın ağrı ile aynı tarafta olduğu gösterilmiştir. Tedavide kullanılan triptanlar, 5-hidroksitriptamin (5-HT<sub>1B/D</sub>) reseptör agonistidir ve vazokonstriksiyon sağlar.<sup>6</sup> Ancak literatürde bu teoriyi zayıflatan çalışmalar da dikkati çekmektedir. Magnetik rezonans (MR) anjiyografi ile migren atağı sırasında intrakranial damarlarda orta derece genişleme olurken ekstrakranial bölgede bu genişleme olmadığı gösterilmiştir.<sup>7</sup> Triptanlar reseptör uyarımı dışında trigeminal sinir terminal bölgesinde yer

<sup>1</sup> Dr. Öğr., Üyesi İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD., bilge.ozgor@inonu.edu.tr

<sup>2</sup> Prof. Dr., Serbest Hekim, Malatya gungorserdal@yahoo.com

niyal manyetik stimülasyonun çocuklarda kullanımını henüz bulunmamaktadır. Davranışsal terapi ve biyofeedback diğer alternatif yöntemleridir.

## KAYNAKLAR

- Victor TW, Hu X, Campbell JC, Buse DC, Lipton RB. Migraine prevalence by age and sex in the United States: a life-span study. *Cephalalgia*. 2010 Sep 30;9:1065-72.
- MacGregor EA. In the clinic. Migraine. *Ann Intern Med*. 2013 Nov 5;159:ITC5-1-15.
- Arruda MA, Bigal ME. Migraine and migraine subtypes in preadolescent children: association with school performance. *Neurology*. 2012 Oct 30;79:1881-8.
- Ducros A, Tournier-Lasserre E, Bousser MG. The genetics of migraine. *Lancet Neurol*. 2002 Sep 1;5:285-93.
- Qubty W, Patniyot I. Migraine Pathophysiology. *Pediatr Neurol*. 2020 Jun;107:1-6.
- Parsons AA, Whalley ET. Characterization of the 5-hydroxytryptamine receptor which mediates contraction of the human isolated basilar artery. *Cephalalgia*. 1989 Sep 9;9:47-51.
- Amin FM, Asghar MS, Hougaard A, et al. Magnetic resonance angiography of intracranial and extracranial arteries in patients with spontaneous migraine without aura: a cross-sectional study. *Lancet Neurol*. 2013 May 12;5:454-61.
- Jansen-Olesen I, Mortensen A, Edvinsson L. Calcitonin gene-related peptide is released from capsaicin-sensitive nerve fibres and induces vasodilatation of human cerebral arteries concomitant with activation of adenylyl cyclase. *Cephalalgia*. 1996 Aug 16;5:310-6.
- Fan PC, Kuo PH, Chang SH, Lee WT, Wu RM, Chiou LC. Plasma calcitonin gene-related peptide in diagnosing and predicting paediatric migraine. *Cephalalgia*. 2009 Aug 29;29:883-90.
- Gursoy-Ozdemir Y, Qiu J, Matsuoka N, et al. Cortical spreading depression activates and upregulates MMP-9. *J Clin Invest*. 2004 May 113;10:1447-55.
- Chugani DC, Niimura K, Chaturvedi S, Muzik O, Fakhouri M, Lee ML, Chugani HT. Increased brain serotonin synthesis in migraine. *Neurology*. 1999 Oct 22;53:1473-9.
- Chugani DC, Niimura K, Chaturvedi S, Muzik O, Fakhouri M, Lee ML, Chugani HT. Increased brain serotonin synthesis in migraine. *Neurology*. 1999 Oct 22;53:1473-9.
- Sarisoy S, Aydın ÖF, Sungur M, et al. The relationship between migraine and right-to-left shunt in children. *Eur J Pediatr*. 2011 Mar 170;3:365-70.
- McCandless RT, Arrington CB, Nielsen DC, Bale JF Jr, Minich LL. Patent foramen ovale in children with migraine headaches. *J Pediatr*. 2011 Aug 159;2:243-7.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018 Jan 38;1:1-211.
- Goadsby PJ, Holland PR, Martins-Oliveira M Hoffmann J, Schankin C, Akerman S. Pathophysiology of Migraine: A Disorder of Sensory Processing. *Physiol Rev*. 2017 Apr 97;2:553-622
- Cuvellier JC, Mars A, Vallée L. The prevalence of premonitory symptoms in paediatric migraine: a questionnaire study in 103 children and adolescents. *Cephalalgia*. 2009 Nov 29;29:1197-201.
- Karsan N, Bose P, Goadsby PJ. The Migraine Premonitory Phase. *Continuum (Minneapolis Minn)*. 2018 Aug 24;4:996-1008.
- Viana M, Linde M, Sances G, et al. Migraine aura symptoms: Duration, succession and temporal relationship to headache. *Cephalalgia*. 2016 Apr 36;5:413-21
- Kissoon NR, Cutrer FM. Aura and Other Neurologic Dysfunction in or with Migraine. *Headache*. 2017 Jul 57;7:1179-1194.
- Hansen JM, Lipton RB, Dodick DW, et al. Migraine headache is present in the aura phase: a prospective study. *Neurology*. 2012 Nov 13;79:2044-9.
- Dooley JM, Pearlman EM. The clinical spectrum of migraine in children. *Pediatr Ann*. 2010 Jul;39(7):408-15.
- Gelfand AA, Reider AC, Goadsby PJ. Cranial autonomic symptoms in pediatric migraine are the rule, not the exception. *Neurology*. 2013 Jul 81;5:431-6.
- Kelman L. The triggers or precipitants of the acute migraine attack. *Cephalalgia*. 2007 May 27;5:394-402
- Finocchi C, Sivori G. Food as trigger and aggravating factor of migraine. *Neurol Sci*. 2012 May;33:1:77-80.
- Silberstein SD. Practice parameter: evidence-based guidelines for migraine headache (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2000 Sep 26;55:754-62.
- Bartsch T, Knight YE, Goadsby PJ. Activation of 5-HT(1B/1D) receptor in the periaqueductal gray inhibits nociception. *Ann Neurol*. 2004 Sep 56;3:371-81.
- Patniyot I, Qubty W. Short-term Treatment of Migraine in Children and Adolescents. *JAMA Pediatr*. 2020 Aug 1;174:789-790.
- Evans RW. Concomitant triptan and SSRI or SNRI use: what is the risk for serotonin syndrome? *Headache*. 2008 Apr 48;4:639-40.
- Wolters Kluwers. Pathophysiology, clinical manifestations, and diagnosis of migraine in adults (24.06.2021 tarihinde <https://www.uptodate.com/contents/pathophysiology-clinical-manifestations-and-diagnosis-of-migraine-in-adresinden-ulaşılmıştır>)

31. Derosier FJ, Lewis D, Hershey AD, et al. Randomized trial of sumatriptan and naproxen sodium combination in adolescent migraine. *Pediatrics*. 2012 Jun 129;6:1411-20.
32. Fuhrman B, Zimmerman J, eds. *Pediatric Critical Care*. 5th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Health; 2015
33. Talai A, Heilbrunn B. Ondansetron for Acute Migraine in the Pediatric Emergency Department. *Pediatr Neurol*. 2020 Feb 103:52-56.
34. Kliegman RM and St. Geme J, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 21st ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2020
35. Lewis DW, Winner P. The pharmacological treatment options for pediatric migraine: an evidence-based appraisal. *NeuroRx*. 2006 Apr 3;2:181-91.
36. Oskoui M, Pringsheim T, Billingham L, et al. Practice guideline update summary: Pharmacologic treatment for pediatric migraine prevention: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. *Neurology*. 2019 Sep 10;93:500-509.
37. O'Brien HL, Kabbouche MA, Hershey AD. Treating pediatric migraine: an expert opinion. *Expert Opin Pharmacother*. 2012 May 13;7:959-66.
38. Winner P, Pearlman EM, Linder SL, Jordan DM, Fisher AC, Hulihan J; Topiramate Pediatric Migraine Study Investigators. Topiramate for migraine prevention in children: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache*. 2005 Nov-Dec 45;10:1304-12.
39. Lewis D, Winner P, Saper J, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of topiramate for migraine prevention in pediatric subjects 12 to 17 years of age. *Pediatrics*. 2009 Mar 123;3:924-34.
40. O'Brien HL, Kabbouche MA, Hershey AD. Expert Opin Pharmacother. Treating pediatric migraine: an expert opinion. 2012 May 13;7:959-66.
41. Locher C, Kossowsky J, Koechlin H, et al. Efficacy, Safety, and Acceptability of Pharmacologic Treatments for Pediatric Migraine Prophylaxis: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 2020 Apr 1;174(4):341-349.
42. Sorge F, De Simone R, Marano E, Nolano M, Orefice G, Carrieri P. Flunarizine in prophylaxis of childhood migraine. A double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Cephalalgia*. 1988 Mar 8;1:1-6.
43. Asghar SJ, Milesi-Hallé A, Kaushik C, Glasier C, Sharp GB. Variable manifestations of familial hemiplegic migraine associated with reversible cerebral edema in children. *Pediatr Neurol*. 2012 Sep 47;3:201-4.
44. Szperka CL, VanderPluym J, Orr SL, et al. Recommendations on the Use of Anti-CGRP Monoclonal Antibodies in Children and Adolescents. *Headache*. 2018 Nov 58;10:1658-1669.

# BÖLÜM 116

## MİGREN VARYANTLARI

Alper İbrahim DAİ<sup>1</sup>  
Eda KENT<sup>2</sup>

### GİRİŞ

Çocukluk çağı epizodik sendromları, periyodik olarak geri dönüşümlü ve stereotipik ataklarla karakterizedir. Tüm bu bozukluklar için önemli ortak özellik, ataklar arasında hastaların sağlıklı olması ve nörolojik muayenelerinin normal olmasıdır.<sup>1,2</sup> Epizodik sendromlu çocuklar ile migrenli çocuklar arasında sosyal vedemografik faktörler, tetikleyici ve hafifletici faktörler ve eşlik eden gastrointestinal, nörolojik ve vazomotor özellikleri arasında güçlü benzerlikler vardır.<sup>3</sup> Çocukluk çağı epizodik sendromuna sahip hastalar sıklıkla migren için pozitif bir aile öyküsüne sahiptir. Daha erken başlangıçlı epizodik sendromları olan çocuklar sonunda ergenlik veya yetişkin yaşta migren geliştirebilir. Ayrıca migrene özgü ilaçlar (triptanlar) ile gözlenen klinik iyileşme epizodik sendromların migren ile ilişkisini doğrulamaktadır. Çocukluk çağı epizodik sendromunun teşhisi bir dışlama tanısıdır ve epilepsi, metabolik bozukluklar, iskemik olaylar veya psiko-lojik bozukluklar gibi diğer sebeplerle ayırıcı tanı için özenli bir hikaye, fizik muayene ve uygun nörolojik tanı çalışmalarını içerir.

ICHD-III beta tanı kriterlerinde benign paroksizmal tortikollis, benign paroksizmal vertigo, siklik kusma sendromu ve abdominal migren “migren ile ilişkili olabilecek epizodik sendromlar” olarak tanımlanmaktadır.<sup>4</sup>

2001 yılında Jan infantil kolik ve migren arasındaki ilişkiyi belgelemiştir.<sup>5</sup> Verileri, migreni olan çocukların bir infantil kolik öyküsü ve ailede infantil kolik veya migren öyküsünün birinci dereceden akrabalarının herhangi birinde bulunma olasılığının daha yüksek olduğunu göstermiştir. Jan, genetik olarak yatkın bebeklerde ağrının ve ağlamanın, yaşa özgü bir ifadeye sahip olduğunu bir çeşit infantil migreni temsil ettiğini varsaymıştır. Yakın zamanda migren ve infantil kolik ile çok merkezli bir vaka kontrol çalışması yapılmış ve bu ilişki doğrulanmış<sup>6</sup>, bu da infantil kolik için ICHD-III beta’da yer alan epizodik sendromlar gibi migrenin en erken klinik bulgularından birini temsil edebileceğini düşündürmüştür.<sup>7</sup> (Şekil 1)<sup>5,6,7</sup>.

### İnfanfil Kolik

Yapılan son araştırmalar infantil kolik için çocukluk çağı epizodik sendromu olabileceğini düşündürmektedir.<sup>2,6</sup> İnfantil kolik, bebeklerin

<sup>1</sup> Prof. Dr., Gaziantep Üniversitesi Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD. dai.alper@gmail.com

<sup>2</sup> Uzm. Dr., Yozgat Saraykent Şehit Beytullah Yeşilay İlçe Devlet Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, dr.edakent@hotmail.com

de açıklayabilir. Kolikli bebeklerin, migren atağı sırasında beyinde olduğu gibi bağırsaktaki perivasküler sinir terminallerinde duyarlılaşma yaşadıkları varsayılmıştır.6 Hem beyin hem de bağırsakta duyuşsal aktivitenin modülasyonunda rol oynayan moleküllerin CGRP olarak potansiyel rolü açıklığa kavuşturulmaktadır.<sup>34</sup> Uyku bozukluğu, migren hastalarında sıklıkla görüldüğü için kolik semptomlar için bir tetikleyici olabilir.<sup>35</sup> Siklik kusma sendromunun genetik olarak yatkın bireylerde nöroendokrin yolakları içeren beyin-bağırsak bozukluğu olduğuna da inanılmaktadır.<sup>36,37</sup> Bulantı ve kusma gibi migren ataklarına eşlik eden semptomlarda da aynı düzensiz yollar olabilir.<sup>38</sup>

## KAYNAKLAR

- Rosman NP, Douglass LM, Sharif UM, Paolini J. The neurology of benign paroxysmal torticollis of infancy: report of 10 new cases and review of the literature. *J Child Neurol*. 2009;**24**:155–160. doi: 10.1177/0883073808322338. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Gelfand AA, Thomas KC, Goadsby PJ. Before the headache: infant colic as an early life expression of migraine. *Neurology*. 2012;**79**:1392–1396. doi: 10.1212/WNL.0b013e31826c1b7b. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Cuvellier JC, Lepine A. Childhood periodic syndromes. *Pediatr Neurol*. 2010;**42**:1–11. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2009.07.001. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- The International Headache Society The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version) *Cephalalgia*. 2013;**33**:629–808. [PubMed] [Google Scholar]
- Jan MM, Al-Buhairi AR. Is infantile colic a migraine-related phenomenon? *Clin Pediatr*. 2001;**40**:295–297. doi:10.1177/000992280104000512. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Romanello S, Spiri D, Marcuzzi E, Zanin A, Boizeau P, Riviere S, Vizeneux A, Moretti R, Carbajal R, Mercier JC, Wood C, Zuccotti GV, Crichiutti G, Alberti C, Titanmanlio L. Association between childhood migraine and history of infantile colic. *JAMA*. 2013;**309**:1607–1612. doi: 10.1001/jama.2013.747. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Gelfand AA. Migraine and childhood periodic syndromes in children and adolescents. *Curr Opin Neurol*. 2013;**26**:262–268. doi: 10.1097/WCO.0b013e32836085c7. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Ocak MM, Al-Buhairi AR. İnfantil kolik migrenle ilişkili bir fenomen midir? *Klinik pediatri*. 2001; **40**:295–7. [PubMed] [Google Akademik]
- Romanello S, Spiri D, Marcuzzi E, Zanin A, Boizeau P, Riviere S, et al. Çocukluk migreni ve infantil kolik öyküsü arasındaki ilişki. *JAMA: Amerikan Tıbbi Birliği'nin dergisi*. 2013; **309**:1607–12. [PubMed] [Google Akademik]
- Gelfand AA, Thomas KC, Goadsby PJ. Baş ağrısından önce: migrenin erken yaşam ifadesi olarak bebek koliki. *Nöroloji*. 2012; **79**:1392–6. [PMC ücretsiz makale] [PubMed] [Google Akademik]
- . The International Classification of Headache Disorders, 3. baskı (beta versiyonu) *Cephalalgia: uluslararası bir baş ağrısı dergisi*. 2013; **33**:629–808. [PubMed] [Google Akademik]
- Wessel MA, Cobb JC, Jackson EB, Harris GS, Jr, Detwiler AC. Bebeklik döneminde bazen kolik olarak adlandırılan paroksizmal huzursuzluk. *Pediatrics*. 1954; **14**:421–35. [PubMed] [Google Akademik]
- Barr RG, Trent RB, Cross J. Hastanede yatan Sarsılmış Bebek Sendromu vakalarının yaşa bağlı insidans eğrisi: titremenin tetikleyicisi olarak ağlamanın yakınsak kanıtı. *Çocuk istismarı ve ihmali*. 2006; **30**:7–16. [PubMed] [Google Akademik]
- Brazelton TB. Bebeklikte ağlamak. *Pediatrics*. 1962; **29**:579–88. [PubMed] [Google Akademik]
- The International Classification of Headache Disorders, 3. baskı (beta versiyonu) *Cephalalgia: uluslararası bir baş ağrısı dergisi*. 2013; **33**:629–808. [PubMed] [Google Akademik]
- Cuenca-Leon E, Corominas R, Fernandez-Castillo N, Volpini V, Del Toro M, Roig M, et al. Hemiplejik migren, baziler tip migren ve çocukluk dönemi periyodik sendromları olan 27 İspanyol hastanın genetik analizi. *Cephalalgia: uluslararası bir baş ağrısı dergisi*. 2008; **28**:1039–47. [PubMed] [Google Akademik]
- Rosman NP, Douglass LM, Sharif UM, Paolini J. Bebeklik döneminde benign paroksizmal tortikolis nörolojisi: 10 yeni vaka raporu ve literatürün gözden geçirilmesi. *Çocuk nörolojisi dergisi*. 2009; **24**:155–60. [PubMed] [Google Akademik]
- Hadjipanayis A, Efstathiou E, Neubauer D. Benign paroksizmal bebeklik tortikolis: Yetersiz teşhis konulmuş bir durum. *Pediatrics ve çocuk sağlığı dergisi*. 2015 [PubMed] [Google Akademik]
- Giffin NJ, Benton S, Goadsby PJ. Bebeklik döneminde iyi huylu paroksizmal tortikolis: dört yeni vaka ve CACNA1A mutasyonuna bağlantı. *Gelişimsel tıp ve çocuk nörolojisi*. 2002; **44**:490–3. [PubMed] [Google Akademik]
- Vila-Pueyo M, Gene GG, Flotats-Bastardes M, Elorza X, Sintas C, Valverde MA, et al. Bebeklik döneminde benign paroksizmal tortikollise neden olan bir fonksiyon kaybı CACNA1A mutasyonu. *Avrupa pediatrik nöroloji dergisi : EJPN : Avrupa Pediatrik Nöroloji Derneği'nin resmi dergisi*. 2014; **18**:430–3. [PubMed] [Google Akademik]

21. Rosman NP, Douglass LM, Sharif UM, Paolini J. The neurology of benign paroxysmal torticollis of infancy: report of 10 new cases and review of the literature. *J Child Neurol.* 2009;**24**:155–160. doi: 10.1177/0883073808322338. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
22. Basser LS. Benign Paroxysmal Vertigo of Childhood. (a Variety of Vestibular Neuronitis) *Brain.* 1964;**87**:141–152. doi:10.1093/brain/87.1.141. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
23. Drigo P, Carli G, Laverda AM. Benign paroxysmal vertigo of childhood. *Brain Dev.* 2001;**23**:38–41. doi: 10.1016/S0387-7604(01)00175-9. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
24. Lindskog U, Odkvist L, Noaksson L, Wallquist J. Benign paroxysmal vertigo in childhood: a long-term follow-up. *Headache.* 1999;**39**:33–37. doi:10.1046/j.1526-4610.1999.3901033.x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
25. Marcelli V, Piazza F, Pisani F, Marciano E. Neuro-otological features of benign paroxysmal vertigo and benign paroxysmal positioning vertigo in children: a follow-up study. *Brain Dev.* 2006;**28**:80–84. doi: 10.1016/j.braindev.2005.05.003. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
26. Uluslararası Baş Ağrısı Sınıflandırması Alt Komitesi S. Uluslararası Baş Ağrısı Bozuklukları Sınıflandırması: 2. baskı. *Cephalalgia: uluslararası bir baş ağrısı dergisi.* 2004; 24 (Ek 1):9–160. [PubMed] [Google Akademik]
27. Prakash C, Staiano A, Rothbaum RJ, Clouse RE. Similarities in cyclic vomiting syndrome across age groups. *Am J Gastroenterol.* 2001;**96**:684–688. doi: 10.1111/j.1572-0241.2001.03606.x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
28. Abu-Arafeh I, Russell G. Prevalence and clinical features of abdominal migraine compared with those of migraine headache. *Arch Dis Child.* 1995;**72**:413–417. doi: 10.1136/adc.72.5.413. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
29. Tan V, Sahami AR, Peebles R, Shaw RJ. Abdominal migraine and treatment with intravenous valproic Acid. *Psychosomatics.* 2006;**47**:353–355. doi: 10.1176/appi.psy.47.4.353. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
30. Russell G, Abu-Arafeh I, Symon DN. Abdominal migraine: evidence for existence and treatment options. *Pediatric drugs.* 2002;**4**:1–8. doi: 10.2165/00128072-200204010-00001. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
31. Giffin NJ, Benton S, Goadsby PJ. Benign paroxysmal torticollis of infancy: four new cases and linkage to CACNA1A mutation. *Dev Med Child Neurol.* 2002;**44**:490–493. doi: 10.1111/j.1469-8749.2002.tb00311.x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
32. Dale RC, Gardiner A, Antony J, Houlden H. Familial PRRT2 mutation with heterogeneous paroxysmal disorders including paroxysmal torticollis and hemiplegic migraine. *Dev Med Child Neurol.* 2012;**54**:958–960. doi:10.1111/j.1469-8749.2012.04394.x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
33. Weydert JA, Ball TM, Davis MF. Systematic review of treatments for recurrent abdominal pain. *Pediatrics.* 2003;**111**:e1–e11. doi: 10.1542/peds.111.1.e1. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
34. Engel MA, Becker C, Reeh PW, Neurath MF. Role of sensory neurons in colitis: increasing evidence for a neuroimmune link in the gut. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;**17**:1030–1033. doi: 10.1002/ibd.21422. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
35. Epstein LG, Zee PC. Infantile colic and migraine. *JAMA.* 2013;**309**:1636–1637. doi: 10.1001/jama.2013.3873. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
36. Abell TL, Adams KA, Boles RG, Bousvaros A, Chong SK, Fleisher DR, Hasler WL, Hyman PE, Issenman RM, Li BU, Linder SL, Mayer EA, McCallum RW, Olden K, Parkman HP, Rudolph CD, Tache Y, Tarbell S, Vakil N. Cyclic vomiting syndrome in adults. *Neurogastroenterol Motil.* 2008;**20**:269–284. doi:10.1111/j.1365-2982.2008.01113.x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
37. Tache Y. Cyclic vomiting syndrome: the corticotropin-releasing-factor hypothesis. *Dig Dis Sci.* 1999;**44**:79S–86S. doi: 10.1023/A:1026602216846. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
38. Sanger GJ, Andrews PL. Treatment of nausea and vomiting: gaps in our knowledge. *Auton Neurosci.* 2006;**129**:3–16. doi: 10.1016/j.autneu.2006.07.009. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

# BÖLÜM 117

## GERİLİM TİPİ BAŞ AĞRILARI

Abdullah CANBAL<sup>1</sup>  
Ahmet Sami GÜVEN<sup>2</sup>

### GİRİŞ

Baş ağrıları dünyada ve ülkemizde çocuklar ve gençler arasında hastaneye başvuru nedenleri arasında sık görülen bir sağlık sorunudur. Baş ağrıları primer ve sekonder olarak ikiye ayrılmaktadır. Baş ağrısının altta yatan bir nedeni bulunamadığında primer baş ağrısı, enfeksiyon, tümör, vasküler, emosyonel nedenler veya travma sonrası gelişmişse sekonder baş ağrısı olarak sınıflandırılmaktadır.<sup>1-3</sup> Bu bölümde primer baş ağrılarında olan, migrenden sonra en sık görülen gerilim tipi baş ağrılarını (GTBA) inceleyeceğiz.

### TANIM VE SINIFLAMA

GTBA, Uluslararası Baş Ağrısı Topluluğunun son yayınlanan sınıflamasına [The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (ICHD-3)] göre; tipik olarak bilateral, hafif ile orta şiddette, baskılayıcı ya da sıkıştırıcı tarzda, 30 dakika ile 7 gün arasında süren, rutin fiziki aktivite ile şiddetlenmeyen, bulantı ve kusmanın eşlik etmediği, fotofobi veya fonofobinin görülebildiği ağrı olarak tanımlanmaktadır. GTBA terimi, önce kullanılan terimler olan kas kasılması baş ağrısı, psikomyojenik

baş ağrısı, stres baş ağrısı, sıradan baş ağrısı, esansiyel baş ağrısı, idiyopatik baş ağrısı, psikojenik baş ağrısı terimlerinin yerini almıştır. ICHD-3'e göre GTBA'nın 4 alt formu vardır (Tablo 1).<sup>1</sup>

**Tablo 1: ICHD-3'e göre GTBA sınıflaması**

<b>Seyrek epizodik GTBA</b> (ayda 1'den, yılda 12'den az olan baş ağrısı) Perikranial hassasiyetin eşlik ettiği seyrek epizodik GTBA Perikranial hassasiyetin eşlik etmediği seyrek epizodik GTBA
<b>Sık epizodik GTBA</b> (ayda 1-14 gün arası veya yılda 12'den fazla ve 180 günden az olan baş ağrısı) 2.1. Perikranial hassasiyetin eşlik ettiği sık epizodik GTBA 2.2. Perikranial hassasiyetin eşlik etmediği sık epizodik GTBA
<b>Kronik GTBA</b> (ayda 15 günden fazla veya yılda 180 günden fazla olan baş ağrısı) 3.1. Perikranial hassasiyetin eşlik ettiği kronik GTBA 3.2. Perikranial hassasiyetin eşlik etmediği kronik GTBA
<b>4. Olası GTBA</b> 4.1. Olası seyrek epizodik GTBA 4.2. Olası sık epizodik GTBA 4.3. Olası kronik GTBA

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD., abduhcanbal@yaani.com

<sup>2</sup> Prof. Dr., Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD., asamiguven@hotmail.com

**Akut Tedavi:** Seyrek görülen epizodik GT-BA'nın akut tedavisinde asetaminofen (15 mg/kg/doz) ve non-steroid anti inflamatuvar ilaçlar (İbuprofen 7,5-10mg/kg/doz) yer alır. Reye sendromu ilişkisinden dolayı aspirin kullanımından kaçınılmalıdır.<sup>9,35</sup> Rebound baş ağrısı ve bağımlılık riskleri nedeniyle ergotamin, kafein ve kodein içeren kombinasyonlar tercih edilmemelidir. Ailelere kullandığı ilaçların sıklığını saymalarını ve mümkün olan en düşük etkili dozda kullanmaları, ağrı kesici aşırı kullanımının önlenmesi açısından çocuklarına bir haftada üçden fazla ağrı kesici kullanmamaları söylenmelidir.<sup>35</sup>

**Koruyucu Tedavi:** Başlangıç tedavisi olarak epizodik baş ağrılarında kullanılan analjezik ilaçlar önerilmektedir. Bu tedavi yeterli olmazsa trisiklik antidepresanlar kullanılabilir. Başlangıç olarak düşük doz amitriptilin verilebilir. Önerilen doz yatmadan önce 5 ila 10 mg (veya 0.25 mg/kg)'dır. Yanıta bağlı olarak doz 2-3 hafta aralıklarla 0.25 mg/kg artırılarak 1 mg/kg doza kadar çıkılabilir. Amitriptiline bağlı ortostatik hipotansiyon ve antikolinergik etkiler yönünden dikkatli olunmalıdır. Sık epizodik ve kronik gerilim tipi baş ağrılarında gabapentin ve topiramet sık olarak kullanılmaktadır ancak çocuklarda etkinlikleri ile ilgili kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır.<sup>35</sup>

**Davranış Tedavileri:** Gevşeme egzersizleri sempatik uyarılmayı ve kas kasılmalarını azaltarak bireyi rahatlatır. Bio-geribildirim ile yapılan egzersizlerin migren ve gerilim tipi baş ağrılarını azalttığı, ilaç kullanım sıklığını ve psikosomatik bozuklukları azalttığı ve hastanın duyu durumunu düzelttiği gözlemlenmiştir. Pek çok psikiyatrik bozukluklarda uygulanan bilişsel-davranışçı tedaviler, baş ağrısını azaltmada da etkilidir.<sup>36</sup>

## 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.
2. Canpolat M, Kumandaş S. Baş ağrısı ile Başvuran Çocuğa Yaklaşım ve Akut Baş ağrılarının Yönetimi. Kumandaş S, Canpolat M, editörler. Çocuk Nörolojik Acilleri Özel Sayısı. Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci. 2018; 14(1): 82-98.
3. Gökçay F. Baş ağrılı Hastada Tanı ve Tetkikler. Bıçakçı Ş, Öztürk M, Üçler S, Karlı N, Siva A, editörler. Baş ağrısı Tanı ve Tedavi Güncel Yaklaşımlar, Türk Nöroloji Derneği Baş ağrısı Çalışma Grubu Uygulamaları. Türk Nöroloji Derneği Yayını. İstanbul: Galenos Yayınevi; 2018. p.22-32.
4. İdman F. Baş ağrılarında son kırk yıl. Bıçakçı Ş, Öztürk M, Üçler S, Karlı N, Siva A, editörler. Baş ağrısı Tanı ve Tedavi Güncel Yaklaşımlar, Türk Nöroloji Derneği Baş ağrısı Çalışma Grubu Uygulamaları. Türk Nöroloji Derneği Yayını. İstanbul: Galenos Yayınevi; 2018. p.9-22.
5. Zarifoğlu M, Özbenli T. Gerilim Tipi Baş ağrısı. Bıçakçı Ş, Öztürk M, Üçler S, Karlı N, Siva A, editörler. Baş ağrısı Tanı ve Tedavi Güncel Yaklaşımlar, Türk Nöroloji Derneği Baş ağrısı Çalışma Grubu Uygulamaları. Türk Nöroloji Derneği Yayını. İstanbul: Galenos Yayınevi; 2018. p.111-17.
6. Balottin U, Termine C, Nicoli F, Quadrelli M, Ferrari-Ginevra O, Lanzi G. Idiopathic headache in children under six years of age: a follow-up study. Headache. 2005;45(6):705-15.
7. Abu-Arefeh I, Russel G. Prevalence of headache and migraine in schoolchildren. Br Med J 1994; 309:765-9.
8. Barea LM, Tannhauser M, Rotta NT. An epidemiologic study of headache among children and adolescents of southern Brazil. Cephalalgia. 1996;16(8):545-9.
9. Anttila P. Tension-type headache in childhood and adolescence. Lancet Neurol. 2006;5(3):268-74.
10. Ayatollahi SM, Moradi F, Ayatollahi SA. Prevalences of migraine and tension-type headache in adolescent girls of Shiraz (southern Iran). Headache. 2002;42(4):287-90.
11. Unalp A, Dirik E, Kurul S. Prevalence and clinical findings of migraine and tension-type headache in adolescents. Pediatr Int. 2007;49(6):943-9.
12. Ozge A, Bugdayci R, Şaşmaz T, et al. The sensitivity and specificity of the case definition criteria in diagnosis of headache: a school-based epidemiological study of 5562 children in Mersin. Cephalalgia. 2003;23(2):138-45.
13. Wöber-Bingöl C. Epidemiology of migraine and headache in children and adolescents. Curr Pain Headache Rep. 2013;17(6):341.

14. Poyrazoğlu HG, Kumandas S, Canpolat M, et al. The prevalence of migraine and tension-type headache among schoolchildren in Kayseri, Turkey: an evaluation of sensitivity and specificity using multivariate analysis. *J Child Neurol*. 2015;30(7):889-95.
15. Kaynak Key FN, Donmez S, Tuzun U. Epidemiological and clinical characteristics with psychosocial aspects of tension-type headache in Turkish college students. *Cephalalgia*. 2004;24(8):669-74.
16. Abu-Arafeh I. Chronic tension-type headache in children and adolescents. *Cephalalgia*. 2001;21(8):830-6.
17. Ashina S, Mitsikostas DD, Lee MJ, et al. Tension-type headache. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7(1):24.
18. Fernández-de-las-Peñas C, Ambite-Quesada S, Rivas-Martínez I, et al. Genetic contribution of catechol-O-methyltransferase polymorphism (Val158Met) in children with chronic tension-type headache. *Pediatr Res*. 2011;70(4):395-9.
19. Park JW, Kim JS, Lee HK, Kim YI, Lee KS. Serotonin transporter polymorphism and harm avoidance personality in chronic tension-type headache. *Headache*. 2004;44(10):1005-9.
20. Gupta R, Kumar V, Luthra K, Banerjee B, Bhatia MS. Polymorphism in apolipoprotein E among migraineurs and tension-type headache subjects. *J Headache Pain*. 2009;10(2):115-20.
21. Üçler S. Migren ve gerilim tipi baş ağrılarında patofizyoloji. Selçuki D, editör. *Baş Ağrısı Özel Sayısı. Türkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics*. 2018;11(1):21-27.
22. Fumal A, Schoenen J. Tension-type headache: current research and clinical management. *Lancet Neurol*. 2008;7(1):70-83.
23. Bendtsen L. Central sensitization in tension-type headache--possible pathophysiological mechanisms. *Cephalalgia*. 2000;20(5):486-508.
24. Ashina M, Lassen LH, Bendtsen L, Jensen R, Olesen J. Effect of inhibition of nitric oxide synthase on chronic tension-type headache: a randomised crossover trial. *Lancet*. 1999;353(9149):287-9.
25. Bendtsen L, Jensen R, Olesen J. A non-selective (amitriptyline), but not a selective (citalopram), serotonin reuptake inhibitor is effective in the prophylactic treatment of chronic tension-type headache. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1996;61(3):285-90.
26. Fernández-Mayoralas DM, Fernández-de-las-Peñas C, Ortega-Santiago R, Ambite-Quesada S, Jiménez-García R, Fernández-Jaén A. Generalized Mechanical Nerve Pain Hypersensitivity in Children With Episodic Tension-type Headache. *Pediatrics*. 2010; 126 (1): 187-94.
27. Kelly M, Strelzik J, Langdon R, DiSabella M. Pediatric headache: overview. *Curr Opin Pediatr*. 2018;30(6):748-754.
28. Selçuki D, Kısabay Ak A. Gerilim Tipi Baş Ağrısı Tipleri, Tanı ve Tedavisi. Selçuki D, editör. *Baş Ağrısı Özel Sayısı. Türkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics*. 2018;11(1):43-65.
29. Parisi P, Papetti L, Spalice A, Nicita F, Ursitti F, Villa MP. Tension-type headache in paediatric age. *Acta Paediatr*. 2011 Apr;100(4):491-5.
30. Blume HK. Childhood Headache: A Brief Review. *Pediatr Ann*. 2017;46(4):155-165.
31. Jensen R, Rasmussen BK, Pedersen B, Olesen J. Muscle tenderness and pressure pain thresholds in headache. A population study. *Pain*. 1993;52(2):193-199.
32. Abu-Arafeh I. Chronic tension-type headache in children and adolescents. *Cephalalgia*. 2001;21(8):830-6.
33. Genizi J, Bugdnoskya V, Aboud A, et al. Migraine and Tension-Type Headache Among Children and Adolescents: Application of International Headache Society Criteria in a Clinical Setting. *J Child Neurol*. 2021;883073820988417. Online ahead of print.
34. Lewis DW, Ashwal S, Dahl G, et al; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology; Practice Committee of the Child Neurology Society. Practice parameter: evaluation of children and adolescents with recurrent headaches: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology*. 2002;59(4):490-8.
35. Seshia SS, Abu-Arafeh I, Hershey AD. Tension-type headache in children: the Cinderella of headache disorders! *Can J Neurol Sci*. 2009;36(6):687-95.
36. Akkoca Y, Yıldırım Ş, İnan LE. The Use of the Cognitive Behavioral Therapy for the Treatment of Migraine and Tension Type Headaches. *JCBPR*. 2015; 4(1): 10-17.

# BÖLÜM 118

## KRONİK BAŞ AĞRILARI VE KRONİK GÜNLÜK BAŞ AĞRISI

Müge AYANOĞLU<sup>1</sup>  
Ayşe Fahriye TOSUN<sup>2</sup>

### GİRİŞ

Kronik baş ağrısı, tüm kronik baş ağrılarını içine alan, Uluslararası Baş Ağrısı Sınıflaması (International Classification of Headache Disorders- ICHD) içinde ayrıca bir başlık olarak belirtilmemiş, bir şemsiye tanımdır.<sup>1</sup> Uluslararası Baş Ağrısı Derneği (International Headache Society- IHS) ICHD'yi oluşturmuş ve son olarak 2018 yılında yeni çalışma ve verilerin ışığında ICHD-3 ismiyle revize etmiştir. Son sınıflamaya göre “en az 3 ay boyunca, ayda en az 15 gün ve günde dört saat veya daha fazla süren baş ağrıları” kronik günlük baş ağrısı olarak tanımlanmaktadır. Kronik günlük baş ağrıları primer ya da sekonder nedenlere bağlı olabilir.<sup>2</sup> Primer kronik günlük baş ağrıları süresine göre uzun süreli ya da kısa süreli olarak tanımlanır. Dört saatten daha fazla süren baş ağrıları uzun, dört saatten kısa süren baş ağrıları ise kısa süreli baş ağrıları olarak tanımlanır. Primer kronik günlük baş ağrıları ICHD-3'te sınıflandırmaya göre kronik migren, kronik gerilim tipi baş ağrısı, ilaç aşırı kullanımına bağlı baş ağrıları, sürekli yarım baş ağrıları (hemicrania continua), yeni günlük kalıcı baş ağrıları olarak alt gruplara ayrılır. Çocukluk ça-

ğında primer kronik günlük baş ağrıları içinde en sık görülenleri uzun süreli kronik migren ve kronik gerilim tipi baş ağrılarıdır.<sup>3,4</sup>

**Kronik migren tipi baş ağrısı:** Epizodik migren baş ağrılarının artarak, en az 3 ay süreyle, ayda 15 günden daha fazla sürmesi ve ayda en az 8 gün boyunca migrene ait belirtilerin eşlik etmesiyle tanımlanır. Epizodik migrenden kronik migrene dönüşümün patofizyolojisi net bilinmemekle birlikte, atipik ağrı işleme, kortikal hipereksitabilite, nörojenik inflamasyon ve santral sinir sisteminin aşırı duyarlılığının neden olduğu varsayılmaktadır. Kronik migren tipi baş ağrısının tanı kriterleri Tablo 1'de verilmiştir.<sup>2</sup>

**Kronik gerilim tipi baş ağrısı:** Gerilim tipi baş ağrısının tanı kriterlerini taşıyan, bilateral, zonklayıcı olmayan özellikte, hafif ya da orta şiddette, palpasyonla kaslarda ağrının eşlik edebildiği, en az 3 ay süreli ve ayda 15 günden daha fazla sıklıkta olan baş ağrıları olarak tanımlanır. Kronik gerilim tipi baş ağrısının tanı kriterleri Tablo 2'de verilmiştir.<sup>2</sup>

**İlaç aşırı kullanımına bağlı baş ağrıları:** Genellikle ergotamin, basit analjezikler, triptan, opioidler gibi migren veya gerilim tipi baş

<sup>1</sup> Dr. Öğr. Üyesi, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Çocuk Nörolojisi BD., muge@marmara.edu.tr

<sup>2</sup> Prof. Dr., Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Çocuk Nörolojisi BD., tosunay@itu.edu.tr

vagal sinir stimülasyonu ya da sfenopalatin gangliyon mikrostimulatörü uygulanabilir.<sup>50</sup> Lamotrijin, SUNCT ve SUNA gibi otonomik sefaljilerin tedavisinde ilk seçenektir. Topiramet ve gabapentin ise SUNCT ve SUNA tedavisinde kullanılacak alternatif ilaçlardır.<sup>51</sup>

**Prognoz ve komplikasyonlar:** Anksiyete bozukluğu, duyu durum bozukluğu, yüksek stres seviyeleri, yetersiz uyku, düşük sosyoekonomik seviye prognozu önemli derecede etkileyen faktörlerdir. Egzersiz, profilaktik tedavi rejimine uyum ve aşırı analjezik kullanımını bırakmadaki başarı iyi sonuçlarla ilişkilidir.<sup>3,52</sup> Tedaviye yanıtız primer baş ağrısı olan olguları duyu durum bozuklukları, azalmış yaşam kalitesi, intihar düşüncelerine yatkınlık gibi komplikasyonlar beklemektedir.

## KAYNAKLAR

- Murphy C, Hameed S. Chronic Headaches. StatPearls [Internet]. 2020.
- Olesen J. International classification of headache disorders. *The Lancet Neurology*. 2018;17:396-397.
- Murinova N, Krashin D. Chronic daily headache. *Physical medicine and rehabilitation clinics of North America*. 2015;26:375-389.
- Vanast W. New daily persistent headaches: definition of a benign syndrome (abstr). *Headache*. 1986;26:318.
- Sjaastad O, Spierings EL. "Hemicrania continua": another headache absolutely responsive to indometacin. *Cephalalgia*. 1984;4:65-70.
- Holle D, Naegel S, Obermann M. Pathophysiology of hypnic headache. *Cephalalgia*. 2014;34:806-812.
- Yancey JR, Sheridan R, Koren KG. Chronic daily headache: diagnosis and management. *American family physician*. 2014;89:642-648.
- ABU-ARAFEH I, Razak S, Sivaraman B, Graham C. Prevalence of headache and migraine in children and adolescents: A systematic review of population-based studies. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2010;52:1088-1097.
- Kienbacher C, Wöber C, Zesch H, et al. Clinical features, classification and prognosis of migraine and tension-type headache in children and adolescents: a long-term follow-up study. *Cephalalgia*. 2006;26:820-830.
- Ozge A, Sasmaz T, Cakmak SE, Kaleagasi H, Siva A. Epidemiological-based childhood headache natural history study: after an interval of six years. *Cephalalgia*. 2010;30:703-712.
- Pacheva I, Milanov I, Ivanov I, Stefanov R. Evaluation of diagnostic and prognostic value of clinical characteristics of Migraine and Tension type headache included in the diagnostic criteria for children and adolescents in International Classification of Headache Disorders—second edition. *International journal of clinical practice*. 2012;66:1168-1177.
- Stewart WF, Linet MS, Celentano DD, Natta MV, Ziegler D. Age-and sex-specific incidence rates of migraine with and without visual aura. *American journal of epidemiology*. 1991;134:1111-1120.
- McAbee GN, Morse AM, Assadi M. Pediatric aspects of headache classification in the international classification of headache disorders—3 (ICHD-3 beta version). *Current pain and headache reports*. 2016;20:7.
- Parisi P, Papetti L, Spalice A, Nicita F, Ursitti F, Villa MP. Tension-type headache in paediatric age. *Acta Paediatrica*. 2011;100:491-495.
- Wöber-Bingöl Ç. Epidemiology of migraine and headache in children and adolescents. *Current pain and headache reports*. 2013;17:1-11.
- Özge A, Faedda N, Abu-Arafeh I, et al. Experts' opinion about the primary headache diagnostic criteria of the ICHD-beta in children and adolescents. *The journal of headache and pain*. 2017;18:1-9.
- Pina-Garza JE. Headache. In: Pina-Garza JE, editor. *Fenichel's Clinical Pediatric Neurology: Elsevier-Saunders*; 2013. p. 82-89.
- Abu-Shanab A, Zihlif M, Rbeihat MN, et al. Vitamin B12 Deficiency among the Healthy Jordanian Adult Population: Diagnostic Levels, Symptomology and Risk Factors. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders Drug Targets*. 2020.
- Ayanoğlu M, Tuhan H, Komürlüoğlu A, Tosun A. Is There a Relation Between Vitamin B<sub>12</sub> Levels and Headaches in Children and Adolescents? ;1:73-79.
- Çelik E, Anık Ayşe, Ayanoğlu M. Neutrophil-lymphocyte Ratio and Serum Ferritin, Folate, Vitamin B12 and 25-hydroxyvitamin D Levels in Children and Adolescents with Primary Headaches. *Meandros Med Dent J*.22:203-209.
- Chen M, Peyrin-Biroulet L, George A, et al. Methyl deficient diet aggravates experimental colitis in rats. *Journal of cellular and molecular medicine*. 2011;15:2486-2497.
- Erkurt MA, Aydoğdu İ, Bayraktar N, Kuku İ, Kaya E. The levels of nitric oxide in megaloblastic anemia. *Turk J Hematol*. 2009;26:197-200.
- Prakash S, Shah ND. Chronic tension-type headache with vitamin D deficiency: Casual or causal association? *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2009;49:1214-1222.
- Woolf CJ, Thompson SW. The induction and maintenance of central sensitization is dependent on N-methyl-D-aspartic acid receptor activation; implications for the treatment of post-injury pain hypersensitivity states. *Pain*. 1991;44:293-299.

25. Loder E, Weizenbaum E, Frishberg B, Silberstein S: American Headache Society Choosing Wisely Task Force. Choosing Wisely in Headache Medicine: The American Headache Society's List of Five Things Physicians and Patients Should Question. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2013;53:1651-1659.
26. Peroutka SJ. What turns on a migraine? A systematic review of migraine precipitating factors. *Current pain and headache reports*. 2014;18:454.
27. Özge A, Yalın OÖ. Chronic migraine in children and adolescents. *Current pain and headache reports*. 2016;20:14.
28. Agostoni EC, Barbanti P, Calabresi P, et al. Current and emerging evidence-based treatment options in chronic migraine: a narrative review. *The journal of headache and pain*. 2019;20:1-9.
29. Fallah R, Divanizadeh MS, Karimi M, Mirouliaei M, Shamszadeh A. Topiramate and propranolol for prophylaxis of migraine. *The Indian Journal of Pediatrics*. 2013;80:920-924.
30. Lakshmi C, Singhi P, Malhi P, Ray M. Topiramate in the prophylaxis of pediatric migraine: a double-blind placebo-controlled trial. *Journal of child neurology*. 2007;22:829-835.
31. Ashrafi M, Shabaniyan R, Zamani G, Mahfelati F. Sodium valproate versus propranolol in paediatric migraine prophylaxis. *European Journal of Paediatric Neurology*. 2005;9:333-338.
32. Bidabadi E, Mashouf M. A randomized trial of propranolol versus sodium valproate for the prophylaxis of migraine in pediatric patients. *Pediatric Drugs*. 2010;12:269-275.
33. Victor S, Ryan S. Drugs for preventing migraine headaches in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2003..
34. Merison K, Jacobs H. Diagnosis and treatment of childhood migraine. *Current treatment options in neurology*. 2016;18:1-17.
35. Bille B, Ludvigsson J, Sanner G. Prophylaxis of migraine in children. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 1977;17:61-63.
36. Leone M. Deep brain stimulation in headache. *The Lancet Neurology*. 2006;5(10):873-7.
37. Wang F, Van Den Eeden SK, Ackerson LM, Salk SE, Reince RH, Elin RJ. Oral magnesium oxide prophylaxis of frequent migrainous headache in children: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2003;43:601-610.
38. MacLennan SC, Wade FM, Forrest KM, Ratanayake PD, Fagan E, Antony J. High-dose riboflavin for migraine prophylaxis in children: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Journal of child neurology*. 2008;23:1300-1304.
39. Cayir A, Turan M, Tan H. Effect of vitamin D therapy in addition to amitriptyline on migraine attacks in pediatric patients. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2014;47:349-354.
40. Shaik MM, Gan SH. Vitamin supplementation as possible prophylactic treatment against migraine with aura and menstrual migraine. *BioMed research international*. 2015;2015.
41. Calik M, Aktas MS, Cecen E, et al. The association between serum vitamin B 12 deficiency and tension-type headache in Turkish children. *Neurological Sciences*. 2018;39:1009-1014.
42. Grazzi L, Andrasik F, Usai S, Bussone G. Magnesium as a treatment for paediatric tension-type headache: a clinical replication series. *Neurological Sciences*. 2005;25(6):338-41.
43. Prakash S, Rathore C, Makwana P, Dave A, Joshi H, Parekh H. Vitamin D Deficiency in Patients With Chronic Tension-Type Headache: A Case-Control Study. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2017;57:1096-1108.
44. Linde K, Allais G, Brinkhaus B, et al. Acupuncture for the prevention of tension-type headache. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016.
45. Kroner JW, Hershey AD, Kashikar-Zuck SM, et al. Cognitive behavioral therapy plus amitriptyline for children and adolescents with chronic migraine reduces headache days to ≤ 4 per month. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2016;56:711-716.
46. Martikainen S, Pesonen A-K, Lahti J, et al. Higher levels of physical activity are associated with lower hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis reactivity to psychosocial stress in children. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013;98:619-627.
47. Kisan R, Sujan M, Adoor M, et al. Effect of Yoga on migraine: A comprehensive study using clinical profile and cardiac autonomic functions. *International journal of yoga*. 2014;7:126.
48. Hainsworth KR, Salamon KS, Khan KA, Mascarenhas B, Davies WH, Weisman SJ. A pilot study of yoga for chronic headaches in youth: Promise amidst challenges. *Pain Management Nursing*. 2014;15:490-498.
49. Tassorelli C, Jensen R, Allena M, et al. A consensus protocol for the management of medication-overuse headache: Evaluation in a multicentric, multinational study. *Cephalalgia*. 2014;34:645-655.
50. Wei DY, Khalil M, Goadsby PJ. Managing cluster headache. *Practical neurology*. 2019;19:521-528.
51. Baraldi C, Pellesi L, Guerzoni S, Cainazzo MM, Pini LA. Therapeutic approaches to paroxysmal hemicrania, hemicrania continua and short lasting unilateral neuralgiform headache attacks: a critical appraisal. *The journal of headache and pain*. 2017;18:1-18.
52. Probyn K, Bowers H, Caldwell F, Mistry D, Underwood M, Matharu M, et al. Prognostic factors for chronic headache: a systematic review. *Neurology*. 2017;89:291-301.

# BÖLÜM 119

## TRİGEMİNAL OTONOMİK BAŞ AĞRILARI

Ayşe Aysima ÖZÇELİK<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Trigeminal Otonomik Sefalaljiler (TAS), ipsilateral kraniyal otonomik özelliklerle birlikte ortaya çıkan tek taraflı baş ağrısı ile karakterize bir grup birincil baş ağrısı bozukluklarıdır. Çocukluk ve ergen başlangıçlı TAS'ler yetişkinlik döneminden çok daha nadirdir, ancak ağrının özellikleri, ilişkili semptomlar ve tedavilere yanıt açısından benzerlik gösterirler. Bununla birlikte, pediatrik başlangıçlı TAS tanısı genellikle birkaç ay- yıl süren gecikme sonrası ya da yetişkin dönemde tanı aldığında geriye yönelik sorgulama ile konulur. Bu nedenle baş ağrılarının tipik klinik tablolarının farkında olunması tanı koyma zamanını kısaltır ve tedavinin en kısa zamanda başlanmasını kolaylaştırır. Tablo 1'de 2018 sınıflaması verilmiştir<sup>1</sup>.

**Tablo 1: Trigeminal Otonomik Sefalaljiler**

3. Trigeminal otonomik sefalaljiler
3.1 Küme baş ağrısı
3.1.1 Epizodik
3.1.2 Kronik
3.2 Paroksizmal hemikraniya (PH)
3.2.1 Epizodik

### 3.2.2 Kronik

### 3.3 Kısa süreli unilateral nöraljiform baş ağrıları

#### 3.3.1 Konjunktival kızarıklık ve göz yaşarmasının eşlik ettiği unilateral nevralfiform kısa süreli ağrılar (SUNCT)

##### 3.3.1.1 Epizodik

##### 3.3.1.2 Kronik

#### 3.3.2 Kraniyal otonomik semptomların eşlik ettiği unilateral nevralfiform kısa süreli ağrılar (SUNA)

##### 3.3.2.1 Epizodik

##### 3.3.2.2 Kronik

### 3.4 Hemikrania continua (HK)

#### 3.4.1 HK, remisyonlu subtip

#### 3.4.2 HK, remisyonlu subtip

### 3.5 Olası trigeminal otonomik sefalaljiler

## 3.1. KÜME BAŞAĞRILARI

### Epidemiyoloji

Küme baş ağrılarının (KBA) prevalansı genel popülasyonda % 0,9; çocuk ve adolesanlarda ise % 0.1 olarak bulunmuştur; 2.5:1 oranında erkek cinsiyette daha fazla görülmektedir.<sup>2,3</sup> Başlangıç ortalama yaşı 20 ila 40 arasındadır ve çocuklarda tipik olarak 11-14 yaşlarında gö-

<sup>1</sup> Doç. Dr., Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD., Aysimatürk@hotmail.com

öyküsü, bu iki komponenti daha iyi anlamayı ve doğru tanının gecikmemesini sağlar. Tanı için parenteral indometazin bulunamazsa, oral indometazin yanıtıtlığı görülmelidir. Unremitting formu en azından 1 yıldır devam eden, semptomsuz bir dönemin olmadığı süregelen bir baş ağrısı ile karakterizedir.

Sekonder hemikraniya kontinua genellikle post-travmatik olarak görülür. Cerrahi ile ilişkili (postkraniektomiye bağlı), intrakraniyal anevrizmalar, organ transplantasyonu sonrası, temporomandibuler eklem disfonksiyonu, servikal disk herniasyonu, intrakraniyal tümörler, HIV enfeksiyonu, internal karotid arter diseksiyonu, nazofarenks karsinomu gibi HK nedenlerin bildirildiği vakalar mevcuttur.<sup>27,28</sup>

Tedavide indometazin ilk seçenektir. Yan etki nedeniyle kullanılamayan olgularda gabapentin, karbamazepin, amitriptilin, topiramat, COX2 inhibitörleri, melatonin kullanılabilir.<sup>27,28</sup>

Uluslararası baş ağrısı sınıflamasında (ICHD-3-2018) Hemikrania kontinua tanı kriterleri<sup>1</sup> Tablo 5'te verilmiştir.

**Tablo 5: Hemikrania kontinua tanı ölçütleri**

A. B-D kriterlerine uyan yarım baş ağrısı
B. Orta-şiddetli alevlenmelerin eşlik ettiği, en az 3 aydır devam eden süregelen baş ağrısı
C. Baş ağrısının aşağıdaki özelliklerden en azından 1 veya fazlasını içermesi
1. Baş ağrısı ile aynı tarafta olacak şekilde aşağıdaki belirti veya bulgulardan en az 1'inin eşlik etmesi
- Konjoktival kanlanma ve/veya
- Nazal konjesyon ve/veya rinore
- Göz kapağı ödemi
- Alın ve yüzde terleme
2. Huzursuzluk veya ajitasyon hissi ya da hareketle baş ağrısının şiddetlenmesi
D. Indometazin'in tedavi dozlarına tam yanıt
E. Başka bir ICHD-3 tanısı ile daha iyi açıklanamaz

## KAYNAKLAR

1. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia. 2018 Jan;38(1):1-211.
2. Lewis DW, Gozzo YF, Avner MT: The "other" primary headaches in children and adolescents. *Pediatr Neurol* 2005, 33:303-313.
3. Russell MB. Epidemiology and genetics of cluster headache. *Lancet Neurol*. 2004;3(5):279-283.
4. Kondev L, Minster A: Headache and facial pain in children and adolescents. *Otolaryngol Clin North Am* 2003, 36:1153-1170.
5. Goadsby PJ, Lipton RB: A review of paroxysmal hemicranias, SUNCT syndrome and other short-lasting headaches with autonomic features, including new cases. *Brain* 1997, 120:193-209.
6. Antonaci F, Alfei E, Piazza F, De Cillis I, Balottin U. Therapy resistant cluster headache in childhood: case report and literature review. *Cephalalgia*. 2010;30(2):233-238.
7. Dasilva AF, Goadsby PJ, Borsook D: Cluster headache: a review of neuroimaging findings. *Curr Pain Headache Rep* 2007, 11:131-136
8. Mack KJ, Goadsby P. Trigeminal Autonomic Cephalalgias in Children and Adolescents: Cluster Headache and Related Conditions. *Semin Pediatr Neurol*. 2016 Feb;23(1):23-26
9. Rozen TD. Cluster headache with aura. *Curr Pain Headache Rep*. 2011;15(2):98-100.
10. McNabb S, Whitehouse W. Cluster headache-like disorder in childhood. *Arch Dis Child*. 1999;81(6):511-512.
11. Lambrou G, Matharu M. Management of trigeminal autonomic cephalalgias in children and adolescents. *Curr Pain Headache Rep*. 2013 Apr;17(4):323
12. Cohen AS, Burns B, Goadsby PJ. High-flow oxygen for treatment of cluster headache: a randomized trial. *JAMA*. 2009;302(22):2451-2457
13. Sekhara T, Pelc K, Mewasingh LD, Boucquey D, Dan B. Pediatric SUNCT syndrome. *Pediatr Neurol*. 2005;33(3):206-207
14. Winner P, Rothner AD, Saper J, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of sumatriptan nasal spray in the treatment of acute migraine in adolescents. *Pediatrics*. 2000;106(5):989-997.
15. Öksüz N, Özge A. Çocukluk çağı baş ağrıları. Ed: Türk Nöroloji Derneği Baş ağrısı Çalışma Grubu Uygulamaları. Baş ağrısı tanı ve tedavi güncel yaklaşımlar. Galenos yayınevi, İstanbul, 2018
16. Gelfand AA, Reider AC, Goadsby PJ. Outcomes of greater occipital nerve injections in pediatric patients with chronic primary headache disorders. *Pediatr Neurol*. 2014 Feb;50(2):135-139
17. Talvik I, Koch K, Kolk A, Talvik T: Chronic paroxysmal hemicrania in a 3-year, 10-month-old female. *Pediatr Neurol* 2006, 34:225-227
18. Broeske D, Lenn NJ, Cantos E: Chronic paroxysmal

- hemicrania in a young child: possible relation to ipsilateral occipital infarctions. *J Child Neurol* 1993, 8:235–236.
19. Gladstein J, Holden W, Peralta L: Chronic paroxysmal hemicrania in a child. *Headache* 1994, 34:519–520.
  20. deAlmeida DB, Cunali PA, Santos HL, et al.: Chronic paroxysmal hemicrania in early childhood: case report. *Cephalalgia* 2004, 24:608–609.
  21. Cittadini E, Matharu MS, Goadsby PJ. Paroxysmal hemicranias: a prospective clinical study of 31 cases. *Brain*. 2008;131:1142-1155.
  22. McAbee GN. A review of episodic and chronic pediatric headaches of brief duration. *Pediatr Neurol*. 2015 Feb;52(2):137-142
  23. Ekblom K, Svensson DA, Pedersen NL, Waldenlind E: Lifetime prevalence and concordance risk of cluster headache in the Swedish twin population. *Neurology* 2006, 67:798–803
  24. Mauritz MD, Enninger A, Wamsler C, Wager J, Zernikow B. Long-Term Outcome of Indomethacin Treatment in Pediatric Patients with Paroxysmal Hemicrania-A Case Series. *Children (Basel)*. 2021 Feb 3;8(2):101
  25. Unalp A, Ozturk AA. SUNCT syndrome in a child: a rare cause of paroxysmal headache. *Ann Saudi Med*. 2008;28:386–387.
  26. Martino GH. SUNCT syndrome (Short lasting unilateral neuralgiform headache with conjunctival injection and tearing): a rare case in a pediatric patient with favourable response to topiramato. *Arch Argent Pediatr*. 2008;106:40–46.
  27. Moura LM, Bezerra JM, Fleming NR. Treatment of hemicrania continua: case series and literature review. *Rev Bras Anesthesiol*. 2012 Mar-Apr;62(2):173-187
  28. Viana M, Tassorelli C, Allena M, Nappi G, Sjaastad O, Antonaci F. Diagnostic and therapeutic errors in trigeminal autonomic cephalalgias and hemicrania continua: a systematic review. *J Headache Pain* 2013;14(1):14.
  29. Arruda MA, Albuquerque RC, Bigal ME. Uncommon headache syndromes in the pediatric population. *Curr Pain Headache Rep*. 2011 Aug;15(4):280-288

# BÖLÜM 120

## DİĞER PRİMER BAŞ AĞRILARI

Sedat IŞIKAY<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Primer baş ağrıları çocuklarda erişkinlerde görüldüğü kadar sık olarak görülmesine rağmen diğer primer baş ağrıları (DPBA) daha az sıklıkta görülmektedir. Hastaların küçük ve farklı yaşlarda olması, kendini ifade edebilme kabiliyetlerinin genellikle yetersiz olması, Çocuk Nöroloji Pratiğinde DPBA'larının tanısında ve sınıflandırmasında zorluklara neden olmaktadır. Baş ağrısı bozuklukları üçüncü uluslararası baş ağrısı sınıflaması (ICHD-III; beta versiyon) ile sınıflandırılmıştır.<sup>1</sup> Bu sınıflama erişkin temelli bir sınıflamadır. Pediatrik yaş grubunda özel bir sınıflama ya da geniş çaplı toplum temelli çalışma ne yazık ki bulunmamaktadır. Bu yaş grubunda tanı ve tedavi ilkeleri bu sınıflamalar temel alınarak yapılmaya çalışılmaktadır.<sup>1,2</sup>

ICHD-III'ye göre DPBA'ları 4'e ayırmıştır (Tablo 1). Katagori 1 egzersiz ile ilişkili baş ağrılarını kapsar. Bunlar primer öksürük baş ağrısı, primer egzersiz baş ağrısı, seksüel aktivite ile ilişkili baş ağrısı ve primer gök gürültüsü baş ağrılarıdır. Katagori 2, direk fiziksel uyarıya atfedilen baş ağrılarıdır. Soğuk uyarısı baş ağrısı ve eksternal basınç baş ağrıları kapsar.

Katagori 3 epikraniyal baş ağrılarıdır. Primer saplanıcı baş ağrısı ve nummular baş ağrısı bu katagoridedir. Katagori 4 ise diğer çeşitli primer baş ağrıları bozukluklarıdır. Hipnik baş ağrısı ve yeni günlük ısrarlı baş ağrıları kapsamaktadır.<sup>1</sup>

**Tablo 1. Diğer primer baş ağrıları.<sup>1</sup>**

1. Fiziksel efor ile ilişkili olan baş ağrıları
4.1 Primer öksürük baş ağrısı
4.2 Primer egzersiz baş ağrısı
4.3 Primer cinsel aktivite ile ilişkili baş ağrısı
4.4 Primer gök gürültüsü baş ağrısı
2. Direk fiziksel uyarıya atfedilen baş ağrıları
4.5 Soğuk uyarı baş ağrısı
4.6 Dış basınç baş ağrısı
3. Epikraniyal baş ağrıları
4.7 Primer saplanıcı baş ağrısı
4.8 Nummular baş ağrısı
4. Diğer muhtelif baş ağrıları
4.9 Hipnik baş ağrısı
4.10 Yeni günlük ısrarlı baş ağrısı

Baş ağrısı ile gelen bir çocukta öncelikle bu baş ağrısının, primer mi? yoksa sekonder mi?

<sup>1</sup> Doç. Dr., Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD., dr.sedatisikay@mynet.com

YGBA'nın tedavisiz birkaç ay içerisinde kendini sınırlayan ve agresif tedavilere dirençli olan iki alt tipi vardır. Ancak bu iki alt grup baş ağrısı sınıflamasında kodlanarak ayrılmamıştır.<sup>1</sup>

**Tablo 11. Yeni günlük baş ağrısı (4.10).<sup>1</sup>**

A.	B-C'yi karşılayan baş ağrısı
B.	24 saat içinde sürekli olan ve net olarak hatırlanan başlangıç olması
C.	3 aydan uzun süredir olması
D.	Başka bir ICHD-3 tanısı ile daha iyi açıklanamaz

Çoğu çocuk olguda öncesinde geçirilmiş bir enfeksiyon ya da kafa hasarı öyküsü (minör kafa travmaları) mevcuttur. YGBA'da ilişkili bir çok enfeksiyon olduğu bildirilmekle birlikte en sık Epstein Barr virüs enfeksiyonu ya da üst solunum yolları enfeksiyonuna neden olan virüsler sebep olmaktadır. Semptomatik YGBA'ya neden olan serebral ven trombozu, düşük ya da yüksek kafa içi basınç sendromu, karotis/vertebral arter diseksiyonları, vaskülit, toksinler, konjenital anomaliler, metabolik bozukluklar ve kanserler ile ilişkisidir.<sup>39</sup>

Çocuklarda özellikle okul stresi önemli bir tetikleyicidir. Özellikle okulun açık olduğu kış aylarında daha sık olarak görülür. Ocak ayında pik yapar. Okulların kapandığı yaz aylarında sıklığı azalır.<sup>41-47</sup> Ağrı en sık bilateral temporal olarak, yoğunluğu sıklıkla orta dereceli ve zonklayıcı özelliklerdedir. Baş ağrısına bulantı ve kusma kronik migrene göre daha az sıklıkla eşlik edebilir.<sup>41</sup>

Patofizyolojisi bilinmiyor. Viral enfeksiyon/stres sonrası kronik inflamatuvar cevabı tetikleyen kalıcı sitokin üretimi ile birlikte persistan gliyal aktivasyona bağlı olduğu düşünülmektedir.<sup>18,41,45</sup>

Tanı tetikleyici nedenlerin tespit edilmesi ve altta yatan bir sebeplerin dışlanmasıyla konulur.<sup>45</sup> Ayırıcı tanıda ilaç aşırı kullanımı, sinüzit, kanser, kronik subdural hematom,

posttravmatik baş ağrısı, hipertansiyon, enfeksiyon sonrası baş ağrısı, psödotümör serebri, intrakraniyal hipotansiyon, servikal arteriyel diseksiyon, serebral venöz tromboz, rüptüre olmamış sakküler anevrizma, arteriovenöz malformasyon, dural arteriovenöz fistül, Chiari malformasyonu gibi sekonder baş ağrı nedenleri dışlanmalıdır.<sup>1,46,47</sup>

Tedavi ampirik olarak düzenlenilir. Vakaların çoğunda ilaç tedavisi gereklidir.<sup>41</sup> Migren veya gerilim tipi baş ağrısında kullanılan ilaçlar kullanılır. Amitriptilin (1 mg/kg/gün), topiramid (1-2 mg/kg/gün) ve flunarizin (5 mg/gün) önerilir. Olguların çoğu ilaçlardan fayda görür.<sup>41</sup> Dirençli vakalarda botulinum toksini enjeksiyonu, fizik tedavi ve servikal tetik nokta enjeksiyonları önerilebilir.<sup>45,46,48</sup>

## KAYNAKLAR

1. Olesen J. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia. 2018;38(1):1-211.
2. Headache Classification Committee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders. 3rd edition (beta version). Cephalalgia 2013;33(9):749-57.
3. Colombo B, Filippi M. Other primary headaches. Cough headache, nummular headache and primary exercise headache: a secondary point of view. Neurol Sci. 2020;41(2):377-9.
4. Amasyalı SY, Akyol A. Other primary headache disorders. Türkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics 2018;11(1):94-105.
5. Cutrer FM, DeLange J. Cough, Exercise, and Sex Headaches. Neurol Clin 2014;32(2):433-50.
6. Alvarez R, Ramón C, Pascual J. Clues in the differential diagnosis of Primary vs Secondary Cough, Exercise, and Sexual Headaches. Headache 2014;54(9):1560-2.
7. Wang SJ, Fuh JL. The "Other" Headaches: Primary Cough, Exertion, Sex, and Primary Stabbing Headaches. Curr Pain Headache Rep 2010;14(1):41-6.
8. Pascual J, González-Mandly A, Oterino A, Martín R. Primary cough headache, primary exertional headache, and primary headache associated with sexual activity. Handb Clin Neurol. 2010;97:459-68.
9. Kararizou E, Bougea A, Giotopoulou D, et al. An update of the less-known group of other primary headaches- a review. European Neurological Review 2014;9(1):71-7.
10. Heckmann JG, Hilz MJ, Muck-Weymann M, Neundörfer B. Benign exertional headache/benign sexual

- headache: a disorder of myogenic cerebrovascular autoregulation. *Headache* 1997;37(9):597-8.
12. Doepp F, Valdeuza JM, Schreiber SJ. Incompetence of internal jugular valve in patient with primary exertional headache: a risk factor? *Cephalalgia* 2008;28(2):182-5.
  13. Maheshwari PK, Pandey A. Unusual headaches. *Ann Neurosci* 2012;19(4):172-6.
  14. Donnet A, Valade D, Houdart E, et al. Primary cough headache, primary exertional headache, and primary headache associated with sexual activity: a clinical and radiological study. *Neuroradiology* 2013;55(3):297-305.
  15. Queiroz LP. Symptoms and therapies: exertional and sexual headaches. *Curr Pain Headache Rep* 2001;5(3):275-8.
  16. Frese A, Rahmann A, Gregor N, Biehl K, Husstedt IW, Evers S. Headache associated with sexual activity: prognosis and treatment options. *Cephalalgia* 2007;27(11):1265-70.
  17. Frese A, Eikermann A, Frese K, Schwaag S, Husstedt IW, Evers S. Headache associated with sexual activity: demography, clinical features and comorbidity. *Neurology* 2003;61(6): 796-80.
  18. Arikanoglu A, Uzar E. Primary headaches associated with sexual activity respond to topiramate therapy: a case report. *Acta Neurol Belg* 2011;111(3):222-4.
  19. González-Quintanilla V, Pascual J. Other Primary Headaches: An Update. *Neurol Clin.* 2019;37(4):871-91.
  20. Schwedt TJ. Thunderclap Headache. *Continuum (Minneapolis)* 2015;21(4):1058-71.
  21. Dilli E. Thunderclap headache. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2014;14(4):437.
  22. Mages S, Hensel O, Zierz AM, Kraya T, Zierz S. Experimental provocation of 'ice-cream headache' by ice cubes and ice water. *Cephalalgia* 2017;37(5):464-9.
  23. Valenca M, deOliveira DA, Martins HA. Alice in Wonderland Syndrome, Burning Mouth Syndrome, Cold Stimulus Headache, and HaNDL: Narrative Review. *Headache* 2015;55(9):1233-48.
  24. de Oliveira DA, Valença MM. The characteristics of head pain in response to an experimental cold stimulus to the palate: An observational study of 414 volunteers. *Cephalalgia* 2012;32(15):1123-30.
  25. Rasmussen BK, Olesen J. Symptomatic and nonsymptomatic headaches in a general population. *Neurology* 1992;42(6):1225-31.
  26. Krymchantowski AV. Headaches due to external compression, *Curr Pain Headache Rep* 2010;14(4):321-4.
  27. Işıkay S. Foreign Body in the Scalp: A Rare Cause of Recurrent Headache. *Indian J Pediatr.* 2016;83(8):871-2.
  28. Ahmed M, Canlas J, Mahenthiran M, Al-Ani S. Primary stabbing headache in children and adolescents. *Dev Med Child Neurol.* 2020;62(1):69-74.
  29. Robbins MS, Evans RW. Primary and secondary stabbing headache. *Headache* 2015;55(4):565-70.
  30. Hagler S, Ballaban-Gil K, Robbins MS. Primary stabbing headache in adults and pediatrics: A review. *Curr Pain Headache Rep* 2014;18(10):450.
  31. Oueiroz LP. Unusual Headache Syndromes. *Headache* 2013;53(1):12-22.
  32. Patel UK, Saleem S, Anwar A, et al. Characteristics and treatment effectiveness of the nummular headache: a systematic review and analysis of 110 cases. *BMJ Neurol Open.* 2020;2(1):e000049.
  33. Dabscheck G, Andrews PI. Nummular headache associated with focal hair heterochromia in a child. *Cephalalgia.* 2010;30(11):1403-5.
  34. Rodríguez C, Herrero-Velázquez S, Ruiz M, et al. Pressure pain sensitivity map of multifocal nummular headache: a case report. *J Headache Pain.* 2015;16:523.
  35. Schwartz DP, Robbins MS, Grosberg BM. Nummular headache update. *Curr Pain Headache Rep* 2013;17(6):340.
  36. Guerrero AL, Cortijo E, Herrero-Velázquez S, et al. Nummular headache with and without exacerbations: comparative characteristics in a series of 72 patients. *Cephalalgia.* 2012;32(8):649-53.
  37. Goadsby PJ. Unique Migraine Subtypes, Rare Headache Disorders, and Other Disturbances. *Continuum (Minneapolis)* 2015;21(4):1032-40.
  38. Lanteri-Minet M. Hypnic headache. *Headache* 2014;54(9):1556-9.
  39. Holle D, Naegel S, Obermann M. Pathophysiology of hypnic headache. *Cephalalgia* 2014;34(10):806-12.
  40. Mack KJ. What incites new daily persistent headache in children? *Pediatr. Neurol.* 2004;31(2):122-5.
  41. Bigal ME, Lipton RB, Tepper SJ, Rapoport AM, Sheftell FD. Primary chronic daily headache and its subtypes in adolescents and adults. *Neurology* 2004;63(5):843-7.
  42. Papetti L, Sforza G, Tarantino S, et al. Features and Management of New Daily Persistent Headache in Developmental-Age Patients. *Diagnostics (Basel).* 2021;11(3):385.
  43. Tepper D. New Daily Persistent Headache. *Headache* 2016;56(7):1249-50.
  44. Yamani N, Olesen J. New daily persistent headache: A systematic review on an enigmatic disorder. *J Headache Pain* 2019;20(1):80.
  45. Anttila P, Metsahonkala L, Sillanpaa M. School start and occurrence of headache. *Pediatrics* 1999;103(6):80.
  46. Rozen TD. New daily persistent headache: an update. *Curr Pain Headache Rep* 2014;18(7):431.
  47. Evans RW. New daily persistent headache. *Headache* 2012;52(1):40-4.
  48. Rozen TD. Triggering Events and New Daily Persistent Headache: Age and Gender Differences and Insights on Pathogenesis-A Clinic-Based Study. *Headache* 2016;56(1):164-73.
  49. Spears RC. Efficacy of botulinum toxin type A in new daily persistent headache. *J. Headache Pain* 2008;9(6):405-6.

# BÖLÜM 121

## SEKONDER BAŞ AĞRILARI

Serap TEBER<sup>1</sup>  
Nurşah YENİAY SÜT<sup>2</sup>

### GİRİŞ

Baş ağrısı, çocukluk çağında oldukça yaygın görülen bir semptomdur. Nadiren ciddi bir hastalığa bağlı olmasına rağmen aileler baş ağrısından oldukça endişe duymaktadırlar. Bu sebeple çocuk nöroloji poliklinik başvurularının büyük kısmını baş ağrıları oluşturur. Değerlendirmenin ilk adımları; sistemik fizik muayene ve nörolojik muayenenin yanı sıra ayrıntılı bir baş ağrı öyküsü almak ve hastanın tıbbi özgeçmişini sorgulamaktır. Böylece primer baş ağrılarının tanısı konabilir ya da altta yatan hastalık hakkında fikir edinilebilir. Olası santral sinir sistemi lezyonunu düşündüren anormal nörolojik fizik muayene veya “kırmızı bayrak” olarak atfedilen durumlarda olgular ileri tetkik edilmelidir. Özellikle bir aydan kısa süren progresif baş ağrısı, nöbet veya ailede negatif migren öyküsü varlığında nöro görüntüleme yapılmalıdır.<sup>1</sup> Diğer “kırmızı bayrak” olarak atfedilen durumlar; yaşamın en kötü baş ağrısı olarak nitelendirilen, ani şiddetli başlangıcı olan (Gök gürlütüsü şeklindeki baş ağrıları maksimum şiddetine 1 dk içinde ulaşan ve 5 dk kadar süren ciddi ve akut baş ağrılarıdır), oksipital konumda, hipertansiyon veya ateşin

eşlik ettiği, uykudan uyandıran baş ağrıları sayılabilir.<sup>1,2</sup> Dodick ve arkadaşları nimonik olarak bu kırmızı bayrak işaretlerini çocukluk çağı baş ağrıları için “SNOOPPPY” kısaltması başlığı altında toplamıştır (Tablo 1).<sup>3</sup>

Yeni gelişen baş ağrıları; altta yatan bir hastalıkla ilişkilendirildiğinde, ağrının karakteri primer sefaljilere benzese bile, bu tip baş ağrıları sekonder baş ağrıları olarak adlandırılır. Genelde bu tip ağrılar hastalıkla eş zamanlı ortaya çıkar ve altta yatan hastalığın tedavi edilmesiyle ortadan kalkar. Bazen ilişkili hastalıklar önceden var olan primer baş ağrısını kronikleştirebilir ya da ağrının şiddetini, sıklığını artırabilir. Böyle durumlarda hastalığın etkisi kanıtlandıysa bu baş ağrısı hem primer hem sekonder baş ağrısı olarak tanımlanır. Sekonder baş ağrılarının ICHD (İnternational Classification of Headache Disorders- Uluslararası Baş ağrısı Derneği) III’ e göre tanı kriterleri Tablo 2’de verilmiştir.<sup>4</sup>

Sekonder baş ağrılarının çocukluk ve adolesan çağında sık görülen sebepleri posttravmatik, vasküler ve vasküler olmayan hastalıklar, ilaçlar ve enfeksiyonlardır (Tablo 3).<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Prof. Dr., Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD., serapteber@gmail.com

<sup>2</sup> Uzm. Dr., Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD., nursah\_ny@hotmail.com

Sıklıkla viral ajanlara bağlı akut üst solunum yolu enfeksiyonlarında baş ağrısı görülür. Ancak ateş ve baş ağrısına; ense sertliği gibi meningeal irritasyon bulguları, paradoksal iritabilite, bilinç değişikliği, ensefalopati ve nöbet eşlik ettiğinde akla meningoensefalit akla gelmelidir. Acil nörogörüntüleme akabinde LP yapıp uygun antibiyoterapi başlanmalıdır. Ateşli bir çocukta lokalize baş ağrısı, fokal nörolojik defisit ve yakın zamanda otitis media, mastoidit, endokardit ve immunsupresyon öyküsü varsa beyin absesi tanısı düşünülmelidir.<sup>35</sup>

### TRİGEMİNAL NEVRALJİLER

Trigeminal sinirin dağılım bölgesi ile sınırlı olan ve zararsız uyaranlar ile tetiklenen, ani başlayan ve sonlanırken tekrarlayan, tek taraflı, kısa, elektrik şoku benzeri ağrılar ile karakterize bir hastalıktır. Süresi yaklaşık 2 dakikadan azdır. Ağrının karakteri elektrik çarpması veya bıçak saplanır tarzda, ya da sızlama şeklinde, keskin bir ağrıdır. Ağrının şiddeti zamanla artabilir. Ağrı çok şiddetli olduğunda, genellikle etkilenen taraftaki yüz kaslarının kasılmasına neden olur, buna tik dolore denir. Gözyaşı ve ipsilateral gözde kızarıklık gibi hafif otonomik semptomlar mevcut olabilir. Nadiren bilateraldir.

Belirgin bir neden olmaksızın gelişen trigeminal nevralsi (TN) idiyopatik tip olarak; MR görüntülerinde nörovasküler kompresyon dışında özellik yoksa klasik tip TN olarak adlandırılır. Eğer altta yatan serebellopontin köşe tümörü, arteriyovenöz malformasyon ve multipl skleroz (MS) gibi nedenler saptanırsa sekonder trigeminal nevralsi denir. Erişkin trigeminal nevralsi vakalarının sadece %2-4'ünde MS saptanır.<sup>36</sup> MS plaklarının pons veya trigeminal sinir kökü giriş bölgesinde yerleşmesi bu ağrıya sebep olabilir. MS'e bağlı TN'ler bilateral olabilir.

Tanı genellikle klinik olarak konur. Nadir de olsa altta yatan nedenleri araştırmak için

beyin görüntülmesi gerekir. Beyin MR'da trigeminal sinir köklerinde atrofi gibi morfolojik değişiklikler ve altta yatan lezyonlar gösterebilir. Tedavide ilk basamak karbamazepin veya okskarbazepin gibi sodyum kanal blokerleridir. Multipl skleroza bağlı trigeminal nevralsi hastaların, farmakolojik ve cerrahi müdahalelerden klasik trigeminal nevralsi hastalara göre daha az fayda gördüğü söylenmektedir.<sup>36</sup>

### KAYNAKLAR

1. Yonker M. Secondary Headaches in Children and Adolescents: What Not to Miss. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2018;18(9):61. Published 2018 Jul 30. doi:10.1007/s11910-018-0865-z
2. Klein J, Koch T. Headache in Children. *Pediatr Rev.* 2020;41(4):159-171. doi:10.1542/pir.2017-0012
3. Dodick D. Headache as a symptom of ominous disease. What are the warning signals?. *Postgrad Med.* 1997;101(5):46-64. doi:10.3810/pgm.1997.05.217
4. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia.* 2018;38(1):1-211. doi:10.1177/0333102417738202
5. Gofshteyn JS, Stephenson DJ. Diagnosis and Management of Childhood Headache. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care.* 2016;46(2):36-51. doi:10.1016/j.cppeds.2015.11.003
6. Olesen J. The international classification of headache disorders. 2nd edition (ICHD-II). *Rev Neurol (Paris).* 2005;161(6-7):689-691. doi:10.1016/s0035-3787(05)85119-7
7. Abend NS, Younkin D, Lewis DW. Secondary headaches in children and adolescents. *Semin Pediatr Neurol.* 2010;17(2):123-133. doi:10.1016/j.spen.2010.04.001
8. Zemek RL, Farion KJ, Sampson M, McGahern C. Prognosticators of persistent symptoms following pediatric concussion: a systematic review. *JAMA Pediatr.* 2013;167(3):259-265. doi:10.1001/2013.jamapediatrics.216
9. Kirk C, Nagiub G, Abu-Arafah I. Chronic post-traumatic headache after head injury in children and adolescents. *Dev Med Child Neurol.* 2008;50(6):422-425. doi:10.1111/j.1469-8749.2008.02063.x
10. Pinchefskey E, Dubrovsky AS, Friedman D, Shevell M. Part II--Management of pediatric post-traumatic headaches. *Pediatr Neurol.* 2015;52(3):270-280. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2014.10.015
11. Fink M, Slavova N, Grunt S, et al. Posterior Arterial Ischemic Stroke in Childhood. *Stroke.* 2019;50(9):2329-2335. doi:10.1161/STROKEA-HA.119.025154

12. Ferro JM, Costa I, Melo TP, et al. Headache associated with transient ischemic attacks. *Headache*. 1995;35(9):544-548. doi:10.1111/j.1526-4610.1995.hed3509544.x
13. Morin L, Smail A, Mercier JC, Titomanlio L. Clinical reasoning: a child with pulsatile headache and vomiting. *Neurology*. 2009;72(15):e69-e71. doi:10.1212/01.wnl.0000346690.84004.af
14. Hofmeister C, Stapf C, Hartmann A, et al. Demographic, morphological, and clinical characteristics of 1289 patients with brain arteriovenous malformation. *Stroke*. 2000;31(6):1307-1310. doi:10.1161/01.str.31.6.1307
15. Galletti F, Sarchielli P, Hamam M, et al. Occipital arteriovenous malformations and migraine. *Cephalgia*. 2011;31(12):1320-1324. doi:10.1177/0333102411417465
16. Roach ES, Golomb MR, Adams R, et al. Management of stroke in infants and children: a scientific statement from a Special Writing Group of the American Heart Association Stroke Council and the Council on Cardiovascular Disease in the Young [published correction appears in *Stroke*. 2009 Jan 1;40(1):e8-10]. *Stroke*. 2008;39(9):2644-2691. doi:10.1161/STROKEAHA.108.189696
17. Nash M, Rafay MF. Craniocervical Arterial Dissection in Children: Pathophysiology and Management. *Pediatr Neurol*. 2019;95:9-18. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2019.01.020
18. deVeber G, Andrew M, Adams C, et al. Cerebral sinovenous thrombosis in children. *N Engl J Med*. 2001;345(6):417-423. doi:10.1056/NEJM200108093450604
19. Chabriat H, Levy C, Taillia H, et al. Patterns of MRI lesions in CADASIL. *Neurology*. 1998;51(2):452-457. doi:10.1212/wnl.51.2.452
20. Gaier ED, Heidary G. Pediatric Idiopathic Intracranial Hypertension. *Semin Neurol*. 2019;39(6):704-710. doi:10.1055/s-0039-1698743
21. Gillson N, Jones C, Reem RE, Rogers DL, Zumbege N, Aylward SC. Incidence and Demographics of Pediatric Intracranial Hypertension. *Pediatr Neurol*. 2017;73:42-47. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2017.04.021
22. Gordon K. Pediatric pseudotumor cerebri: descriptive epidemiology. *Can J Neurol Sci*. 1997;24(3):219-221. doi:10.1017/s031716710002182x
23. Glatstein MM, Oren A, Amariljo G, et al. Clinical characterization of idiopathic intracranial hypertension in children presenting to the emergency department: the experience of a large tertiary care pediatric hospital. *Pediatr Emerg Care*. 2015;31(1):6-9. doi:10.1097/PEC.0000000000000177
24. Aylward SC, Aronowitz C, Roach ES. Intracranial Hypertension Without Papilledema in Children. *J Child Neurol*. 2016;31(2):177-183. doi:10.1177/0883073815587029
25. Ozge A, Bolay H. Intracranial hypotension and hypertension in children and adolescents. *Curr Pain Headache Rep*. 2014;18(7):430. doi:10.1007/s11916-014-0430-7
26. Hadidchi S, Surento W, Lerner A, et al. Headache and Brain Tumor. *Neuroimaging Clin N Am*. 2019;29(2):291-300. doi:10.1016/j.nic.2019.01.008
27. Schwedt TJ, Guo Y, Rothner AD. "Benign" imaging abnormalities in children and adolescents with headache. *Headache*. 2006;46(3):387-398. doi:10.1111/j.1526-4610.2006.00371.x
28. Toldo I, Tangari M, Mardari R, et al. Headache in children with Chiari I malformation. *Headache*. 2014;54(5):899-908. doi:10.1111/head.12341
29. Victorio MC, Khoury CK. Headache and Chiari I Malformation in Children and Adolescents. *Semin Pediatr Neurol*. 2016;23(1):35-39. doi:10.1016/j.spen.2016.01.001
30. Toldo I, Perissinotto E, Menegazzo F, et al. Comorbidity between headache and epilepsy in a pediatric headache center. *J Headache Pain*. 2010;11(3):235-240. doi:10.1007/s10194-010-0191-6
31. Verrotti A, Coppola G, Spalice A, et al. Peri-ictal and inter-ictal headache in children and adolescents with idiopathic epilepsy: a multicenter cross-sectional study. *Childs Nerv Syst*. 2011;27(9):1419-1423. doi:10.1007/s00381-011-1428-7
32. Rajapakse T, Buchhalter J. The borderland of migraine and epilepsy in children. *Headache*. 2016;56(6):1071-1080. doi:10.1111/head.12827
33. Caraballo R, Koutroumanidis M, Panayiotopoulos CP, Fejerman N. Idiopathic childhood occipital epilepsy of Gastaut: a review and differentiation from migraine and other epilepsies. *J Child Neurol*. 2009;24(12):1536-1542. doi:10.1177/0883073809332395
34. Lewis DW, Qureshi F. Acute headache in children and adolescents presenting to the emergency department. *Headache*. 2000;40(3):200-203. doi:10.1046/j.1526-4610.2000.00029.x
35. Dilli E. Thunderclap headache. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2014;14(4):437. doi:10.1007/s11910-014-0437-9
36. Cruccu G, Finnerup NB, Jensen TS, et al. Trigeminal neuralgia: New classification and diagnostic grading for practice and research. *Neurology*. 2016;87(2):220-228. doi:10.1212/WNL.00000000000002840

# BÖLÜM 122

## AĞRILI KRANİYAL NÖROPATİLER VE DİĞER YÜZ AĞRILARI

Leman TEKİN ORGUN<sup>1</sup>  
İlknur EROL<sup>2</sup>

### GİRİŞ

Uluslararası Baş Ağrısı Bozukluklarının Sınıflandırılması-III (ICHD-III)'de göre 13. grupta yer alan ağrılı kranial nöropatiler ve diğer yüz ağrıları pediatrik nöroloji pratiğine uygun bir yaklaşımla tartışılmıştır.

### TANIMLAMA

Nöropatik ağrı grubu içerisinde yer alan kranial nevrалjiler bir kranial sinirin dağılım alanında ortaya çıkan ve aralıklı olarak tekrarlayıcı özellik gösteren ağrı ile karakterize klinik tablolardır.<sup>1</sup> Baş ve boyun ağrısı trigeminal, glossofaringeal, intermedial, vagal, oksipital sinirler ve üst servikal köklerin aferent lifleri tarafından taşınır.<sup>1</sup> Kranial nevrалjiler sıklıkla idiopatik (birincil/ primer) olabileceği gibi bu sinirlerin basıya uğraması, soğuk gibi bir uyarana maruz kalması ya da santral yollarda ortaya çıkan bir lezyon ile etkilenmesi ile semptomatik (ikincil/sekonder) olarak da ortaya çıkabilir.<sup>1-3</sup> Etiyolojik nedenin saptanması hem tanısallık hem de tedavi açısından önemlidir. Kranial nevrалjiler sıklıkla orta-ileri yaş erişkin dönemi hastalıkları olmakla birlikte çocukluk döneminde de başlangıç gösterebilir.

### Kranial nevrалjiler ICHD III'e göre 13. grupta yer almakta ve aşağıdaki gibi sıralanmaktadır.

13. Ağrılı kranial nöropatiler ve diğer yüz ağrıları
- 13.1 Trigeminal nevrалji
- 13.2 Glossofaringeal nevrалji
- 13.3 Nervus intermedius nevrалjisi (fasiyal sinir)
- 13.4 Oksipital nevrалji
- 13.5 Boyun- dil sendromu
- 13.6 Ağrılı optik nörit
- 13.7 İskemik oküler motor sinir paralizine bağlı baş ağrısı
- 13.8 Tolosa-Hunt sendromu
- 13.9 Paratrigeminal okülo sempatetik (Reader's) sendrom
- 13.10 Tekrarlayıcı ağrılı oftalmoplejik nöropati
- 13.11 Yanan ağız sendromu
- 13.12 Israrlı idiyopatik yüz ağrısı
- 13.13 Santral nöropatik ağrı

<sup>1</sup> Doç. Dr., Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi Çocuk Nörolojisi BD., lemanteKin15@yahoo.com

<sup>2</sup> Prof. Dr., Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi Çocuk Nörolojisi BD., ilknur\_erol@yahoo.com

tanımlamak bazen hastalar için güç olabilir ve bölgesel ya da yaygın, yüzeysel ya da derin veya çok iyi lokalize edilemeyen türde olabilir. Zaman zaman hastaların psikojen ya da konversif ağrılar tanımladığı düşünülebilir.<sup>12,50</sup> Hastaların çoğunda nörolojik muayene normal olsa da yaşam kalitesinin bozulmasına bağlı depresyon ve çeşitli psikiyatrik semptomlar görülebilir.<sup>12,50</sup> Israrlı idiyopatik yüz ağrısı özellikle yüz veya ağız içi cerrahi girişim öyküsü olanlarda daha sık tanımlanmıştır.<sup>12</sup> Bu hastalarda bağ dokusu hastalıkları (skleroderma, sarkoidoz, Sjögren sendromu gibi) dışlanmalıdır. Tedavide trisiklik antidepressanlar veya gabapentin kullanılabilir.<sup>12,50</sup> Seçilmiş olgularda botulinum toksin uygulamalarının yararlı olabileceği de bildirilmiştir.<sup>12</sup> Ancak ısrarlı idiyopatik yüz ağrısının tedavisi zor ve bazı olgular ise tedaviye dirençlidir.<sup>12</sup>

### SANTRAL NÖROPATİK AĞRI

Santral nöropatik ağrı, omurilik ve santral sinir sistemi yapılarındaki lezyonlara bağlı olarak unilateral ya da bilateral olarak ortaya çıkan kranioservikal yerleşimli nöropatik tipte ağrıdır.<sup>1,2,51,52</sup> Kortikal, subkortikal, talamik, trigeminal ya da beyin sapı yerleşimli lezyonlar yanında ve spinal kord arka boynuzu ilişkili lezyonlar santral nöropatik ağrıya neden olabilir. Özellikle inme sonrasında, omurilik yaralanmalarında ya da multipl sklerozis hastalarında santral nöropatik ağrı geliştiği bildirilmiştir.<sup>51,52</sup> Etiyolojiye bağlı olarak ağrı süregelen veya uyarıyla ortaya çıkan özellikte olabilir. Ağrıya duyuşal değişiklikler eşlik edebilir. Multipl skleroz ilişkili ağrılar hastalığın seyri sırasında ortaya çıkabileceği gibi MS' in başlangıç bulgusu olarak da görülebilir. İnme ile ilişkili santral nöropatik ağrılar inmeden sonraki 1-6 ay içerisinde gözlenen klinik tablonun şiddetinin hastadan hastaya değiştiği, birden fazla ağrı karakterinin bir arada olabileceği zaman zaman duyuşal semptomların eşlik ettiği ağ-

rılardır.<sup>1,51</sup> Santral nöropatik ağrının kesin bir tedavisi yoktur. Oldukça dirençli olabilen santral nöropatik ağrı tedavisinde amitriptilin, karbamezapin, lamotrijin, pregabalin ve kannabinoidler gibi ilaç tedavisi verilen olgular olduğu gibi nörostimülasyon yöntemleri, psikoterapi, bilişsel ve davranışsal terapi ve fizyoterapi uygulamaları da kullanılabileceği ve tedavinin bireyselleştirilmesi gerektiği önerilmektedir.<sup>51,52</sup>

### 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.
2. Özmenoğlu M, Kraniyal Nevraljiler. Bıçakçı Ş, Öztürk M, Üçler S, Karlı N, Siva A, editörler. Baş Ağrısı Tanı ve Tedavi Güncel Yaklaşımlar: Türk Nöroloji Derneği Baş ağrısı Çalışma Grubu Uygulamaları. Galenos Yayınevi, İstanbul, Türkiye, 2018.p. 277-285.
3. Cruccu G, Di Stefano G, Truini A. Trigeminal Neuralgia. N Engl J Med. 2020;383(8):754-62.
4. Bahgat D, Ray DK, Raslan AM, McCartney S, Burchiel KJ. Trigeminal neuralgia in young adults. J Neurosurg. 2011;114(5):1306-11.
5. Katusic S, Williams DB, Beard CM, Bergstralh EJ, Kurland LT. Epidemiology and clinical features of idiopathic trigeminal neuralgia and glossopharyngeal neuralgia: similarities and differences, Rochester, Minnesota, 1945-1984. Neuroepidemiology. 1991;10(5-6):276-81.
6. van Hecke O, Austin SK, Khan RA, Smith BH, Torrance N. Neuropathic pain in the general population: a systematic review of epidemiological studies. Pain. 2014;155(4):654-62.
7. Brameli A, Kachko L, Eidlitz-Markus T. Trigeminal neuralgia in children and adolescents: Experience of a tertiary pediatric headache clinic. Headache. 2021;61(1):137-42.
8. Cheshire WP, Jr. Cranial Neuralgias. Continuum (Minneapolis). 2015;21(4 Headache):1072-85.
9. 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. 1991;5(3):213-6.
10. Bendtsen L, Zakrzewska JM, Abbott J, et al. European Academy of Neurology guideline on trigeminal neuralgia. Eur J Neurol. 2019;26(6):831-49.
11. Laakso SM, Hekali O, Kurdo G, Martola J, Sairanen T, Atula S. Trigeminal neuralgia in multiple sclerosis: Prevalence and association with demyelination. Acta Neurol Scand. 2020;142(2):139-44.
12. Gerwin R. Chronic Facial Pain: Trigeminal Neuralgia, Persistent Idiopathic Facial Pain, and Myofascial

- Pain Syndrome-An Evidence-Based Narrative Review and Etiological Hypothesis. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(19).
13. Shereen R, Gardner B, Altafulla J, et al. Pediatric glossopharyngeal neuralgia: a comprehensive review. *Childs Nerv Syst*. 2019;35(3):395-402.
  14. den Hartog AW, Jansen E, Kal JE, et al. Recurrent syncope due to glossopharyngeal neuralgia. *HeartRhythm Case Rep*. 2017;3(1):73-77.
  15. Gaul C, Hastreiter P, Duncker A, Naraghi R. Diagnosis and neurosurgical treatment of glossopharyngeal neuralgia: clinical findings and 3-D visualization of neurovascular compression in 19 consecutive patients. *J Headache Pain*. 2011;12(5):527-34.
  16. Tang IP, Freeman SR, Kontorinis G, et al. Geniculate neuralgia: a systematic review. *J Laryngol Otol*. 2014;128(5):394-9.
  17. Peris-Celda M, Oushy S, Perry A, et al. Nervus intermedius and the surgical management of geniculate neuralgia. *J Neurosurg*. 2018;131(2):343-51.
  18. Cesmebasi A, Muhleman MA, Hulsberg P, et al. Occipital neuralgia: anatomic considerations. *Clin Anat*. 2015;28(1):101-8.
  19. Choi I, Jeon SR. Neuralgias of the Head: Occipital Neuralgia. *J Korean Med Sci*. 2016;31(4):479-88.
  20. İnan LE, İnan N, Süt E, Coşkun Ö, Üçler S. Çocukluk Çağında Başlayan ve Devam Eden Boyun-Dil Sendromu Neck-Tongue Syndrome; Presented and Persisting in Childhood Period. *Turk J Neurol*. 2012; 18(2): 75-76.
  21. Lance JW, Anthony M. Neck-tongue syndrome on sudden turning of the head. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1980;43(2):97-101.
  22. Borody C. Neck-tongue syndrome. *J Manipulative Physiol Ther*. 2004;27(5):e8.
  23. Sjaastad O, Bakketeig LS. The rare, unilateral headaches. Vaga study of headache epidemiology. *J Headache Pain*. 2007;8(1):19-27.
  24. Bogduk N. An anatomical basis for the neck-tongue syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1981;44(3):202-8.
  25. Gise RA, Heidary G. Update on Pediatric Optic Neuritis. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2020;20(3):4.
  26. Jonzson S, Suleiman L, Yousef A, et al. Clinical Features and Outcomes of Pediatric Monophasic and Recurrent Idiopathic Optic Neuritis. *J Child Neurol*. 2020;35(1):77-83.
  27. Wilker SC, Rucker JC, Newman NJ, Biousse V, Tom-sak RL. Pain in ischaemic ocular motor cranial nerve palsies. *Br J Ophthalmol*. 2009;93(12):1657-9.
  28. Akyol A. Tolosa-Hunt Sendromu. Bıçakçı Ş, Öztürk M, Üçler S, Karlı N, Siva A, editörler. Baş Ağrısı Tanı ve Tedavi Güncel Yaklaşımlar: Türk Nöroloji Derneği Baş ağrısı Çalışma Grubu Uygulamaları. Galenos Yayınevi, İstanbul, Türkiye, 2018.p.286-289.
  29. Perez CA, Evangelista M. Evaluation and Management of Tolosa-Hunt Syndrome in Children: A Clinical Update. *Pediatr Neurol*. 2016;62:18-26.
  30. Tsirigotaki M, Ntoulis G, Lioumpas M, Voutoufianakis S, Vorgia P. Tolosa-Hunt Syndrome: Clinical Manifestations in Children. *Pediatr Neurol*. 2019;99:60-63.
  31. Amrutkar C, Burton EV. Tolosa-Hunt Syndrome. *StatPearls*. Treasure Island (FL)2021.
  32. Hao R, He Y, Zhang H, Zhang W, Li X, Ke Y. The evaluation of ICHD-3 beta diagnostic criteria for Tolosa-Hunt syndrome: a study of 22 cases of Tolosa-Hunt syndrome. *Neurol Sci*. 2015;36(6):899-905.
  33. Benzohra DE, Damry N, Delpierre I, Huybrechts S, Monier A, Christophe C. Tolosa-Hunt syndrome in children. *JBR-BTR*. 2011;94(5):290-2.
  34. Raeder JG. "Paratrigeminal" paralysis of the oculo-pupillary sympathetic. *Brain* 1924;47:149-158.
  35. Goadsby PJ. Raeder's syndrome [corrected]: paratrigeminal paralysis of the oculopupillary sympathetic system. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;72(3):297-9.
  36. Grimson BS, Thompson HS. Raeder's syndrome. A clinical review. *Surv Ophthalmol*. 1980;24(4):199-210.
  37. Solomon S, Lustig JP. Benign Raeder's syndrome is probably a manifestation of carotid artery disease. *Cephalalgia*. 2001;21(1):1-11.
  38. Santos M, Burton K, McGillen B. Raeder's Paratrigeminal Syndrome: Headache and Horner's Lacking Anhidrosis. *J Gen Intern Med*. 2016;31(9):1102-3.
  39. Hansen SL, Borelli-Moller L, Strange P, Nielsen BM, Olsen J. Ophthalmoplegic migraine: diagnostic criteria, incidence of hospitalization and possible etiology. *Acta Neurol Scand*. 1990; 81:54-60
  40. Gelfand AA, Gelfand JM, Prabakhar P, Goadsby PJ. Ophthalmoplegic "migraine" or recurrent ophthalmoplegic cranial neuropathy: new cases and a systematic review. *J Child Neurol*. 2012;27(6):759-66.
  41. Gökçay F. Rekürren Ağrılı Oftalmoplejik Nöropati. Bıçakçı Ş, Öztürk M, Üçler S, Karlı N, Siva A, editörler. Baş Ağrısı Tanı ve Tedavi Güncel Yaklaşımlar: Türk Nöroloji Derneği Baş ağrısı Çalışma Grubu Uygulamaları. Galenos Yayınevi, İstanbul, Türkiye, 2018.p.290-292
  42. Ostergaard JR, Moller HU, Christensen T. Recurrent ophthalmoplegia in childhood: diagnostic and etiologic considerations. *Cephalalgia*. 1996;16(4):276-9.
  43. Dubey R, Chakrabarty B, Saini L, Madaan P, Gulati S. Bilateral ophthalmoplegia in a child with migraine. *Brain Dev*. 2016;38(5):525-8.
  44. McMillan HJ, Keene DL, Jacob P, Humphreys P. Ophthalmoplegic migraine: inflammatory neuropathy with secondary migraine? *Can J Neurol Sci*. 2007;34(3):349-55.
  45. van der Dussen DH, Bloem BR, Liauw L, Ferrari MD. Ophthalmoplegic migraine: migrainous or inflammatory? *Cephalalgia*. 2004;24(4):312-5.
  46. O'Hara MA, Anderson RT, Brown D. Magnetic resonance imaging in ophthalmoplegic migraine of children. *J AAPOS*. 2001;5(5):307-10.
  47. Bek S, Genc G, Demirkaya S, Eroglu E, Odabasi Z. Ophthalmoplegic migraine. *Neurologist*. 2009;15(3):147-9.

48. Doran M, Larner AJ. MRI findings in ophthalmoplegic migraine: nosological implications. *J Neurol*. 2004;251(1):100-1.
49. Mueller D, Obermann M, Yoon MS, et al. Prevalence of trigeminal neuralgia and persistent idiopathic facial pain: a population-based study. *Cephalalgia*. 2011;31(15):1542-8.
50. Benoliel R, Gaul C. Persistent idiopathic facial pain. *Cephalalgia*. 2017;37(7):680-91.
51. Watson JC, Sandroni P. Central Neuropathic Pain Syndromes. *Mayo Clin Proc*. 2016;91(3):372-85.
52. Şirin H, Köken İ. Santral Nöropatik Baş ve Yüz Ağrısı. Bıçakçı Ş, Öztürk M, Üçler S, Karlı N, Siva A, editörler. *Baş Ağrısı Tanı ve Tedavi Güncel Yaklaşımlar: Türk Nöroloji Derneği Baş ağrısı Çalışma Grubu Uygulamaları*. Galenos Yayınevi, İstanbul, Türkiye, 2018,p.293-300.

# BÖLÜM 123

## PSİKİYATRİK BOZUKLUKLARA BAĞLI BAŞ AĞRISI

Mürşide ŞAHİN<sup>1</sup>  
Esra DEMİRCİ<sup>2</sup>

### GİRİŞ

Baş ağrısı toplumda gözlenen en sık yakınmalardan biri olup; yaşam boyu en az bir kez görülme sıklığı kadınlarda %99, erkeklerde %93 olup, genel popülasyonda ise ortalama olarak %90'ın üzerindedir.<sup>1,2</sup> Çocuk ve ergenlerde de sık karşımıza çıkmakta, sıklığı okul çağı çocuklarında %58.4, ergenlerde %75 olarak bildirilmektedir.<sup>3,4</sup> Akademik performansta azalma ve sosyal faaliyetlerde kısıtlılığa yol açarak işlevselliği ciddi düzeyde etkileyen baş ağrısı; çocuklarda karın ağrısı, baş dönmesi, mide bulantısı, iştahsızlık, depresyon, kaygı bozuklukları, davranış değişiklikleri, uyku ve çocuğun yeme alışkanlıklarında değişiklikler veya çeşitli nörolojik semptomlar ile kendini gösterebilir. Özellikle okul öncesi çocuklar yaşça büyük çocuklar ve ergenlerden farklı bir şekilde; ağlayarak, öfkelenerek ya da çeşitli nörolojik belirtiler göstererek ağrıyı dışarı yansıtabilmektedirler.<sup>5</sup> Kızlarda erkeklere göre ergenlik sonrası hızlı bir şekilde baş ağrısı fenotipinin erişkinlere benzer özellikler kazandığı bildirilmektedir.<sup>1</sup> Sık baş ağrısı olan çocukların, yetişkinlikte baş ağrısı ve çoklu fiziksel ve psikiyatrik belirtiler açısından yüksek risk altında olduğu bilinmektedir.<sup>1,6,7</sup>

Baş ağrısına yol açan nedenler dikkate alınarak baş ağrıları kendi aralarında primer/birincil baş ağrıları ve sekonder/ikincil baş ağrıları olarak iki ana başlıkta sınıflandırılmaktadır.<sup>8</sup> Ulusal baş ağrısı sınıflamasında psikiyatrik hastalıklarda görülen baş ağrısı sekonder baş ağrıları arasında yer almaktadır. Son olarak yayınlanan The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (ICHD-3) nihai versiyonunda birincil baş ağrıları, ikincil baş ağrıları ve ağrılı kraniyal nöropatiler, diğer yüz ve baş ağrıları olmak üzere 3 ana kategori oluşturulmuş ve 14 ana başlığa ayrılmıştır. Bununla birlikte sınıflamada çocuklara özgü oluşturulmuş alt bilgi ya da kriterler olmasa da yayınlanan beta versiyonuna dair yapılmış olan eleştiriler bu bağlamda birçok soruyu yanıtlamaktadır.<sup>9</sup>

### PSİKİYATRİK BOZUKLUKLARA BAĞLI İKİNCİL BAŞ AĞRILARI

Psikiyatrik hastalıklarda baş ağrısı sık karşılaşılan bir semptom olup öncelikle birincil ya da ikincil baş ağrısı ayırımını yapmak ya da her ikisinin birlikte olup olmadığını belirlemek önemlidir. Tanıda objektif tanısal biyobelirteç ve görüntülemelerden daha çok olguların

<sup>1</sup> Dr., Kayseri Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD., murside.eslik@gmail.com

<sup>2</sup> Doç Dr., Kayseri Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD., esra\_z\_d\_r@hotmail.com

## KAYNAKLAR

1. Bıçakcı Ş, Öztürk M, Üçler S, Karlı N, Siva A. Baş ağrısı Tanı ve Tedavi Güncel Yaklaşımlar, Türk Nöroloji Derneği, Baş Ağrısı ve Ağrı Çalışmaları: Galenos Yayınevi, İstanbul, 2018
2. Siva A. Baş ağrısı Epidemiyolojisi. Türkiye Klinikleri 2: 94-97, 2003.
3. Gren C, Vogler K, Miranda M, Debes NM. Headache in children and adolescents. Ugeskr Laeger. 2018; 180(7): V06170483.
4. Sillanpää M. Prevalence of headache in prepuberty. Headache: The Journal of Head and Face Pain. 1983; 23(1): 10-14.
5. Philipp J, Zeiler M, Wöber C, et al. Prevalence and burden of headache in children and adolescents in Austria—a nationwide study in a representative sample of pupils aged 10–18 years. The journal of headache and pain. 2019; 20(1): 1-12.
6. Karlı N, Akgöz S, Zarifoglu M, Akis N, Erer S. Clinical characteristics of tension-type headache and migraine in adolescents: a student-based study. Headache: The Journal of Head and Face Pain. 2006; 46(3): 399-412.
7. Fearon P, Hotopf M. Relation between headache in childhood and physical and psychiatric symptoms in adulthood: national birth cohort study. Bmj. 2001; 322(7295): 1145.
8. Headache Classification Committee of the International Headache S. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). Cephalalgia. 2013; 33(9):629-808.
9. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia. 2018; 38: 1-211.
10. Radat F, Milowska D, Valade D. Headaches Secondary to Psychiatric Disorders (HSPD): A Retrospective Study of 87 Patients. Headache: The Journal of Head and Face Pain. 2011; 51(5): 789-795.
11. Fabio A, Giuseppe N, Federica G, Gian CM, Paolo C, Alfredo C. Migraine and Psychiatric comorbidity: a review of clinical findings. J Headache Pain. 2011; 12: 115-125.
12. Bergman-Bock S. Associations Between Migraine and the Most Common Psychiatric CoMorbidity. Headache 2018;58: 346-353.
13. Lipowski ZJ. Somatization: the concept and its clinical application. Am J Psychiatry. 1988; 145(11): 1358-68
14. Pridmore S. Factitious disorder. In: Download of psychiatry. 2013; Chapter 23.
15. American psychiatric Association. Diagnostic and stational manual of mental disorders (5th ed.). Washington DC. 2013.
16. Albrecht S, Naugle AE. Psychological assessment and treatment of somatization: adolescents with medically unexplained neurologic symptoms. Adolesc Med. 2002; 13: 625-41.
17. Offord DR, Boyle MH, Szatmari P, et al. Ontario Child Health Study. II. Six-month prevalence of disorder and rates of service utilization. Arch Gen Psychiatry. 1987 Sep; 44(9): 832-6.
18. Pehlivan Türk B. Somatoform bozukluklar. In: Çetin FÇ ve ark, editör. Çocuk ve ergen psikiyatrisi temel kitabı. Ankara. Hekimler Yayın Birliği; 2008 p. 423-37.
19. Hjern A, Alfvén G, Ostberg V. School stressors, psychological complaints and psychosomatic pain. Acta Paediatr. 2008; 97: 112-7.
20. Litcher L, Bromet E, Carlson G, et al. Ukrainian application of the Children's Somatization Inventory: psychometric properties and associations with internalizing symptoms. J Abnorm Child Psychol. 2001; 29: 165-75
21. Emich-Widera E, Kazek B, Szwed-Białożył B. Headaches as somatoform disorders in children and adolescents. Ment Illn. 2012 May 28; 4(1): e9.
22. Machnes-Maayan D, Elazar M, Apter A. Screening for psychiatric comorbidity in children with recurrent headache or recurrent abdominal pain. Pediatr Neurol. 2014; 50(1): 49-56.
23. Pop-Jordanova N, Zorcec T. Somatoform Disorders. A Pediatric Experience. Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki). 2016 ;37(2-3): 55-62.
24. Campo JV, Fritsch SL. Somatisation in children and adolescents. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 1994; 33: 1223-1235.
25. Romero-Acosta K, Canals J, Hernández-Martínez C. Age and gender differences of somatic symptoms in children and adolescents. J Ment Health. 2013 Feb;22(1):33-41.
26. Malas N, Ortiz-Aguayo R, Giles L, Ibeziako P. Pediatric Somatic Symptom Disorders. Curr Psychiatry Rep. 2017 Feb; 19(2): 11.
27. Termine C, Özge A, Antonaci F, Natriashvili S, Guidetti V, Wöber-Bingöl C. (2011). Overview of diagnosis and management of pediatric headache. Part II: therapeutic management. J Headache Pain. 2011; 12: 25-34.
28. Cavestro C, Montrucchio F, Benci P, et al. Headache prevalence and related symptoms, family history, and treatment habits in a representative population of children in Alba, Italy. Pediatric Neurology. 2014; 51: 348-353.
29. Lewis DW, Ashwal S, Dahl G, et al. Practice parameter: evaluation of children and adolescents with recurrent headaches: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. Neurology. 2002; 59(4): 490-498.
30. Güler AS. Somatik belirti ve ilişkili bozukluklar. Akay PA, Ercan ES(Ed.), Çocuk ve ErgeN Ruh Sağlığı ve Hastalıkları (s.367-382). Ankara: Türkiye Çocuk ve Genç Psikiyatrisi Derneği.
31. Anttila P, Sourander A, Metsahonkala L. Psychiatric symptoms in children with primary headache. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2004;43(4):412-419.

32. Abend NS, Younkin D, Lewis DW. Secondary headaches in children and adolescents. *Semin Pediatr Neurol*. 2010 Jun;17(2):123-133.
33. Minen MT, Begasse De Dhaem O, Kroon Van Diest A, et al. Migraine and its psychiatric comorbidities. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016 Jul;87(7):741-9
34. Lewinsohn, P. M., Rohde P, Seeley, J. R. Major depressive disorder in older adolescents: prevalence, risk factors, and clinical implications. *Clinical psychology review* 1998; 18(7), 765-794
35. Costello EJ, Mustillo S, Erkanli A. Prevalence and development of psychiatric disorders in childhood and adolescence. *Archives of general psychiatry*. 2003; 60(8), 837-844
36. Rey JM, Birmaher B. *Treating Child And Adolescent Depression*. Philadelphia: Lipincott Williams & Wilkins 2009. P.360
37. Fumal, A, Schoenen, J. Tension-type headache: current research and clinical management. *The Lancet Neurology*, 2008; 7.1: 70-83.
38. Gini G, Pozzoli, T, Lenzi M. Bullying victimization at school and headache: A meta-analysis of observational studies. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 2014; 54(6), 976-986.
39. Association AP. APA (2000). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 2003;4
40. Dobson ET, Strawn JR. Pharmacotherapy for pediatric generalized anxiety disorder: a systematic evaluation of efficacy, safety and tolerability. *Pediatric Drugs*, 2016; 18.1: 45-53
41. Erdal Işık. *Çocuk ve ergenlerde anksiyete bozuklukları*. İstanbul; Golden Print; 2006; 367-491
42. Nagata, T, Suzuki F, Teo AR. Generalized social anxiety disorder: A still neglected anxiety disorder 3 decades since Liebowitz's review. *Psychiatry and clinical neurosciences*, 2015; 69.12: 724-740.
43. Merikangas KR, Angst J, Isler H. Migraine and psychopathology. Results of the Zurich cohort study of young adults. *Arch Gen Psychiatry*. 1990; 47: 849-853.
44. Guidetti V, Galli F, Fabrizi P, et al. Headache and psychiatric comorbidity: clinical aspects and outcome in a 8-year follow-upstudy. *Cephalalgia*. 1998; 18(7): 455-46.
45. APIA. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 4. Ashington, DC: American Psychiatric Press; 2000. Text revision
46. Dresler T, Caratozzolo S, Guldolf K. et al. Understanding the nature of psychiatric comorbidity in migraine: a systematic review focused on interactions and treatment implications. *The journal of headache and pain*, 2019;20(1): 51.
47. Fuh JL, Wang SJ, Juang KD, et al. Relationship between childhood physical maltreatment and igraine in adolescents. *Headache* 2010;50: 761-768.
48. Tietjen GE, Peterlin BL. Childhood abuse and migraine: epidemiology, sex differences, and potential mechanisms. *Headache*. 2011; 51: 869-879.
49. Peterlin BL, Rosso AL, Sheftell FD, Libon DJ, Mossey JM, Merikangas KR. Post-traumatic stress disorder, drug abuse and migraine: new findings from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *Cephalalgia*. 2011; 31(2): 235-244.
50. Alberti A. Headache and sleep. *Sleep Med Rev*. 2006; 10(6): 431-437.
51. Miller VA, Palermo TM, Powers SW, Scher MS, Hershey AD. Migraine headaches and sleep disturbances in children. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2003; 43(4): 362-368.
52. Fasmer OB, Halmøy A, Oedegaard K J. Adult attention deficit hyperactivity disorder is associated with migraine headaches. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 2011; 261(8)595-602.
53. Ghosh D, Rajan PV, Das D, et al. Headache in children with Tourette syndrome. *The Journal of pediatrics*, 2012;161(2): 303-307.
54. Kelly M, Strelzik J, Langdon R, DiSabella M. Pediatric headache: overview. *Curr Opin Pediatr*. 2018;30(6): 748-754.
55. Kabbouche MA, Gilman DK. Management of migraine in adolescents. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2008; 4 (3): 535-548.
56. Balottin U, Ferri M, Racca M, et al. Psychotherapy versus usual care in pediatric migraine and tension-type headache: a single-blind controlled pilot study. *Ital J Pediatr*. 2014; 40(1): 1-7.

# BÖLÜM 124

## OTOİMMÜN HASTALIKLAR VE BAŞ AĞRISI

Serkan TÜRKUÇAR<sup>1</sup>  
Mehmet CANPOLAT<sup>2</sup>

### GİRİŞ VE EPİDEMİYOLOJİ

Baş ağrısı, yetişkinlerde olduğu gibi çocuk ve adolesanlarda da en sık karşılaşılan nörolojik problemlerden biridir ve acil servis ve poliklinik başvurularında önemli pay sahibidir.<sup>1</sup> Sıklığı yaş ile artmakla birlikte, yapılan epidemiyolojik çalışmalarda 7 yaşında %50'lere, 7-17 yaş grubunda ise %65-70'lere kadar çıktığı bildirilmektedir.<sup>2,3</sup> Günlük yaşam kalitesini, sosyal fonksiyonları ve okul adaptasyonunu olumsuz etkileyen bu yaygın problem, artan hekim başvuruları ve ilaç kullanımları nedeniyle ülke ekonomilerine de önemli oranda yük olmaktadır. Avrupa'dan bildirilen araştırmalar, adolesanlarda baş ağrılarının %70'lere varan düzenli analjezik kullanımına ve %20'lere varan doktor başvurularına neden olduğu bildirmektedir.<sup>4</sup>

### ETİYOPATOGENEZ

Baş ağrısı, kafada bulunan ağrıya duyarlı yapıların uyarılmasına bağlı oluşur. Bu yapılar deri, kaslar, kan damarları, sinüs ve diş yapılarının mukozası gibi ekstrakraniyal; Willis poligonuna (çemberine) yakın büyük arterler, intrakranial venöz sinüsler, dura mater, dural arterler ve kraniyal sinirler gibi kafa içi anatomik

oluşumları kapsar.<sup>5</sup> Kafatası, beyin parankimi, ventriküllerin ependimal bölgeleri ve koroid pleksus gibi yapılar ise ağrıya duyarlıdır.

Baş ağrılarının büyük çoğunluğu altta yatan organik bir nedene bağlı olmayan primer baş ağrılarıdır.<sup>6</sup> Bununla birlikte, altta yatan merkezi sinir sistemi (MSS) ya da sistemik bozukluklara bağlı olarak da görülebilir, bunlar ise sekonder baş ağrıları olarak adlandırılır. Otoimmün ve romatolojik hastalıklar birçok farklı mekanizma ile hem primer, hem de MSS deki lokal ve sistemik etkileri ile sekonder baş ağrısına neden olan önemli etiyolojik nedenlerden biridir.

### OTOİMMÜN HASTALIKLAR VE BAŞ AĞRISI MEKANİZMALARI

Otoimmün hastalıkların seyri sırasında sıklıkla görülen vasküler, parankimal, meningeal ve bazen de ekstrakraniyal yapıların tutulumu ağrılı uyarılara neden olarak baş ağrısı şeklinde kendini gösterir.

Sistemik otoimmün hastalıkların ve vaskülitlerin seyri sırasında görülen vasküler tutulumlar infarkt, intrakranial basınç artışı, venöz tromboz, intrakranial ve subaraknoid hemora-

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Konya Şehir Hastanesi, Çocuk Romatoloji BD., serkan\_turkucar@hotmail.com

<sup>2</sup> Prof. Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD., mcanpolat@erciyes.edu.tr

elektrolit düzeyleri ve akut faz yanıtları (CRP ve ESH) hem otoimmün hastalıkların hematolojik ve biyokimyasal etkilerinin değerlendirilmesi, hem de ayırıcı tanıları açısından bakılacak ilk basamak laboratuvar parametreleri olmalıdır. Otoimmün ve romatolojik hastalıkların birçoğunda tanı koydurucu spesifik bir belirteç yoktur ve tanı için tanı kriterleri kullanılır. Bununla birlikte, sistemik otoimmün hastalıklar açısından antinükleer antikor (ANA), kompleman C3, C4 ve anti ds-DNA; vaskülit düşünülen olgularda antinötrofilik sitoplazmik antikor (ANCA) ve AFAS için ise antikardiyolipin, antifosfolipid ve lupus antikoagülan gibi otoantikörler değerlendirilebilir. Multiple skleroz düşünülen olgularda BOS ta oligoklonal bant, GBS da ise sinir ileti çalışmaları ve sinir biyopsileri oldukça değerli fakat invaziv tanısal yöntemlerdir.

**1.7. Radyolojik Değerlendirme:** Baş ağrısı olan olgularda eşik eden intrakranial basınç artış bulguları, fokal nörolojik defisit, epileptik nöbet ya da bilinç düzeyinde değişiklikler olması gibi alarm işaretleri bulunması durumunda acil kraniyal görüntüleme endikasyonu vardır. Yer kaplayıcı lezyonların, ventriküllerin ve kafa içi basınç artış bulgularının, hemorajik ve iskemik alanlar gibi organik patolojilerin değerlendirilmesi için en uygun görüntüleme yöntemleri kraniyospinal MRG ve difüzyon MRG dir. Ayrıca vasküler yapıların sağlıklı değerlendirilmesi için de MR ve BT anjiyografiler kullanılabilir gibi, invaziv olmakla birlikte girişim imkanı sağlaması nedeni ile konvansiyonel anjiyografiler de tercih edilebilir.

## TEDAVİ

Baş ağrısı olan hastada, kesin tanı konana kadar spesifik tedavilerden kaçınılmalı ve mümkün ise yalnızca analjezikler kullanılmalıdır. Unutulmamalıdır ki otoimmün hastalıkların tedavisinde kullanılan bazı ilaçlar da (IVIG, steroid...) baş ağrısına yol açabilmektedir. Bununla birlikte birçok vaskülit ve sistemik oto-

immün hastalığın başlangıç tedavisinde yüksek doz steroid ve siklofosamid gibi etkin sistemik tedaviler tercih edilmektedir. Ayrıca siklosporin, metotreksat, azatiopürin ve mikofenolat mofetil gibi immünsüpresif ve immunmodulator ajanlara da klinik seyre göre değişen dozlarda başvurulabilir. Antikor ilişkili birçok otoimmün hastalığın tedavisinde nötralizan ve immünmodulasyon etkilerinden dolayı IVIG tercih edilmektedir.

Sonuç olarak, baş ağrısı çocukluk yaş grubunda sağlıklı popülasyonda da sık görülen bir şikayet olmasına rağmen; altta yatan birçok romatolojik ve otoimmün hastalığın bulgularından biri olarak da karşımıza çıkabilir. Bu grup hastalıklarda görülen baş ağrıları bazen hastalığın ilk bulgusu, bazen de tromboz ya da infarkt gibi ani komplikasyonlarının habercisi olabilir. Alarm işaretleri birçok olguda bize yol gösterici olabileceği için mutlaka araştırılmalıdır, fakat altta yatan ciddi patolojilere bağlı olan bir baş ağrısı primer baş ağrılarını da taklit edebilir. Bu yüzden baş ağrısı yakınması olan tüm hastaların şikayetleri sistematik bir şekilde dikkatlice değerlendirilmelidir.

## KAYNAKLAR

1. Dao JM, Qubty W. Headache Diagnosis in Children and Adolescents. *Curr Pain Headache Rep.* 2018 Feb 23;22(3):17. Dao JM, Qubty W. Headache Diagnosis in Children and Adolescents. *Curr Pain Headache Rep.* 2018 Feb 23;22(3):17.
2. Rho YI, Chung HJ, Lee KH, et al. Prevalence and clinical characteristics of primary headaches among school children in South Korea: a nationwide survey. *Headache.* 2012 Apr;52(4):592-9.
3. Poyrazoğlu HG, Kumandas S, Canpolat M, Gümüş H, Elmali F, Kara A, et al. The prevalence of migraine and tension-type headache among schoolchildren in Kayseri, Turkey: an evaluation of sensitivity and specificity using multivariate analysis. *J Child Neurol.* 2015;30(7):889-95.
4. Foidelli T, Piccorossi A, Sacchi L, De Amici M, Tucci M, Brambilla I, et al. Clinical characteristics of headache in Italian adolescents aged 11-16 years: a cross-sectional questionnaire school-based study. *Ital J Pediatr.* 2018;44(1):44.
5. Fontaine D, Almairac F, Santucci S, Fernandez C, Dalle R, Pallud J, Lanteri-Minet M. Dural and pial pain-sensitive structures in humans: new in-

- puts from awake craniotomies. *Brain*. 2018 Apr 1;141(4):1040-1048.
6. Esparham AE, Dilts JJ. Integrative Management of Pediatric Primary Headaches. *Pediatr Ann*. 2019 Jun 1;48(6):e231-e235.
  7. Lopez JI, Holdridge A, Chalela J. Headache and vasculitis. *Curr Pain Headache Rep*. 2013 Mar;17(3):320.
  8. Silvestri E, Scalera A, Emmi G, Squatrito D, Ciucciarelli L, Cenci C, Tamburini C, Emmi L, Di Minno G, Prisco D. Thrombosis in Autoimmune Diseases: A Role for Immunosuppressive Treatments? *Semin Thromb Hemost*. 2016 Sep;42(6):650-61.
  9. La Mantia L, Prone V. Headache in multiple sclerosis and autoimmune disorders. *Neurol Sci*. 2015 May;36 Suppl 1:75-8.
  10. Puéchal X. Granulomatosis with polyangiitis (Wege-ner's). *Joint Bone Spine*. 2020 Dec;87(6):572-578.
  11. Wolfs JF, Arts MP, Peul WC. Juvenile chronic arthritis and the craniovertebral junction in the paediatric patient: review of the literature and management considerations. *Adv Tech Stand Neurosurg*. 2014;41:143-56.
  12. Cherin P, Marie I, Michallet M, Pelus E, Dantal J, Crave JC, Delain JC, Viallard JF. Management of adverse events in the treatment of patients with immunoglobulin therapy: A review of evidence. *Autoimmun Rev*. 2016 Jan;15(1):71-81.
  13. John S, Hajj-Ali RA. Headache in autoimmune diseases. *Headache*. 2014 Mar;54(3):572-82.
  14. Salvarani C, Brown RD Jr, Calamia KT, et al. Primary central nervous system vasculitis: Analysis of 101 patients. *Ann Neurol*. 2007;62:442-451.
  15. Takeshita Y. [Primary Central Nervous System Vasculitis]. *Brain Nerve*. 2021 May;73(5):511-515. Japanese.
  16. Bond KM, Nasr D, Lehman V, Lanzino G, Cloft HJ, Brinjikji W. Intracranial and Extracranial Neurovascular Manifestations of Takayasu Arteritis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2017 Apr;38(4):766-772.
  17. Mollan SP, Paemeleire K, Versijpt J, Luqmani R, Sinclair AJ. European Headache Federation recommendations for neurologists managing giant cell arteritis. *J Headache Pain*. 2020 Mar 17;21(1):28. doi: 10.1186/s10194-020-01093-7.
  18. Zenone T, Knefati Y, Sabatier JC. Polyarteritis nodosa presenting with jaw claudication and headache. *Joint Bone Spine*. 2007 May;74(3):301-2. doi: 10.1016/j.jbspin.2006.09.011.
  19. Türkuçar S, Yıldız K, Acarı C, Dundar HA, Kır M, Ünsal E. Risk factors of intravenous immunoglobulin resistance and coronary arterial lesions in Turkish children with Kawasaki disease. *Turk J Pediatr*. 2020;62(1):1-9.
  20. Rossi M, Siani P, Grossi A, Carannante N, Di Caprio G, Borrelli B, Sbrana F, Di Martino F, Sarno M, Tascini C. Aseptic meningitis as onset of Kawasaki disease. *Minerva Pediatr*. 2020 Apr;72(2):135-137.
  21. Peng A, Yang X, Wu W, Xiao Z, Xie D, Ge S. Anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated hypertrophic cranial pachymeningitis and otitis media: a review of literature. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2018 Dec;275(12):2915-2923.
  22. Thompson B, Burns A. Subarachnoid hemorrhages in vasculitis. *Am J Kidney Dis*. 2003 Sep;42(3):582-5.
  23. Borhani-Haghighi A, Kardeh B, Banerjee S, Yadollahikhales G, Safari A, Sahraian MA, Shapiro L. Neuro-Behcet's disease: An update on diagnosis, differential diagnoses, and treatment. *Mult Scler Relat Disord*. 2019 Dec 23;39:101906.
  24. Azami A, Maleki N, Kalantar Hormozi M, Tavosi Z. Interstitial Keratitis, Vertigo, and Vasculitis: Typical Cogan's Syndrome. *Case Rep Med*. 2014;2014:830831.
  25. Cavestro C, Ferrero M. Migraine in Systemic Autoimmune Diseases. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2018 Feb 13;18(2):124-134.
  26. Tanaka Y. [Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus]. *Brain Nerve*. 2019 May;71(5):445-458. Japanese.
  27. Ricarte IF, Dutra LA, Abrantes FF, Toso FF, Barsottini OGP, Silva GS, de Souza AWS, Andrade D. Neurologic manifestations of antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 2018 Aug;27(9):1404-1414.
  28. Elhai M, Wipff J, Bazeli R, Freire V, Feydy A, Drapé JL, Quartier P, Kahan A, Job-Deslandre C. Radiological cervical spine involvement in young adults with polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2013 Feb;52(2):267-75.
  29. Takeuchi Y, Murahashi S, Hara Y, Ueda M. Possible Cerebral Vasculitis in a Case with Rheumatoid Arthritis. *Intern Med*. 2021 Mar 15;60(6):935-940.
  30. Margaretten M. Neurologic Manifestations of Primary Sjögren Syndrome. *Rheum Dis Clin North Am*. 2017 Nov;43(4):519-529.
  31. Pirau L, Lui F. Neurosarcoidosis. 2021 Jul 6. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. PMID: 30521189.
  32. Fritz D, van de Beek D, Brouwer MC. Clinical features, treatment and outcome in neurosarcoidosis: systematic review and meta-analysis. *BMC Neurol*. 2016 Nov 15;16(1):220.
  33. Bathla G, Abdel-Wahed L, Agarwal A, Cho TA, Gupta S, Jones KA, Priya S, Soni N, Wasserman BA. Vascular Involvement in Neurosarcoidosis: Early Experiences From Intracranial Vessel Wall Imaging. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2021 Aug 4;8(6):e1063.
  34. Gebhardt M, Kropp P, Hoffmann F, Zettl UK. Kopfschmerzen bei Multipler Sklerose [Headache in multiple sclerosis]. *Nervenarzt*. 2020 Oct;91(10):926-935. German.
  35. Seixas D, Foley P, Palace J, Lima D, Ramos I, Tracey I. Pain in multiple sclerosis: a systematic review of neuroimaging studies. *Neuroimage Clin*. 2014 Jul 5;5:322-31.
  36. Ashrafi MR, Amirkashani D, Hirbod-Mobarakeh A, Yaghmaei B, Tavassoli A, Manafi F, Rezaei N. Acute disseminated encephalomyelitis mimicking acute meningoencephalitis. *Acta Clin Croat*. 2013 Dec;52(4):523-8.
  37. Farmakidis C, Inan S, Milstein M, Herskovitz S. Headache and Pain in Guillain-Barré Syndrome. *Curr Pain Headache Rep*. 2015 Aug;19(8):40

# BÖLÜM 125

## ÇOCUKLUK ÇAĞI BAŞ AĞRILARINA TANISAL YAKLAŞIM

Hale ATALAY ÇELİK<sup>1</sup>  
Deniz YÜKSEL<sup>2</sup>

### GİRİŞ

Baş ağrısı, çocuk ve adolesanlarda yaygın bir yakınma olup nöroloji polikliniklerine en sık yönlendirme nedenidir.<sup>1,2</sup> Dünya Sağlık Örgütü migreni dünyadaki en sık 20 engellilik nedeni arasında kabul etmektedir.<sup>3</sup> Hayat kalitesi ve okul performansı gibi günlük aktiviteleri olumsuz etkileyen bu durum sıklıkla ebeveynler, öğretmenler ve birinci basamak sağlık hizmeti sağlayıcıları tarafından göz ardı edilmektedir.<sup>4</sup> Bu nedenle, klinisyenlerin bu popülasyondaki baş ağrılarını değerlendirmek için kapsamlı ve sistematik bir yaklaşıma sahip olmaları çok önemlidir, çünkü doğru tanı ve tedavi ile daha iyi sonuçlar ve yaşam kalitesi elde edilebilir.<sup>2</sup>

Popülasyon merkezli çalışmalarda baş ağrısı prevalansı 7 yaşında %37-51, 15 yaşında %57-82 olarak bildirilmekte olup bu oran kızlarda erkeklere göre daha yüksektir.<sup>1,5-8</sup> Tekrarlayan migren prevalansı ise çalışmalara göre değişmekle birlikte, 8 yaş altı çocukların %2,5-%4,0'ünde görülürken, 5-15 yaş arası çocuklarda bu oran yaklaşık %10'a yükselir ve geç ergenlik döneminde yetişkin seviyelerine yükselmeye devam eder.<sup>9</sup> Çocukluk çağında migren tanısı oldukça dengeli bir dağılıma sahip

olup tüm sosyoekonomik gruplarda ve coğrafi bölgelerde yaygın olarak görülmesi beklenmektedir.<sup>10</sup>

Baş ağrısı, altta yatan nedene göre primer ve sekonder olarak sınıflandırılır. Migren, gerilim tipi baş ağrısı ve trigeminal otonomik sefalji gibi primer nedenlerin yanı sıra, kafa travması, beyin tümörü, enfeksiyon, inflamatuvar hastalıklar ve kafa içi basınç artışı gibi sekonder nedenler de mevcuttur.<sup>11</sup>

Sekonder baş ağrıları primer baş ağrılarına göre daha nadir görülmekle beraber bazıları acil tanı ve tedavi gerektirmektedir. Bu nedenle iyi bir öykü alıp, sistemik ve nörolojik muayene yaparak, hayatı tehdit edebilecek sekonder baş ağrısı nedenlerinin dışlanması; tedavi edilebilir nedenlerin belirlenmesi gereklidir.<sup>12</sup>

Ağrı iletimi; intrakranial supratentoryal damarlarda trigeminal sinir ile, infratentoryal damarlarda ise ilk 3 servikal sinirle sağlanmaktadır. Trigeminal sinirin oftalmik dalı; duranın yüzeyel arterlerini innerve ederek göz ve alın bölgesine ağrının yansımaya neden olurken, trigeminal sinirin 2. ve 3. dalları orta meningeal arteri innerve eder ve şakak bölgesine ağrının yansımaya neden olmaktadır. Kafa ke-

<sup>1</sup> Uzm. Dr., SBÜ Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nöroloji Eğitim Kliniği, hale.atalay@gmail.com

<sup>2</sup> Prof. Dr., SBÜ Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nöroloji Eğitim Kliniği, drdeniz\_yuksel@yahoo.com.tr

tir.<sup>46</sup> COVID-19 ile baş ağrısı oranının muhtemelen diğer soğuk algınlığı virüslerinden (özellikle rinovirüsler ve diğer Cov'ler) daha yüksek olduğu düşünülmektedir.<sup>47</sup> COVID-19 ile ilişkili baş ağrısı için, ateş veya solunum semptomları ile ilgili "nedensel" bir ilişki kurmak yeterli değildir.<sup>45</sup> Altta yatan mekanizma tam bilinmemekle beraber trigeminal sistem veya inflamatuvar prosesle ilgili olduğu düşünülmektedir.<sup>48</sup>

## KAYNAKLAR

- Marielle A. Kabbouche JK, Hope L. O'Brien, Scott W. Powers, and Andrew D. Hershey. Headache in Children and Adolescents. In: Shevell, editor. Swaiman's Pediatric Neurology, 6th Edition. Edinburgh, London, Elsevier; 2018. p. 1500-15.
- Stang PE, Osterhaus JT. Impact of migraine in the United States: data from the National Health Interview Survey. *Headache: The Journal of Head and Face Pain.* 1993;33(1):29-35.
- Pina-Garza JE, James KC. Headache. Fenichel's Clinical Pediatric Neurology, A Sign And Symptoms Approach. Eight Edition. Philadelphia Elsevier Health Sciences; 2019. p. 78
- Kernick D, Reinhold D, Campbell JL. Impact of headache on young people in a school population. *Br J Gen Pract.* 2009;59(566):678-81.
- Belmaker E. Nonspecific somatic symptoms in early adolescent girls. *Journal of Adolescent Health Care.* 1984;5(1):30-3.
- Sillanpää M. Changes in the prevalence of migraine and other headaches during the first seven school years. *Headache: The Journal of Head and Face Pain.* 1983;23(1):15-9.
- Linnet MS, Stewart WF, Celentano DD, Ziegler D, Sprecher M. An epidemiologic study of headache among adolescents and young adults. *Jama.* 1989;261(15):2211-6.
- Sillanpää M. Prevalence of headache in prepuberty. *Headache: The Journal of Head and Face Pain.* 1983;23(1):10-4.
- B. B. Migraine in School Children. *Acta Paediatrica.* 1962;Sep;51(5):614-6.
- Dalsgaard Nielsen T. Some aspects of the epidemiology of migraine in Denmark. *Headache: The Journal of Head and Face Pain.* 1970;10(1):14-23.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia.* 2018;38(1):1-211.
- Dedeoğlu O. Gürer Y. Baş ağrısı. Akelma Z, editör. *Pediatrici. Ankara Nobel Tıp Kitabevleri;* 2021.p.1203-6.
- Victor T, Hu X, Campbell J, Buse D, Lipton R. Migraine prevalence by age and sex in the United States: a life-span study. *Cephalalgia.* 2010;30(9):1065-72.
- Lipton RB, Silberstein SD, Stewart WF. An update on the epidemiology of migraine. *Headache: The Journal of Head and Face Pain.* 1994;34(6):319-28.
- Sillanpää M. Prevalence of migraine and other headache in Finnish children starting school. *Headache: The Journal of Head and Face Pain.* 1976;15(4):288-90.
- Abu Arafeh I, Razak S, Sivaraman B, Graham C. Prevalence of headache and migraine in children and adolescents: A systematic review of population based studies. *Developmental Medicine & Child Neurology.* 2010;52(12):1088-97.
- Mortimer M, Kay J, Jaron A. Epidemiology of headache and childhood migraine in an urban general practice using ad hoc, Vahlquist and IHS criteria. *Developmental Medicine & Child Neurology.* 1992;34(12):1095-101.
- Stewart WF, Linnet MS, Celentano DD, Natta MV, Ziegler D. Age-and sex-specific incidence rates of migraine with and without visual aura. *American journal of epidemiology.* 1991;134(10):1111-20.
- Stewart WF, Lipton RB, Celentano DD, Reed ML. Prevalence of migraine headache in the United States: relation to age, income, race, and other sociodemographic factors. *Jama.* 1992;267(1):64-9.
- Tepper SJ, Tepper DE. Breaking the cycle of medication overuse headache. *Cleve Clin J Med.* 2010;77(4):236-42.
- Deubner DC. An epidemiologic study of migraine and headache in 10-20 year olds. *Headache: The Journal of Head and Face Pain.* 1977;17(4):173-80.
- Laurell K, Larsson B, Eeg-Olofsson O. Prevalence of headache in Swedish schoolchildren, with a focus on tension-type headache. *Cephalalgia.* 2004;24(5):380-8.
- Pietrobon D, Striessnig J. Neurobiology of migraine. *Nature Reviews Neuroscience.* 2003;4(5):386-98.
- Goadsby P, Charbit A, Andreou A, Akerman S, Holland P. Neurobiology of migraine. *Neuroscience.* 2009;161(2):327-41.
- Dalkara T, Zervas NT, Moskowitz MA. From spreading depression to the trigeminovascular system. *Neurological sciences.* 2006;27(2):s86-s90.
- Sanchez del Rio M, Reuter U, Moskowitz M. Central and peripheral mechanisms of migraine. *Functional neurology.* 2000;15:157-62.
- Bıçakçı Ş, Öztürk M, Üçler S, Karlı N, Siva A. Baş ağrısı Tanı ve Tedavi Güncel Yaklaşımlar. İstanbul: Galenos Yayınevi; 2018. p 23-316.
- Cuvellier J-C. Pediatric vs. adult prodrome and postdrome: a window on migraine pathophysiology? *Frontiers in neurology.* 2019;10:199.
- Hershey AD, Winner P, Kabbouche MA, Powers SW. Headaches. *Current opinion in pediatrics.* 2007;19(6):663-9.

30. Gladstein J, Rothner AD. Pediatric headache. Seminars in pediatric neurology. 2010;14(2): 87-134.
31. Eidlitz Markus T, Haimi Cohen Y, Steier D, Zeharia A. Effectiveness of nonpharmacologic treatment for migraine in young children. Headache: The Journal of Head and Face Pain. 2010;50(2):219-23.
32. Bruni O, Galli F, Guidetti V. Sleep hygiene and migraine in children and adolescents. Cephalalgia. 1999;19(25\_suppl):57-9.
33. Klein J, Koch T. Headache in Children. Pediatrics in review. 2020;41(4):159-71.
34. Kacperski J, Kabbouche MA, O'Brien HL, Weberding JL. The optimal management of headaches in children and adolescents. Therapeutic advances in neurological disorders. 2016;9(1):53-68.
35. Oskoui M, Pringsheim T, Holler-Managan Y, Potrebic S, Billingham L, Gloss D, et al. Practice guideline update summary: Acute treatment of migraine in children and adolescents: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. Neurology. 2019;93(11):487-99.
36. Oskoui M, Pringsheim T, Billingham L, Potrebic S, Gersz EM, Gloss D, et al. Practice guideline update summary: Pharmacologic treatment for pediatric migraine prevention: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. Neurology. 2019;93(11):500-9.
37. Lewis D, Ashwal S, Dahl G, Dorbad D, Hirtz D, Prensky A, et al. Practice parameter: evaluation of children and adolescents with recurrent headaches: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. Neurology. 2002;59(4):490-8.
38. Strasburger VC, Brown RT, Rogers PD, Cynthia HH, Coupey SM. Adolescent medicine: A handbook for primary care: First edition. Philadelphia;Lippincott Williams & Wilkins; 2006. p 25-32.
39. Rothner AD. The evaluation of headaches in children and adolescents. Semin Pediatr Neurol. 1995;2(2):109-18.
40. Newton R. Childhood headache. Archives of Disease in Childhood-Education and Practice. 2008;93(4):105-11.
41. Wilne S, Koller K, Collier J, Kennedy C, Grundy R, Walker D. The diagnosis of brain tumours in children: a guideline to assist healthcare professionals in the assessment of children who may have a brain tumour. Archives of disease in childhood. 2010;95(7):534-9.
42. Seshia SS, Abu-Arafah I, Hershey AD. Tension-type headache in children: the Cinderella of headache disorders! Canadian journal of neurological sciences. 2009;36(6):687-95.
43. Sargent JD, Solbach P. Medical evaluation of migraineurs: review of the value of laboratory and radiologic tests. Headache: The Journal of Head and Face Pain. 1983;23(2):62-5.
44. Practice parameters: lumbar puncture (summary statement). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 1993;43(3 Pt 1):625-7.
45. Uygun Ö, Ertaş M, Ekizoğlu E, Bolay H, Özge A, Orhan EK, et al. Headache characteristics in COVID-19 pandemic-a survey study. The journal of headache and pain. 2020;21(1):1-10.
46. Sampaio Rocha-Filho PA, Magalhães JE. Headache associated with COVID-19: Frequency, characteristics and association with anosmia and ageusia. Cephalalgia. 2020;40(13):1443-51.
47. Membrilla JA, de Lorenzo Í, Sastre M, Díaz de Terán J. Headache as a Cardinal Symptom of Coronavirus Disease 2019: A Cross Sectional Study. Headache: The Journal of Head and Face Pain. 2020;60(10):2176-91.
48. Lin JE, Asfour A, Sewell TB, Hooe B, Pryce P, Earley C, et al. Neurological issues in children with COVID-19. Neuroscience letters. 2020:135567.

# BÖLÜM 126

## ÇOCUKLUK ÇAĞI BAŞ AĞRILARINDA TEDAVİ

Fatma HANCI<sup>1</sup>  
Mehmet CANPOLAT<sup>2</sup>  
Sefer KUMANDAŞ<sup>3</sup>

### GİRİŞ

Çocuklarda ve gençlerde baş ağrısı acil ve poliklinik başvurularının çok yaygın bir nedenidir. Çocukluk çağı baş ağrılarında en uygun tavsiye ve tedaviler için primer ve sekonder baş ağrılarının ayırt edilmesinin yanı sıra farklı primer baş ağrısı türleri arasında geniş bir ayırıcı tanı yapılması gerekmektedir. Acil serviste kritik hastalarda genel önlemler arasında; havayolu, solunum ve dolaşımın stabilizasyonunun sağlanması gerekmektedir. Genel durumu iyi olan hastaları uyuyup dinlenebileceği sessiz, karanlık bir odaya almak en etkili tedavidir. Tanı ve tedavi kararları komorbiditeleri ve farklı primer baş ağrılarını da kapsamalıdır.<sup>1,2</sup>

Uluslararası Baş Ağrısı Bozukluklarının Sınıflandırılması grubunun yaptığı baş ağrısı tanımları ve tanı kriterleri özellikle birincil baş ağrıları için oldukça yararlıdır. İngiltere Ulusal Sağlık ve Bakım Enstitüsü (NICE) Klinik Kılavuzu, yetişkinlere ve 12 yaşından büyük gençlere yönelik kanıta dayalı tedavi önerileri sağlamaktadır. Aynı ilkeler daha küçük çocuk ve gençlere de uygulanabilir.<sup>3</sup>

Çocukluk çağı baş ağrılarının tedavisi yaşam tarzı değişiklikleri, abortif ajanlar, önleyici

ci ajanlar, tamamlayıcı tedaviler ve prosedürel müdahaleleri içeren çok yönlü bir yaklaşımdan oluşur.<sup>4</sup>

### TEDAVİ KARARI

Anamnez ve ayrıntılı muayene ile kapsamlı bir klinik değerlendirmeden sonra en olası tanı ve ayırıcı tanı kapsamına giren baş ağrısı nedenlerine karar verilir. İyi bir anamnez ve ayrıntılı muayene genellikle daha fazla ileri araştırma gerektirmeyecek ve çocuğa ve ailesine güvenli ve mantıklı öneriler vermemize izin verecektir. Sınıflandırılmamış bir baş ağrısı ile karşı karşıya kaldığımızda (örneğin spesifik olmayan kronik günlük baş ağrısı) tanıyı daha ayrıntılı tanımlayacak hiçbir özellik yoksa, semptomatik baş ağrısı açısından değerlendirmeler yapılmalıdır. Tablo 1'de sekonder baş ağrısını düşündüren 'kırmızı bayraklar' uyarı semptomları özetlenmektedir.<sup>3,5,6</sup>

Değerlendirme sonucunda çoğu zaman hafif baş ağrılarında ilaç önermemek en doğru yaklaşımdır. Hafif bir baş ağrısı (Tablo 2'ye göre)<sup>7</sup> olduğunda bile endişeye neden olabilir. Hafif baş ağrılarında günlük yaşamı ve aktiviteleri etkilenmediğinden klinik değerlendirme

<sup>1</sup> Öğr. Gör. Dr., Abant İzzet Baysal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nörolojisi BD., fatmah.arslan@gmail.com

<sup>2</sup> Prof. Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD., mcanpolat@erciyes.edu.tr

<sup>3</sup> Prof. Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD., seferkumandas@yahoo.com

## KAYNAKLAR

1. Canpolat M, Kumandas S. Approach to Child Admitted with Headache and Management of Acute Headaches. *Turkiye Klinikleri J Pediatr Sci*. 2018;14(1):82-98.
2. Raucci U, Della Vecchia N, Ossella C, Paolino MC, Villa MP, Reale A, Parisi P. Management of Childhood Headache in the Emergency Department. Review of the Literature. *Front Neurol*. 2019 Aug 23;10:886.
3. Whitehouse WP, Agrawal S. Management of children and young people with headache. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2017 Apr;102(2):58-65.
4. Klein J, Koch T. Headache in Children. *Pediatr Rev*. 2020 Apr;41(4):159-171.
5. Ahmed MAS, Martinez A, Cahill D, et al. When to image neurologically normal children with headaches: development of a decision rule. *Acta Paediatr* 2010;99:940-3.
6. HeadSmart. <http://www.headsmart.org.uk/> (accessed 14 Feb 2015).
7. Classification Committee of the International Headache Society. The international classification of headache disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 2013; 33:629-808.
8. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Diagnosis and management of headaches in young people and adults. September 2012. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg150> (accessed 14 Feb 2015).
9. Abu-Arefeh I, Russell G. Prevalence of headache and migraine in schoolchildren. *BMJ*. 1994; 309:765-9.
10. Hämäläinen ML, Hoppu K, Santavuori PR. Pain and disability in migraine or other recurrent headache as reported by children. *Eur J Neurol*. 1996; 3:528-32.
11. Gelfald AA. Pediatric and adolescent headache. *Continuum (Minneapolis)*. 2018; 24:1108-36.
12. Whitehouse WP, Agrawal S. Management of children and young people with headache. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2017; 102:58-65.
13. Richer L, Billinghurst L, Linsdell MA, Russell K, Vandermeer B, Crumley ET, et al. Drugs for the acute treatment of migraine in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; 4:CD005220.
14. Hämäläinen ML, Hoppu K, Valkeila E, Santavuori P. Ibuprofen or acetaminophen for the acute treatment of migraine in children: a double-blind, randomized, placebo controlled, crossover study. *Neurology*. 1997; 48:103-7.
15. Barbanti P1, Grazi L, Egeo G. Pharmacotherapy for acute migraines in children and adolescents. *Expert Opin Pharmacother*. 2019; 20:455-63.
16. Brousseau DC, Duffy SJ, Anderson AC, Linakis JG. Treatment of pediatric migraine headaches: a randomized, double-blind trial of prochlorperazine versus ketorolac. *Ann Emerg Med*. 2004; 43:256-62.
17. Sheridan DC, Laurie A, Pacheco S, Fu R, Hansen ML, Ma OJ, et al. Relative effectiveness of dopamine antagonists for pediatric migraine in the emergency department. *Pediatr Emerg Care*. 2018; 34:165-8.
18. Slater SK, Powers SW, O'Brien HL. Migraine in children: presentation, disability and response to treatment. *Curr Opin Pediatr*. 2018; 30:775-9.
19. Linder SL. Treatment of childhood headache with dihydroergotamine mesylate. *Headache*. 1994; 34:578-80.
20. Kabbouche MA, Powers SW, Segers A, LeCates S, Manning P, Biederman S, et al. Inpatient treatment of status migraine with dihydroergotamine in children and adolescents. *Headache*. 2009; 49:106-9. doi: 10.1111/j.1526-4610.2008.01293.x
21. Hämäläinen ML, Hoppu K, Santavuori PR. Oral dihydroergotamine for therapy-resistant migraine attacks in children. *Pediatr Neurol*. 1997; 16:114-7.
22. Nelson GR, Bale JF, Kerr LM. Outcome and cost of inpatient hospitalization for intravenous dihydroergotamine treatment of refractory pediatric headache. *Pediatr Neurol*. 2017; 66:76-81.
23. Richer L, Craig W, Rowe B. Randomized controlled trial of treatment expectation and intravenous fluid in pediatric migraine. *Headache*. 2014; 54:1496-505.
24. Reiter PD, Nickisch J, Merritt G. Efficacy and tolerability of intravenous valproic acid in acute adolescent migraine. *Headache*. 2005; 45:899-903.
25. Sheridan D, Sun B, O'Brien P, Hansen M. Intravenous sodium valproate for acute pediatric headache. *J Emerg Med*. 2015; 49:541-5.
26. Casucci G, Cevoli S. Controversies in migraine treatment: opioids should be avoided. *Neurol Sci*. 2013; 34(Suppl 1):S125-8.
27. Tepper SJ. Opioids should not be used in migraine. *Headache*. 2012; 52(Suppl 1):30-4.
28. Franklin GM, American Academy of Neurology. Opioids for chronic noncancer pain: a position paper of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2014; 83:1277-84.
29. Mazer-Amirshahi M, Mullins PM, Rasooly IR, van den Anker J, Pines JM. Trends in prescription opioid use in pediatric emergency department patients. *Pediatr Emerg Care*. 2014; 30:230-5.
30. Richardson LP, Fan MY, McCarty CA, Katon W, Edlund M, DeVries A, et al. Trends in the prescription of opioids for adolescents with non-cancer pain. *Gen Hosp Psychiatry*. 2011; 33:423-8.
31. Lewis DW, Ashwal S, Dahl G, Dorbad D, Hirtz D, Prenskey A, et al. Practice parameter: evaluation of children and adolescents with recurrent headaches: report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology*. 2002; 59:490-8.
32. Sheridan DC, Meckler GD. Inpatient pediatric migraine treatment: does choice of abortive therapy affect length of stay? *J Pediatr*. 2016; 179:211-5.
33. Powers SW, Coffey CS, Chamberlin LA, Ecklund DJ, Klingner EA, Yankey JW, Korbee LL, Porter LL, Hershey AD; CHAMP Investigators. Trial of Amitriptyline, Topiramate, and Placebo for Pediatric Migraine

- ne. *N Engl J Med.* 2017; 12;376(2):115-124.
34. Agosti R, Duke RK, Chrubasik JE, Chrubasik S. Effectiveness of Petasites hybridus preparations in the prophylaxis of migraine: a systematic review. *Phyto-medicine.* 2006; 13(9-10):743-6.
  35. D'Onofrio F, Raimo S, Spitaleri D, Casucci G, Busso-ne G. Usefulness of nutraceuticals in migraine prophylaxis. *Neurol Sci.* 2017; 38(Suppl 1):117-120.
  36. Wells RE, Beuthin J, Granetzke L. Complementary and Integrative Medicine for Episodic Migraine: an Update of Evidence from the Last 3 Years. *Curr Pain Headache Rep.* 2019; 21;23(2):10.
  37. Pérez-Muñoz A, Buse DC, Andrasik F. Behavioral Interventions for Migraine. *Neurol Clin.* 2019; 37(4): 789-813
  38. Yamanaka G, Kanou K, Takamatsu T, Takeshita M, Morichi S, Suzuki S, Ishida Y, Watanabe Y, Go S, Oana S, Kawashima H. Complementary and Integrative Medicines as Prophylactic Agents for Pediatric Migraine: A Narrative Literature Review. *J Clin Med.* 2021; 3;10(1):138.
  39. Tseng PT, Yang CP, Su KP, Chen TY, Wu YC, Tu YK, Lin PY, Stubbs B, Carvalho AF, Matsuoka YJ, Li DJ, Liang CS, Hsu CW, Chen YW, Shiue YL. The association between melatonin and episodic migraine: A pilot network meta-analysis of randomized controlled trials to compare the prophylactic effects with exogenous melatonin supplementation and pharmacotherapy. *J Pineal Res.* 2020; 69(2):e12663.
  40. Vural EM, van Munster BC, de Rooij SE. Optimal dosages for melatonin supplementation therapy in older adults: a systematic review of current literature. *Drugs Aging.* 2014; 31(6):441-51.
  41. O'Brien HL, Kabbouche MA, Kacperski J, Hershey AD. Treatment of pediatric migraine. *Curr Treat Options Neurol.* 2015; 17(1):326.
  42. Hershey AD, Powers SW, Vockell AL, Lecates SL, Ellinor PL, Segers A, Burdine D, Manning P, Kabbouche MA. Coenzyme Q10 deficiency and response to supplementation in pediatric and adolescent migraine. *Headache.* 2007; 47(1):73-80.
  43. Ahmed K., Oas K., Mack K., Garza, I. Experience with botulinum toxin A in medically intractable pediatric chronic daily headache. *Pediatr Neurol.* 2010; 43: 316–319.
  44. Kabbouche, M., O'Brien, H. and Hershey, A. OnabotulinumtoxinA in pediatric chronic daily headache. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2012; 12: 114–117.
  45. Fernandes L, Randall M MD FRCP, Idrovo L DMed FRCP. Peripheral nerve blocks for headache disorders. *Pract Neurol.* 2020 Oct 23;pract-neurol-2020-002612.
  46. Gfrerer L, Guyuron B. Interface Between Cosmetic and Migraine Surgery. *Aesthetic Plast Surg.* 2017; 41(5):1096-1099.
  47. O'Brien HL, Kabbouche MA, Kacperski J, Hershey AD. Treatment of pediatric migraine. *Curr Treat Options Neurol.* 2015; 17(1):326.
  48. Hershey AD, Powers SW, Vockell AL, Lecates SL, Ellinor PL, Segers A, Burdine D, Manning P, Kabbouche MA. Coenzyme Q10 deficiency and response to supplementation in pediatric and adolescent migraine. *Headache.* 2007; 47(1): 73-80.

# BÖLÜM 127

## STATUS MİGRENOZUS

Esmâ ŞENGENÇ<sup>1</sup>  
Hüseyin KILIÇ<sup>2</sup>

### GİRİŞ

Migren, çocuklarda en sık görülen akut ve tekrarlayan baş ağrısı sendromudur. Bulantı, kusma, karın ağrısı, fotofobi, fonofobi ve uyku ile rahatlamanın eşlik ettiği, zonklayıcı periyodik paroksizmal baş ağrısı atakları ile karakterizedir. Auralı, aurasız migren, çocukluk çağı migren öncülleri, retinal migren gibi tipleri tanımlanmıştır.<sup>1</sup> (Tablo 1-2-3)

Migrenin komplikasyonları aşağıdakileri içerir<sup>2</sup>

- **Status migrenozus** (>72 saat süren migren atağı)
- İnfarktın eşlik etmediği uzamış aura
- Migrenöz infarkt
- Migrenin tetiklediği epileptik nöbetler

Bir migren komplikasyonu olan status migrenozus (SM), Uluslararası Baş Ağrısı Bozukluklarının Sınıflandırmasına (ICHD-3) göre, 72 saatten fazla süren migren atağıdır.<sup>3</sup> “Status migrenozus” terimi, 1975’te Taverner tarafından tanımlandı, Lance tarafından 1978’de kullanıldı ve ilk olarak 1988’de Uluslararası Baş Ağrısı Bozuklukları Sınıflandırmasına (ICHD-

1) dahil edildi. Auralı veya aurasız migren hastalarında artmış süre ve şiddeti dışında, bireyin önceki migren ataklarına benzer özelliklere sahiptir. Tanı kriterleri tablo 4’te belirtilmiştir. Bu dönemde ağrısız dönemler olabilir ancak bunlar 3 saatten daha azdır.<sup>4,5</sup>

**Tablo 1: Aurasız migren tanı kriterleri**

A. B’den D’ye kadar olan kriterleri karşılayan en az beş atak
B. 4 ila 72 saat süren baş ağrısı atakları
C. Baş ağrısı aşağıdaki özelliklerden en az ikisine sahiptir: Tek taraflı Zonklayıcı Orta ve ağır şiddette Rutin fiziksel aktivite ile şiddetlenme veya bunlardan kaçınmaya neden olma (örneğin yürüme veya merdiven çıkma)
D. Baş ağrısı sırasında aşağıdakilerden en az biri: Bulantı, kusma veya her ikisi Fotofobi ve fonofobi
E. Başka bir ICHD-3 teşhisi ile daha iyi açıklanamaz

ICHD-3: International Classification of Headache Disorders, 3<sup>rd</sup> edition.

<sup>1</sup> Dr. Öğr. Üyesi İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk Nörolojisi BD., esma.sengenc@iuc.edu.tr

<sup>2</sup> Uzm. Dr., İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Nörolojisi BD., kilichuseyin@me.com

olabilir. Tetikleyiciler ve risk faktörleri, hastayı SM'ye yatkın hale getirebilir. Bu faktörlerin modifikasyonları, SM'nin gelişimini önlemeye yardımcı olabilir. Hem yetişkin hem de pediatrik popülasyonda yapılan çalışmalar, migren ve intihar davranışı arasında bir bağlantı olduğunu öne sürmektedir, SM de intihar riskini artırabilmektedir<sup>28</sup>. SM'yi önlemede anahtar strateji, hem koruyucu hem de hasta için uygun eğitimidir. Hastalar migren tedavilerinin doğru kullanımı konusunda eğitilmeli, böylece sadece aşırı ilaç kullanımından değil, aynı zamanda az tedaviden de kaçınılmalıdır.

## KAYNAKLAR

- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia. 2018;38(1):1.
- The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society Cephalalgia. 2004;24 Suppl 1:9.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia. 2018;38:1-211.
- Abigail L. Chua, DO; Brian M. Grosberg, MD; Randolph W. Evans, MD. Status Migrainosus in Children and Adults. Headache 2019;59:1611-1623.
- The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). Cephalalgia 2013; 33: 629-808
- Tarun D Singh, F Michael Cutrer Jonathan H Smith. Episodic status migrainosus: A novel migraine subtype Cephalalgia 2018, Vol. 38(2) 304-311.
- Victor TW, Hu X, Campbell JC, Buse DC, Lipton RB. Migraine prevalence by age and sex in the United States: a life-span study. Cephalalgia. 2010;30(9):1065. Epub 2010 Mar 12.
- Beltramone M, Donnet A. Status migrainosus and migraine aura status in a French tertiary-care center: An 11-year retrospective analysis. Cephalalgia.2014;34:633-637.
- Pryse-Phillips W, Aube M, Bailey P, et al. A clinical study of migraine evolution. Headache. 2006;46:1480-1486.
- Ducros A, Tournier-Lasserre E, Bousser MG. The genetics of migraine. Lancet Neurol 2002; 1:285.
- Weiller C, May A, Limmroth V, et al. Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks. Nat Med 1995; 1:658.
- Leão AA. Pial circulation and spreading depression of activity in cerebral cortex. J Neurophysiol 1944; 7:391.
- Martignoni E, Solomon S. The complex chronic headache, mixed headache, and drug overuse. In: The Headaches, Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KM (Eds), Raven, New York 1993. p.849
- Qubty W, Patniyot I Migraine Pathophysiology. Pediatr Neurol. 2020;107:1. Epub 2020 Feb 4.
- Ashina M. Migraine. N Engl J Med. 2020;383(19):1866.
- Bolay H, Reuter U, Dunn AK, et al. Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model. Nat Med 2002; 8:136.
- Beltramone M, Donnet A. Status migrainosus and migraine aura status in a French tertiary-care center: An 11-year retrospective analysis. Cephalalgia. 2014;34:633-637.
- Akhtar ND, Murray MA, Rothner AD. Status migrainosus in children and adolescents. Semin Pediatr Neurol. 2001;8:27-33.
- Negro A, Rocchietti-March M, Fiorillo M, Martelletti P. Chronic migraine: Current concepts and ongoing treatments. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2011;15:1401-1420.
- Whyte C, Tepper SJ, Evans RW. Expert opinion: Rescue me: Rescue medication for migraine.Headache. 2010;50:307-313.
- Saper JR, Silberstein S, Dodick D, Rapoport A. DHE in the pharmacotherapy of migraine: Potential for a larger role. Headache. 2006;46(Suppl. 4):S212-S220.
- Swaiman KF: Headache in Children and Adolescents In:Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM(eds). Pediatric Neurology Principles&Practice,Philadelphia:Elsevier Inc, 2017: 647-655.
- Cohen SP, Bhatia A, Buvanendran A, et al. Consensus guidelines on the use of intravenous ketamine infusions for chronic pain from the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, the American Academy of Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists. Reg Anesth Pain Med. 2018;43:521-546.)
- Sheridan DC, Spiro DM, Nguyen T, Koch TK, Meckler GD. Low-dose propofol for the abortive treatment of pediatric migraine in the emergency department. Pediatr Emerg Care. 2012;28:1293-1296.)
- Ayulo MA Jr, Phillips KE, Tripathi S. Safety and efficacy of IV lidocaine in the treatment of children and adolescents with status migraine. Pediatr Crit Care Med. 2018;19:755-759.)
- Zafar MS, Stewart AM, Toupin DN, Cook AM, Baumann RJ. Continuous intravenous valproate as abortive therapy for pediatric status migrainosus. Neurologist. 2018;23:43-46.
- Szperka CL, Gelfand AA, Hershey AD. Patterns of use of peripheral nerve blocks and trigger point injections for pediatric headache: Results of a survey of the American Headache Society Pediatric and Adolescent Section. Headache. 2016;56:1597-1607
- Nović A, Kolves K, O'Dwyer S, De Leo D. Migraine and suicidal behaviors: A systematic literature review. Clin J Pain. 2016;32:351-364

## BAŞ AĞRISI, MİGREN VE EPİLEPSİ İLİŞKİSİ

Nesibe Gevher EROĞLU ERTUĞRUL<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Baş ağrısı çocuklarda ve ergenlerde sık görülen bir şikayettir. Baş ağrısı birincil bir sorun olabilir veya başka bir bozukluğun (ikincil baş ağrısı) belirtisi olarak ortaya çıkabilir. Bu farkı tanımak, baş ağrısının başarılı bir şekilde yönetilmesini sağlayacak uygun değerlendirme ve tedaviyi seçmek için esastır. Birincil baş ağrıları çoğunlukla tekrarlayan, aralıklı baş ağrılarıdır ve çoğu çocuk için sunumları sporadiktir.<sup>1</sup> Herhangi bir baş ağrısı şikayetinin prevalansı 7 yaşında %37 ile %51 arasında değişmekte olup, 15 yaşına gelindiğinde kademeli olarak %57-82'ye yükselmektedir.<sup>2</sup>

Çocukluk çağında en sık görülen birincil baş ağrısı biçimleri migren ve gerilim tipi baş ağrılarıdır. Trigeminal otonomik sefaljiler ve küme baş ağrıları dahil olmak üzere diğer birincil baş ağrısı biçimleri çok daha az görülür.<sup>1</sup> Migren prevalansı 3-7 yaş arası çocuklarda %3'ten 7-11 yaş arası çocuklarda %4-11'e ve adolesanlarda %8-23'e yükselir. Erkeklerde ortalama başlangıç yaşı 7, kızlarda 11'dir.<sup>3</sup> Ergenlikten önce erkeklerde kızlara göre biraz daha fazladır ve ergenlik boyunca 3:1 (kadın:erkek) yetişkin oranına ilerler.<sup>2</sup> Birincil baş ağrıları

çok sıklaşabilir ve hatta günlük baş ağrılarına dönüşebilir. Böylece giderek artan bir şekilde kronik migren ve kronik gerilim tipi baş ağrıları, çocuklar ve ergenler için bir sorun olarak tanınmaktadır. Daha sık görülen bu baş ağrıları, okul devamsızlığı ve okul performansında düşüş, sosyal geri çekilme ve aile etkileşimindeki değişiklikler şeklinde çocuğun ve ergenin yaşamı üzerinde çok büyük bir etkiye sahip olabilir. Bu etkiyi azaltmak için akut tedavileri, koruyucu tedavileri ve biyo-davranışsal tedavileri içeren bir tedavi stratejisi uygulanmalıdır.<sup>1</sup>

İkincil baş ağrısı, altta yatan bir hastalığın belirtisi olan baş ağrısıdır. Altta yatan hastalık, zamanlama ve belirtilerin yakın ilişkisi ile baş ağrılarının doğrudan bir nedeni olarak açıkça mevcut olmalıdır. Yaygın görülen iki veya daha fazla durum yakın bir zamansal ilişkide ortaya çıktığında arıt etmek genellikle zordur. Bu durum, sıklıkla birincil baş ağrısının ikincil bir baş ağrısı olarak yanlış teşhisine yol açar. Örneğin, migren sinüs baş ağrısı olarak yanlış teşhis edilebilir. Genel olarak, ikincil baş ağrısının temel bileşeni, baş ağrısı ile tetikleyici durum arasındaki olası neden-sonuç ilişkisidir. Bu bağlamda, ikincil baş ağrısının varsayılan nedeni tedavi edildiğinde (antibiyotikler) veya

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD. drnesibegevher@gmail.com

kusma ile birlikte migren benzeri baş ağrısı, foto-fonofobi migrenin kökenine işaret eder ancak oksipital epilepsiyi de sıklıkla migren benzeri özellikler gösterebilen post-iktal bir baş ağrısının takip ettiğini hatırlamak önemlidir.<sup>4</sup>

### **Migren Profilaksisinde Antiepileptik İlaçlarının (AEİ) Yeri ve Etki mekanizmaları**

Mevcut nöbet ilaçları arasında, topiramamat ve sodyum valproat (VPA), migren profilaksisinde en çok çalışılan ve etkili tedavilerdir. Bununla birlikte, her ikisi de doğurganlık çağındaki kadınlarda önemli sorunlar oluşturabileceği için potansiyel etkinlikleriyle dengelenmesi gerekmektedir.<sup>4</sup>

VPA'nın migrenin önlenmesindeki etkinliği ilk olarak açık etiketli bir çalışmada<sup>33</sup> bildirildi ve daha ileri plasebo kontrollü çalışmalarda doğrulanmıştır.<sup>34</sup> Valproik asit, genellikle 500 ila 1000 mg/gün'e ulaşana kadar yavaş bir titrasyonla 250 mg/gün ile başlanır. Yaygın yan etkiler arasında mide bulantısı, kilo artışı, uyuklama, titreme, saç dökülmesi ve karaciğer fonksiyon enzim seviyelerinde artış yer alır (karaciğer fonksiyon testi önerilir).<sup>4</sup>

Topiramamat, aşırı ilaç kullanımı varlığında bile, epizodik migren ve kronik migren için etkili bir profilaktik ilaçtır.<sup>4,35</sup> Bir meta-analiz, topiramamatın aylık ortalama baş ağrısı gün sayısını azaltmada plasebodan üstün olduğunu ve migren günlerini %50'den fazla azaltmada plasebodan daha etkili olduğunu göstermiştir.<sup>36</sup> Topiramamat genellikle günde 25 mg'da başlatılır, haftada 25 mg'lık yavaş titrasyonla 100 mg/gün'e (gerekirse 200 mg/gün'e kadar) arttırılır. Yaygın yan etkiler arasında parestezi, kilo kaybı, bilişsel etkiler (kelime bulma güçlükleri), depresyon, bilişsel yavaşlama, böbrek taşları, kapalı açılı glokoma ikincil akut miyopi bulunur. Advers olaylar, migren hastaları tarafından epileptik hastalardan daha sık rapor edilmektedir.<sup>37</sup> Topiramamat gebe ve gebe kalmak isteyen kadınlarda, glokom, şiddetli akciğer hastalığı, metformin kullanımı, karaciğer has-

talığı, böbrek taşı veya böbrek yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir. Topiramamat depresyonlu hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Diğer AEİ'lar migren profilaksisi için etkili olabilir. Levetirasetam bir çalışmada kronik migrende etkinlik gösterdi, ancak VPA'dan daha düşüktü.<sup>38</sup> Küçük çaplı denemeler ve bir meta-analiz, lamotrijinin auralı migrenin önlenmesinde etkili olduğunu öne sürmektedir<sup>39</sup> ancak aurasız migrende herhangi bir etkililik kanıtı bulunmamaktadır. Ayrıca, baş ağrısının lamotrijinin sık görülen bir yan etkisi olduğu unutulmamalıdır.<sup>40</sup>

Antiepileptik ilaçların migrendeki önleyici etkisinin altında yatan etki mekanizması bilinmemektedir. Önleyici tedavi, migren patofizyolojisinde yer alan periferik-dural veya santral trigeminovasküler mekanizmaları hedef alabilir.<sup>4</sup>

## **SONUÇ**

Migren ve epilepsi birçok klinik bulguları paylaşır ve ortak patogeneze katkıda bulunabilecek bağlantılı genetik ve moleküler temellere sahiptir. Terapötik olarak, bir hastada her ikisi de klinik olarak ortaya çıktığında AEİ'lar etkili olabilir. ICHD-3'te bazı durumlar için tanı kılavuzları sağlanmıştır. Migren gibi veya migren ile kombinasyon halinde olan epilepsi şüphesinin yüksek olduğu bazı seçilmiş vakalarda tanı için EEG gerekebilir. Hem migren hem de epilepsiyi bir arada gösteren hastalar arasında patofizyolojik mekanizmalar ve optimum etkili terapötik stratejiler hakkında daha fazla ve kapsamlı araştırma gereklidir.<sup>5</sup>

## **KAYNAKLAR**

1. Hershey AD, Kabbouche MA, O'Brien HL, Kacperski J. Headaches. Kliegman RM, ST Geme JW, Blum NJ, Shah SS, Tasker RC, Wilson KM (eds). Nelson Textbook of Pediatrics. 21. Ed. Philadelphia: Elsevier; 2020. p.3128-3140
2. Kabbouche MA, Kacperski J, O'Brien HL, Powers SW, Hershey AD. Headache in Children and Adolescents. Swaiman KE, Ashwal S, Ferriero DM (eds).

- Swaiman's Pediatric Neurology. 6. Ed. Edinburgh: Elsevier; 2018. p.2462-2476.
3. Lewis D, Ashwal S, Hershey A, Hirtz D, Yonker M, Silberstein S, American Academy of Neurology Quality Standards Subcommittee, & Practice Committee of the Child Neurology Society. Practice parameter: pharmacological treatment of migraine headache in children and adolescents: report of the American Academy of Neurology Quality Standards Subcommittee and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology*, 2004;63(12):2215–2224.
  4. Demarquay G, Rheims S. Relationships between migraine and epilepsy: Pathophysiological mechanisms and clinical implications. *Revue neurologique*, 2021;177(7):791–800.
  5. Garg D, Tripathi M. Borderlands of Migraine and Epilepsy. *Neurol India* 2021;69:91-7.
  6. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 2018;38:1-211.
  7. Cianchetti C, Avanzini G, Dainese F, Guidetti V. The complex interrelations between two paroxysmal disorders: Headache and epilepsy. *Neurol Sci* 2017;38:941-8.
  8. Panayiotopoulos CP. "Migralsepsy" and the significance of differentiating occipital seizures from migraine. *Epilepsia* 2006;47:806-8.
  9. Fisher RS, Cross JH, D'Souza C, French JA, Haut SR, Higurashi N, et al. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia* 2017;58:531–42. <http://doi.org/10.1111/epi.13671>.
  10. Cianchetti C, Dainese F, Ledda MG, Avanzini G. Epileptic headache: a rare form of painful seizure. *Seizure* 2017;52:169–75.
  11. Ekstein D, Schachter SC. post-ictal headache. *Epilepsy Behav* 2010;19:1515.
  12. Nunes JC, Zakon DB, Claudino LS, Guarnieri R, Bastos A, Queiroz LP, et al. Hippocampal sclerosis and ipsilateral headache among mesial temporal lobe epilepsy patients. *Seizure* 2011;20:480–4.
  13. Bernasconi A, Andermann F, Bernasconi N, Reutens DC, Dubeau F. Lateralizing value of peri-ictal headache: A study of 100 patients with partial epilepsy. *Neurology* 2001;56:130–2.
  14. AlKhaja M, Alhowity I, Alotaibi F, Khoja A, Alsumaili M, Alsulami A, et al. Lateralization value of peri-ictal headache in drug-resistant focal epilepsy. *Epilepsy Behav* 2021;116:107712.
  15. Palmi A, Gloor P. The localizing value of auras in partial seizures: a prospective and retrospective study. *Neurology* 1992;42:801–8.
  16. Dainese F, Mai R, Francione S, Mainardi F, Zanchin G, Paladin F. Ictal headache: headache as first ictal symptom in focal epilepsy. *Epilepsy Behav* 2011;22:790–2.
  17. Belcastro V, Striano P, Pierguidi L, Calabresi P, Tambasco N. Ictal epileptic headache mimicking status migrainosus: EEG and DWI-MRI findings. *Headache* 2011;51:160–2.
  18. Ito M, Adachi N, Nakamura F, Koyama T, Okamura T, Kato M, et al. Multi-center study on post-ictal headache in patients with localization-related epilepsy. *Psychiatry Clin Neurosci* 2003;57:385–9.
  19. Graham J, Wolff H. Mechanism of migraine headache and action of ergotamine tartrate. *Arch Neurol Psychiatry* 1938;39:737–63.
  20. Ashina M, Hansen JM, Do TP, Melo-Carrillo A, Burstein R, Moskowitz MA. Migraine and the trigeminovascular system-40 years and counting. *Lancet Neurol* 2019;18:795–804.
  21. Penfield WBE. Somatic motor and sensory representations in the cerebral cortex of man as studied by electrical stimulation. *Brain* 1937;60(4):389–443.
  22. Hotolean E, Mazzola L, Rheims S, Isnard J, Montavont A, Catenox H, et al. Headaches provoked by cortical stimulation: Their localizing value in focal epileptic seizures. *Epilepsy Behav* 2021;122:108125.
  23. Russell MB, Ducros A. Sporadic and familial hemiplegic migraine: pathophysiological mechanisms, clinical characteristics, diagnosis, and management. *Lancet Neurol* 2011;10:457–70.
  24. Gardiner AR, Bhatia KP, Stamelou M, Dale RC, Kurian MA, Schneider SA, et al. PRRT2 gene mutations: From paroxysmal dyskinesia to episodic ataxia and hemiplegic migraine. *Neurology* 2012;79:2115–21.
  25. Hasirci Bayir BR, Tutkavul K, Eser M, Baykan B. Epilepsy in patients with familial hemiplegic migraine. *Seizure* 2021;88:87–94.
  26. Cevoli S, Pallotti F, La Morgia C, Valentino ML, Pierangeli G, Cortelli P, et al. High frequency of migraine-only patients negative for the 3243 A>G tR-NALeu mtDNA mutation in two MELAS families. *Cephalalgia* 2010;30:919-27.
  27. Planche V, Chassin O, Leduc L, Regnier W, Kelly A, Colamarino R. Sturge-Weber syndrome with late onset hemiplegic migraine-like attacks and progressive unilateral cerebral atrophy. *Cephalalgia* 2014;34:73-7.
  28. Viana M, Sances G, Linde M, Nappi G, Khaliq F, Goatsby PJ, et al. Prolonged migraine aura: new insights from a prospective diary-aided study. *J Headache Pain* 2018;19:77.
  29. Hartl E, Gonzalez-Victores JA, Rémi J, Schankin CJ, Noachtar S. Visual auras in epilepsy and migraine - an analysis of clinical characteristics. *Headache* 2017;57:908–16.
  30. Hansen JM, Baca SM, Vanvalkenburgh P, Charles A. Distinctive anatomical and physiological features of migraine aura revealed by 18 years of recording. *Brain* 2013;136:3589–95.
  31. Panayiotopoulos CP. Elementary visual hallucinations, blindness, and headache in idiopathic occipital epilepsy: differentiation from migraine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;66:536–40.

32. Hartl E, Gonzalez-Victores JA, Rémi J, Schankin CJ, Noachtar S. Visual auras in epilepsy and migraine - an analysis of clinical characteristics. *Headache* 2017;57:908–16.
33. Sørensen KV. Valproate: a new drug in migraine prophylaxis. *Acta Neurol Scand* 1988;78:346–8.
34. Jensen R, Brinck T, Olesen J. Sodium valproate has a prophylactic effect in migraine without aura: a triple-blind, placebo-controlled crossover study. *Neurology* 1994;44:647–51.
35. Diener H-C, Bussone G, Van Oene JC, Lahaye M, Schwalen S, Goadsby PJ, et al. Topiramate reduces headache days in chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia* 2007;27:814–23.
36. Jackson JL, Cogbill E, Santana-Davila R, Eldredge C, Collier W, Gradall A, et al. A Comparative Effectiveness Meta- Analysis of Drugs for the Prophylaxis of Migraine Headache. *PLoS One* 2015;10:e0130733.
37. Romoli M, Costa C, Siliquini S, Corbelli I, Eusebi P, Bedetti C, et al. Antiepileptic drugs in migraine and epilepsy: who is at increased risk of adverse events? *Cephalalgia* 2018;38:274–82.
38. Kashipazha D, Ghadikolaie HS, Siavashi M. Levetiracetam in Compare to Sodium Valproate for Prophylaxis in Chronic Migraine Headache: A Randomized Double-Blind Clinical Trial. *Curr Clin Pharmacol* 2017;12:55–9.
39. Buch D, Chabriat H. Lamotrigine in the Prevention of Migraine With Aura: A Narrative Review. *Headache* 2019;59:1187–97.
40. Biton V, Shneker BF, Naritoku D, Hammer AE, Vuong A, Caldwell PT, et al. Long-term tolerability and safety of lamotrigine extended-release: pooled analysis of three clinical trials. *Clin Drug Investig* 2013;33:359–64.

# BÖLÜM 129

## UYKU BOZUKLUKLARI VE BAŞ AĞRISI

Salih AKBAŞ<sup>1</sup>  
Ebru ARHAN<sup>2</sup>

### GİRİŞ

Baş ağrısı ve uyku bozuklukları, önemli bireysel ve sosyoekonomik etkileri olan yaygın olarak bildirilen sorunlardır. Karşılıklı ilişkileri uzun yıllardır bilinmekle birlikte altta yatan mekanizma tam olarak bilinmemektedir. Baş ağrısı uyku bozukluğuna neden olabileceği gibi, uyku bozukluklarının bir komplikasyonu olarak da baş ağrısına neden olabileceği bilinmektedir. Ayrıca hem uyku bozukluğu hem de baş ağrısı altta yatan başka bir hastalığın sonucu olabilir.<sup>1</sup>

Uyku bozukluğu (fazla uyku, az uyku, uygun zamanlama veya uygun uyku davranış bozukluğu) baş ağrısı için bir tetikleyici olabilir, ancak uyku aynı zamanda atağı sonlandırmak için de kullanılır. Bu durumun aksine, baş ağrısı, uyku bozukluğunun bir semptomu ve uyku veya uyanıklığı düzenlemek için kullanılan tedavilerin yan etkisi olabilir. Ayrıca, her iki durumda da birbirleri için riski önemli ölçüde artırmaktadır.<sup>2</sup>

Baş ağrısı şikayeti ile gelen hastaların değerlendirmesi mutlaka uyku öyküsünde içermeli ve uyku bozukluklarından şüphe edilen hastalarında baş ağrısı değerlendirmesi yapılmalıdır.

Uyku öyküsü özellikle uyku başlangıç semptomlarını (uykuya dalmakta gecikme, ekstremitelerde rahatsızlığı veya huzursuzluk, anksiyete); gece semptomları (horlama, noktüri, rüya görme, anormal davranışlar), sabah semptomları (ağız kuruluğu, baş ağrısı, vücut ağrısı, yorgunluk) ve diurnal semptomları (uyku hali, performansta azalma, yorgunluk, depresyon, ağrı) içermelidir. Baş ağrısı öyküsünde baş ağrısı türü, yeri, sıklığı, ortaya çıkma zamanı, ciddiyeti, tetikleyicileri, ilişkili ve uyarıcı semptomları, hafifletici ve ağırlaştırıcı faktörleri ve ailede baş ağrısı öyküsü göz önünde bulundurulmalıdır.<sup>3</sup>

Baş ağrısı şikayeti olan çocuklarda en sık görülen uyku ile ilgili sorunlar; yetersiz uyku, anne-babayla uyumak, uykuya dalmada zorluk, uyku ile ilgili kaygı ve huzursuzluk, geceleri sık uyanma, kabus görme, gün boyu yorgunluk ve parasomnilerdir.<sup>4,5</sup>

Bu bölümde uyku ve baş ağrısı prevalansı; klinik bulguları; baş ağrısı ile seyreden uyku bozuklukları; uyku bozukluklarına neden olabilece baş ağrıları ve kronik baş ağrısı olan hastada uyku bozukluğundan ne zaman şüphelenilmesi gerektiği klinik yönlerinin üzerinde durulacaktır.

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD., salihakbas89@gmail.com

<sup>2</sup> Prof. Dr., Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD., petekarhan@yahoo.com.tr

larda sabah veya gündüz baş ağrısı şikayetleri 3-5 kat daha sık bulunmuştur.<sup>65</sup> Çocuk hastalarda yapılan tek çalışmada migren hastalarında HBS sıklığı anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.<sup>66</sup>

## BRUKSİZM

Bruksizm, diş hekimliğinde parafonksiyon olarak da sınıflandırılan uyku ile ilişkili bir hareket bozukluğudur. Uyku Bozukluklarının Uluslararası Sınıflandırmasına göre, uyku bruksizmi, uyku sırasında dişlerin gıcırdatılması ve sıkılması ile karakterize bir oral aktivitedir ve genellikle uykudan uyanmayla (arousal) sonuçlanır.<sup>67</sup>

Genel popülasyonda bruksizm prevalansı %6-20 arasında değişmektedir. Uyku bruksizmi her yaşta başlayabilir ve cinsiyet farkı yoktur. En sık çocukluk döneminde ortaya çıkar ve yaşla birlikte azalır.<sup>68</sup>

Bruksizm etiyojisi kesin olarak bilinmemekle birlikte, fizyopatoloji kısmen uyku sırasında (arousal dönemde) meydana gelen serebral ve otonom sinir sistemlerinin reaktivasyonu ile açıklanmaktadır.<sup>69</sup> Genetik faktörler etkili olabilir. Bruksizmi olan kişilerin, %20-50'sinde ailede diş gıcırdatma öyküsü vardır ve buda genetik bir faktör olabileceğini doğrulamaktadır.<sup>67</sup>

Tanı, dişlerde anormal aşınma ve/veya sabah çene kası ağrısı, çene kilitlenmesi, çene kası yorgunluğu ve/veya temporal baş ağrısı ile ilişkili uyku sırasında düzenli işitilebilir diş gıcırdatması ile konulur.<sup>70</sup>

Uyku sırasında çigneme kaslarının tekrarlayan ritmik veya sürekli kasılmasında sabah baş ağrısına neden olabilir. Ayrıca migren ve gerilim tipi baş ağrısında bruksizm ile ilişkisini gösteren çalışmalar vardır. Uyku bruksizmi olan kişilerde %66-84 arasında değişen oranlarda orofasiyal ağrı prevalansı bildirilmiştir. Yetişkinlerde ve çocuklarda uyku bruksizmi sık tekrarlayan baş ağrıları ile ilişkilendirilmiştir.

tir. Özellikle uyku bruksizmi olan çocuklar, uyku ilişkisiz bruksizm hastalarına göre yaklaşık üç kat daha fazla baş ağrısı bildirmektedir.<sup>71</sup>

Çocuklarda yapılan anket çalışmalarında, migren baş ağrıları ile uyku bruksizmi arasında bir ilişki olduğunu gösterilmiştir.<sup>46</sup> Migrenli çocuklarda uyku bruksizmi de dahil olmak üzere yüksek oranda uyku bozukluğu olduğu doğrulanmıştır (% 29 yaygınlık).<sup>72</sup> Gerilim tipi baş ağrısı sıklığını da arttırmaktadır. Uyku bruksizmi gerilim tipi baş ağrısı olan çocukların %50'sinde, gerilim tipi dışı baş ağrısı olan çocuklarda %2,4'ünde olduğu gösterilmiştir.<sup>71</sup>

## SONUÇ

Baş ağrısı, çocuk nöroloji kliniklerine başvurunun en sık nedenleri arasındadır. Baş ağrısı şikayeti ile gelen her hastada öyküde mutlaka sabah baş ağrısı olup olmadığı ve uyku bozuklukları dikkatle sorgulanmalıdır. Migren ve gerilim tipi baş ağrısında uyku bozukluklarına eşlik edebilir. Atak sayısı ve süresini arttırılabileceği için bu tanılar ile izlenen her hastada da uyku bozuklukları ayrıntılı olarak dikkatlice sorgulanmalı ve takibe alınmalıdır. Uyku bozukluklarına ikincil olarak görülen baş ağrılarının tedavisinde altta yatan hastalığı düzeltmek baş ağrısı şikayetini ortadan kaldıracaktır.

## KAYNAKLAR

1. Paiva T, Batista A, Martins P et al. (1995). The relationship between headaches and sleep disturbances. *Headache* 35: 590-596.
2. Holland PR:Headacheandsleep:Shared pathophysiological mechanisms. *Cephalalgia*34:725-744,2014
3. Rains JC, Poceta JS (2005). Sleep-related headache syndromes. *Semin Neurol* 25: 69-80.
4. Bruni O, Fabrizi P, Ottaviano S, et al: Prevalence of sleep disorders in childhood and adolescence with headache: A case-control study. *Cephalalgia* 17:492-498, 1997
5. Barabas G, Ferrari M, Matthews WS: Childhood migraine and somnambulism. *Neurology* 33:948-949, 1983
6. American Thoracic Society. Standards and indications for cardiopulmonary sleep studies in children. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:866-878.

7. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, et al. Sleep disordered breathing in children in a general population sample: prevalence and risk factors. *Sleep*. 2009;32:731-6.
8. Nixon GM, Brouillette RT. Sleep . 8: paediatric obstructive sleep apnoea. *Thorax* 2005;60:511-6.
9. Slaats MA, Van Hoorenbeeck K, Van Eyck A, et al. Upper airway imaging in pediatric obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Med Rev* 2015;21:59-71.
10. Rosen CL, Larkin EK, Kirchner HL, et al. Prevalence and risk factors for sleep-disordered breathing in 8- to 11-year-old children: association with race and prematurity. *J Pediatr*. 2003;142:383-9.
11. Yılmaz Ö, Dinç G, Söğüt A, Aktulun Ş, Arslan B, Kocacan M ve ark. Türkiye'nin Ege Bölgesi'nde alışkanlık haline gelmiş horlama sıklığı ve ilişkili risk etkenleri. *Turk Arch Ped*. 2010; 45(3): 280-285.
12. Gislason T, Benediksdottir B. Snoring, apneic episodes, and nocturnal hypoxemia among children 6 months to 6 years old: an epidemiologic study of lower limit of prevalence. *Chest* 1995; 107:963-966.
13. Kudrow L, McGinty DJ, Phillips ER, et al. Sleep apnea in cluster headache. *Cephalalgia* 1984; 4: 33-38.
14. Bıçakçı, Ş., et al. (2018). Baş ağrısı Tanı Ve Tedavi Güncel Yaklaşımlar. İstanbul, Galenos Yayınevi.
15. Alberti A, Mazzotta G, Gallinella E et al. (2005). Headache characteristics in obstructive sleep apnea syndrome and insomnia. *Acta Neurol Scand* 111: 309-316.
16. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 2018;38;1:1-211
17. Neausand JP, Paquereau J, Bailbe M, et al: Relationship between sleep apnoea syndrome, snoring and headaches. *Cephalalgia* 22:333-339, 2002
18. Ulfberg J, Carter N, Talback M, Edling C. Headache, snoring and sleep apnoea. *J Neurol* 1996; 243(9):621-625.
19. Boutros NN. Headache in sleep apnea. *Tex Med* 1989; 85: 34-35.
20. Mitsikostas DD, Vikelis M and Viskos A. Refractory chronic headache associated with obstructive sleep apnoea syndrome. *Cephalalgia* 2008; 282: 139-143.
21. Benninger M, Walner D. Obstructive sleep-disordered breathing in children. *Clin Cornerstone* 2007;9:6-12. [CrossRef]
22. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders. Darien: American Acad. of Sleep Medicine; 2014.
23. Agargun MY, Cilli AS, Sener S, et al. The prevalence of parasomnias in preadolescent school-aged children: a Turkish sample. *Sleep* 2004; 27:701-705.
24. Sheldon SH. Parasomnias in childhood. *Pediatr Clin North Am* 2004; 51:vi, 69-88.
25. AASM. International classification of sleep disorders, 2nd ed.: Diagnostic and coding manual. Westchester, Illinois: American Academy of Sleep Medicine, 2005
26. Juszczak GR, Swiergiel AH: Serotonergic hypot-hesis of sleepwalk- ing. *Med Hypotheses* 64:28-32, 2005
27. Pradalier A, Guittard M, Dry J. Somnambulism, migraine and propranolol. *Headache*. 1987;27:143-5.
28. Giroud M, D'Atis P, Guard O, Dumas R. Migraine et somnambulisme Une enquete portant sur 122 migraineux. *Rev Neurol*. 1986;142:42-6.
29. Dexter JD. The relationship between disorders of arousal from sleep and migraine. *Headache*. 1986;26:322.
30. Fialho LM, Pinho RS, Lin J, et al: Sleep terrors antecedent is common in adolescents with migraine. *Arq Neuropsiquiatr* 71:83-86, 2013
31. Substance Abuse and Mental Health Services Administration. Impact of the DSMIV to DSM-5 changes on the national survey on drug use and health. Rockville (MD): Substance Abuse and Mental Health Services Administration (US); 2016. Table 3.36, DSM-IV to DSM-5 Insomnia Disorder Comparison.
32. Maski K, Owens JA. insomnia, parasomnias, and narcolepsy in children: clinical features, diagnosis, and management. *The Lancet Neurology*. 2016;15(11):1170-81.
33. APA. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: Am Psychiatric Assoc; 2013.
34. Riemann D, Spiegelhalder K, Feige B, voderholzer U, Berger m, Perlis m, et al. The hyperarousal model of insomnia: a review of the concept and its evidence. *Sleep medicine reviews*. 2010;14(1):19-31.
35. Rains JC, Davis RE, Smitherman TA (2015) Tension-type headache and sleep. *Curr Neurol Neurosci Rep* 15(2):520
36. Odegard SS, Engstrom M, Sand T, Stovner LJ, Zwart JA, Hagen K (2010) Associations between sleep disturbance and primary headaches: the third Nord-Trondelag health study. *J Headache Pain* 11(3):197-206
37. Johnson EO, Roth T, Breslau N (2006) The association of insomnia with anxiety disorders and depression: exploration of the direction of risk. *J Psychiatr Res* 40(8):700-708
38. Song TJ, Cho SJ, Kim WJ, Yang KI, Yun CH, Chu MK (2016) Anxiety and depression in tension-type headache: a population-based study. *PLoS One* 11(10):e0165316
39. Lentz MJ, Landis CA, Rothermel J, Shaver JL (1999) Effects of selective slow wave sleep disruption on musculoskeletal pain and fatigue in middle aged women. *J Rheumatol* 26(7):1586 -1592
40. Yeung WF, Chung KF, Wong CY: Relationship between insomnia and headache in community-based middle-aged Hong Kong Chinese women. *J Headache Pain* 2010; 11:87-95.
41. Sivertsen B, Krokstad S, Overland S, Mykletun A: The epidemiology of insomnia: associations with physical and mental health. The HUNT-2 study. *J Psychosomatic Research* 2009; 67:109-116.

42. Odegård SS, Sand T, Engström M, Stovner LJ, Zwart JA, Hagen K: The longterm effect of insomnia on primary headaches: a prospective populationbased cohort study (HUNT-2 and HUNT-3). *Headache* 2011; 51:570-580. American Psychiatric Association, 1994.
43. Strine TW, Chapman DP, Balluz LS: Population-based U.S. study of severe headaches in psychological distress and comorbidities. *Headache* 2006; 46:223-232.
44. Sancisi E, Cevoli S, Vignatelli L, Nicodemo M, Pierangeli G, Zanigni S, Grimaldi D, Cortelli P, Montagna P: Increased prevalence of sleep disorders in chronic headache: a case-control study. *Headache* 2010; 50:1464-1472.
45. Spierings ELH, Van Hoof MJ: Fatigue and sleep in chronic headache sufferers: an age- and sex-controlled questionnaire study. *Headache* 1997; 37:549-552.
46. Isik U, Ersu RH, Ay P, et al. Prevalence of headache and its association with sleep disorders in children. *Ped Neurol* 2007; 36: 146-151.
47. Longstreth Jr WT, Koepsell TD, Ton TG, et al. The epidemiology of narcolepsy. *Sleep*. 2007;30:13-26.
48. Nevsimalova S, Buskova J, Kemlink D, et al. Does age at the onset of narcolepsy influence the course and severity of the disease? *Sleep Med*. 2009;10:967-72.
49. Guilleminault C, Pelayo R. Narcolepsy in prepubertal children. *Ann Neurol*. 1998;43:135-42.
50. Holland PR: Modulation of trigeminovascular processing: novel insights into primary headaches. *Cephalalgia* 29:1-6, 2009, (suppl 3)
51. Dahmen N, Kasten M, Wiczorek S, et al: Increased frequency of migraine in narcoleptic patients: a confirmatory study. *Cephalalgia* 23:14-19, 2003
52. Sabayan B, Bagheri M, Borhani Haghighi: Possible joint origin of restless legs syndrome, RLS and migraine. *Med Hypotheses* 69:64-66, 2007
53. The Atlas Task Force. Recording and scoring leg movements. *Sleep* 1993; 16:748-759.
54. Chervin RD, Archbold KH. Hyperactivity and polysomnographic findings in children evaluated for sleep-disordered breathing. *Sleep*. 2001;24(3):313-20.
55. Esposito M, Parisi P, Miano S, et al: Migraine and periodic limb movement disorders in sleep in children: a preliminary case-control study. *J Headache Pain* 14:57, 2013 81. Dahmen N, Kasten M, Wiczorek S,
56. Garcia-Borreguero D, Larrosa O, de la llave Y, Verger K, Masramon X, Hernandez G. Treatment of restless legs syndrome with gabapentin: a double-blind, cross-over study. *Neurology*. 2002(8);59:1573-9.
57. Kotagal S, Chu JY, O'Connor DM. Nocturnal myoclonus-a sleep disturbance in children with leukemia. *Ann Neurol* 1984;16:392.
58. Allen R. Restless Legs Syndrome (Willis-Ekbom Disease). In: Carney PR, Geyer JD, Berry RB, editors. *Clinical Sleep Disorders*. 2nd edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2012; p. 203-18.
59. Picchietti D, Allen RP, Walters AS, Davidson JE, Myers A, Ferini-Strambi L. Restless legs syndrome: prevalence and impact in children and adolescents—the Peds REST study. *Pediatrics*. 2007; 120(2):253.
60. Yilmaz K, Kilincaslan A, Aydin N, Kor D. Prevalence and correlates of restless legs syndrome in adolescents. *Dev Med Child Neurol*. 2011; 53(1):40-7.
61. Schürks M, Winter A, Berger K, et al: Migraine and restless legs syndrome: a systematic review. *Cephalalgia* 34:10:777-794, 2014
62. Gozubatik-Celik G, Benbir G, Tan F, et al: The prevalence of migraine in restless legs syndrome. *Headache* 54:872-877, 2014
63. Montplaisir J, Boucher S, Poirier G, Lavigne G, Lapierre O, Lesperance P. Clinical, polysomnographic, and genetic characteristics of restless legs syndrome: a study of 133 patients diagnosed with new standard criteria. *Mov Disord*. 1997;1:61-5
64. Kotagal S, Silber MH. Childhood-onset restless legs syndrome. *Ann Neurol* 2004; 56:803-807.
65. Ulfberg J, Nystrom B, Carter N et al. (2001). Prevalence of restless legs syndrome among men aged 18 to 64 years: an association with somatic disease and neuropsychiatric symptoms. *Mov Disord* 16: 1159-1163.
66. Seidel S, Böck A, Schlegel W, et al: Increased RLS prevalence in children and adolescents with migraine: a case-control study. *Cephalalgia* 32:693-699, 2012
67. Sleep related bruxism in: American Academy of Sleep Medicine (aaSM) (eds). *ICSD-2 International Classification of Sleep Disorders*, ed 2. Diagnosis and coding Manual. Westchester, IL: aaSM, 2005:189-192.
68. Insana S, Gozal D, McNeil D, Montgomery H. Community based study of sleep bruxism during early childhood. *Sleep Med*. 2013;14(2):183-8.
69. Lavigne GJ, Huynh N, Kato T, et al. Genesis of sleep bruxism: Motor and autonomic-cardiac interactions. *Arch Oral Biol* 2007;52:381-384.
70. Sateia M, ed. Sleep related movement disorders. In: *International Classification of Sleep Disorders*, 3rd ed. Darien: American Academy of Sleep Medicine; 2014. p. 282-320.
71. Vendrame M, Kaleyias J, Valencia I, Legido A, Kothare SV. Polysomnographic findings in children with headaches. *Pediatr Neurol* 2008;39:6-11.
72. Miller VA, Palermo TM, Powers SW, et al: Migraine headaches and sleep disturbances in children. *Headache* 43:362-368, 2003

# BÖLÜM 130

## ENSEFALOPATİ VE KOMA

Sarenur GÖKBEN<sup>1</sup>  
Seda KANMAZ<sup>2</sup>

### GİRİŞ

Ensefalopati, serebral fonksiyonlarda yaygın bir bozukluğun geliştiği durumdur.<sup>1</sup> Temel klinik bulgu, bilinçlilik düzeyinde bozulma olup, buna nöbet, ataksi, hemiparezi, kraniyal sinir tutulumları gibi farklı nörolojik bulgular eşlik edebilir. Bilinç değişikliği ve koma; akut, yaşamı tehdit eden, acil tanı ve tedavi gerektiren bir durumdur. Olgular değerlendirilirken, eşzamanlı yönetim planı da yapılmalıdır. Akut ensefalopati, pediatrik acil servis başvurularının % 2.3'ünü oluşturur ve yine çocuk yoğun bakım ünitelerine (ÇYBÜ) yatan hastaların % 0.9-11'inde akut ensefalopati vardır.<sup>2-4</sup>

Bilinçlilik, bireyin kendisinin ve çevresinin farkında olması halidir.<sup>5-7</sup> Bilincin iki önemli bileşeni vardır:

1. Uyanıklık
2. Farkındalık

Bilinç bozukluğunda, bileşenler ayrı ayrı ya da birlikte etkilenebilir. Farkındalık için uyanıklık şartken, uyanıklık için farkındalık gerekli değildir. Ayrıca bilinçli olma durumu için, uyanıklık ve farkındalık ile birlikte yanıtılık da gerekir.<sup>8,9</sup>

Uyanıklık durumu; assendan retiküler aktivasyon sistemi (Ascending Reticular Activating System - ARAS), serebral korteks, talamus, hipotalamus ve bunlar arasındaki bağlantılar tarafından düzenlenir. ARAS, orta beyin ve pons tegmentumunda yer alan diensefalon ve kortikal yapılara uzanan, çevreden gelen sinyallere göre uyanıklık durumunu düzenleyen bir yapıdır. Uyanıklık için, ARAS, hipotalamus, talamus, serebral korteks ve aralarındaki bağlantılar sağlam olmalıdır. Farkındalık ise kortikal ve subkortikal nöronlar ve birbirleriyle olan bağlantıları ile sağlanır. Spinal kord, medulla, serebellum ve ponsun alt kısımlarının bilinç ile ilgisi yoktur.<sup>8-11</sup>

ARAS ve talamus üzerinden kortikal nöronlar devamlı uyarılarak uyanıklık sağlanır. Retiküler nükleuslardan kortekse, korteksten retiküler sisteme inen ve çıkan bağlantılar vardır. Bilateral geniş kortikal/subkortikal hasarlanma ve/veya ARAS fonksiyon bozukluğu sonucu koma gelişebilir. Unilateral hemisferik lezyonlar ise, herniasyona neden olarak koma-yol açabilir. Bilateral talamik veya hipotalamik lezyonlar, kortikal ağlarda işlev bozukluğuyla, toksik ve metabolik bozukluklar ise

<sup>1</sup> Prof. Dr., Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nörolojisi BD., sarenurgokben@gmail.com

<sup>2</sup> Uzm. Dr., Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nörolojisi BD., drsedakanmaz@gmail.com

zu göstermede önem taşır.<sup>19</sup> Günümüzde ÇY-BÜ'ye yatırılan akut ensefalopatili olgularda olabildiğince erken dönemde, sürekli video EEG monitorizasyonunun yapılması önerilmektedir. Elektrografik nöbetlerin (yalnız EEG aktivitesi), hastaların yarısında ilk saat içinde, %80-90'ında ilk 24 saat içinde geliştiği farklı çalışmalarda gözlenmiştir; ilk 24 saat nöbet aktivitesi yoksa EEG çekimi sonlandırılabilir.<sup>21,36</sup> Status tedavisinde de, EEG ile izlem gerekir. EEG'de reaktivitenin saptanması, iyileşmenin bir göstergesi olarak takipte kullanılabilir.

Görsel, işitsel, somatosensoriyel yolların bütünlüğünü göstermede ve izlemde duyuşal uyarılmış potansiyeller (VEP, BAEP ve SEP) kullanılabilir. Near-infrared spektroskopisi (Yakın kızılötesi spektroskopisi-NIRS) oksijen ve deoksihemoglobinin sinyallerini yorumlayarak bölgesel oksijenizasyonu (rSO<sub>2</sub>=oksihemoglobinin/total hemoglobinin) ölçer. Normal rSO<sub>2</sub> değerleri %60 civarındadır. Frontotemporal bölgeye yerleştirilen prob ile beyin dokusunun oksijenizasyonu non invaziv olarak takip edilebilir. NIRS nöronal hasarı belirlemede oldukça güvenilir bir izlem yöntemidir.<sup>37</sup>

## UZUN SÜRELİ İZLEM

Hastalar, motor, görme ve işitme bozukluğu gibi nörolojik sekeller, gelişimsel ve zihinsel etkilenme, öğrenme ve davranış problemleri ve nöbet gelişimi açısından uzun süreli izlenmelidir.<sup>13</sup>

## PROGNOZ

Etiyoloji ve komada kalış süresi, prognozu belirleyen temel faktörlerdir.<sup>13,38</sup> Nontravmatik komalı olgularda, %50 tam düzelme, %18 orta-ağır sekel gelişimi ve %32 mortalite bildirilmiştir; boğulma en yüksek, zehirlenmeler ise en düşük mortalite oranına sahiptir.<sup>39,40</sup> Travmatik komada tam düzelme %27, orta özür %55, ağır özür oranı %18 olarak bildirilmiştir.<sup>41</sup> Mortalite ve morbidite infantlarda daha yüksektir, bir

yaşın altında mortalite oranı %44, 6-17 yaşta mortalite oranı %24 olarak bildirilmiştir, ancak yaş faktörü, etiyoloji ve koma derinliğinden bağımsız olarak değerlendirilmemelidir.<sup>40</sup> Sedatif ilaçların yokluğunda koma derinliğinin az ve süresinin kısa olması, ekstraoküler kaslar, pupiller reaksiyonlar, motor yanıtların normal olması iyi prognoz göstergeleridir.<sup>13</sup> Multifokal / miyoklonik nöbetler, EEG'de supresyon burst aktivitesi, çok düşük amplitüdü zemin ritmi ve elektro-serebral sessizlik ise kötü prognoz ile ilişkilidir. Özellikle HİE'de hem çocuk hem erişkinde, SEP kötü prognozu ön görmede EEG'den daha üstündür. Hipoksik iskemik ensefalopatili çocuklarda yapılan bir çalışmada, 24. saatte yapılan SEP incelemesinde, bilateral yanıt alınamaması kötü prognozla ilişkili bulunmuş, duyarlılığı %63, pozitif öngörü değeri %100 olarak bildirilmiştir.<sup>28</sup> Prognozu öngörmede, farklı incelemelerin birlikte kullanılması önerilmektedir. Bir çalışmada, 24. saatte pupil yanıtı, motor yanıt ve bilateral SEP testinin birlikte kullanılmasının, hem iyi hem de kötü prognoz için %100 özgüllüğe sahip olduğu bildirilmiştir.<sup>42</sup>

## KAYNAKLAR

1. Gökben S, Kanmaz S. Akut ensefalopatide elektroensefalografi bulguları. Canpolat M, Kumandaş S, editörler. Çocukluk Çağında Elektroensefalografi. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2019. p.147-56.
2. Bazaraa HM, Houchi S El, Rady HI. Profile of Patients Visiting the Pediatric Emergency Service in an Egyptian University Hospital. *Pediatr Emerg Care.* 2012;28(2):148-52.
3. Lanetzki CS, de Oliveira CAC, Bass LM, Abramovici S, Troster EJ. The epidemiological profile of Pediatric Intensive Care Center at Hospital Israelita Albert Einstein. *Einstein (Sao Paulo).* 2012;10(1):16-21.
4. Rady H. Profile of patients admitted to pediatric intensive care unit, Cairo University Hospital: 1-year study. *Ain-Shams J Anaesthesiol.* 2014;7(4):500.
5. Ashwal S. Medical aspects of the minimally conscious state in children. *Brain Dev.* 2003 Dec;25(8):535-45.
6. Gökben S. Nörolojik Bakı. Gökçay E, Sönmez FM, Topaloğlu H, Tekgül H, Gürer Y (Türkiye ÇNDY ve YK). Çocuk Nörolojisi. Ankara: Anıl Gurup Mabaacılık; 2010:p. 7-16.

7. Altunbaşak Ş. Akut Ensefalopati ve Koma. Gökçay E, Sönmez FM, Topaloğlu H, Tekgül H, Güner Y (Türkiye ÇNDY ve YK). Çocuk Nörolojisi. Ankara: Anıl Gurup Mabaacılık; 2010 p. 391–403.
8. Canpolat M, Kumandaş S. Bilinci Kapalı Çocuğa Yaklaşım. Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci. 2018;14(1):1-19.
9. Ashwal S. Disorders of Consciousness in Children. In: Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM, Schor NF, Finkel RS, Gropman AI, et al., eds. Swaiman's Pediatric Neurology. Principles and Practice. 6<sup>th</sup> ed. Elsevier Saunders, UK/USA. 2017;1741–1769.
10. Paksu M, Taşdemir HA. Çocuklarda Akut Bilinç Değişikliğine Yaklaşım. Güncel Pediatri 2006;3 80-87.
11. J Jindal A, Singhi SC, Singhi P. Non-traumatic coma and altered mental status. Indian J Pediatr. 2012 Mar;79(3):367-75.
12. Wong CP, Forsyth RJ, Kelly TP, Eyre JA. Incidence, aetiology, and outcome of non-traumatic coma: a population based study. Arch Dis Child. 2001 Mar;84(3):193-9.
13. Seshia SS, Bingham WT, Griebel RW. Coma in Childhood. Handbook of Clinical Neurology. 2008;90:329–50.
14. Avner JR. Altered states of consciousness. Pediatr Rev. 2006 Sep;27(9):331-8.
15. Hahn YS, Chyung C, Barthel MJ, Bailes J, Flannery AM, McLone DG. Head injuries in children under 36 months of age. Demography and outcome. Childs Nerv Syst. 1988 Feb;4(1):34-40.
16. Wijdicks EF, Bamlet WR, Maramattom BV, Manno EM, McClelland RL. Validation of a new coma scale: The FOUR score. Ann Neurol. 2005 Oct;58(4):585-93.
17. Jamal A, Sankhyan N, Jayashree M, Singhi S, Singhi P. Full Outline of Unresponsiveness score and the Glasgow Coma Scale in prediction of pediatric coma. World J Emerg Med. 2017;8(1):55-60.
18. Costa BKD, Sato DK. Viral encephalitis: a practical review on diagnostic approach and treatment. J Pediatr (Rio J). 2020 Mar-Apr;96 Suppl 1:12-19.
19. Young GB. The EEG in coma. J Clin Neurophysiol. 2000 Sep;17(5):473-85.
20. Topjian AA, Gutierrez-Colina AM, Sanchez SM, Berg RA, Friess SH, Dlugos DJ, Abend NS. Electrographic status epilepticus is associated with mortality and worse short-term outcome in critically ill children. Crit Care Med. 2013 Jan;41(1):215-23.
21. Jette N, Claassen J, Emerson RG, Hirsch LJ. Frequency and predictors of nonconvulsive seizures during continuous electroencephalographic monitoring in critically ill children. Arch Neurol. 2006 Dec;63(12):1750-5.
22. Abend NS, Wusthoff CJ, Goldberg EM, Dlugos DJ. Electrographic seizures and status epilepticus in critically ill children and neonates with encephalopathy. Lancet Neurol. 2013 Dec;12(12):1170-9.
23. Herman ST, Abend NS, Bleck TP, et al. Critical Care Continuous EEG Task Force of the American Clinical Neurophysiology Society. Consensus statement on continuous EEG in critically ill adults and children, part II: personnel, technical specifications, and clinical practice. J Clin Neurophysiol. 2015 Apr;32(2):96-108.
24. Venkatesan A, Murphy OC. Viral Encephalitis. Neurol Clin. 2018 Nov;36(4):705-724.
25. Ellul M, Solomon T. Acute encephalitis - diagnosis and management. Clin Med (Lond). 2018 Mar;18(2):155-159.
26. DeSena AD. Immune-Mediated CNS Diseases: a Review. Current Physical Medicine and Rehabilitation Reports. 2017;5 (3) 134–142.
27. Trübel HK, Novotny E, Lister G. Outcome of coma in children. Current Opinion in Pediatrics. 2003;15(3):283–7.
28. Mandel R, Martinot A, Delepouille F, et al. Prediction of outcome after hypoxic-ischemic encephalopathy: a prospective clinical and electrophysiologic study. J Pediatr. 2002 Jul;141(1):45-50.
29. Suppiej A, Cappellari A, Cogo PE. Prognostic role of somatosensory and auditory evoked potentials in paediatric hypoxic-ischemic encephalopathy managed with hypothermia: An illustrative case. Neurophysiologie Clinique. 2009;39(2):101–5.
30. Hajduková L, Sobek O, Prchalová D, et al. Biomarkers of Brain Damage: S100B and NSE Concentrations in Cerebrospinal Fluid--A Normative Study. Biomed Res Int. 2015;2015:379071.
31. Kawahara Y, Morimoto A, Oh Y, et al. Serum and cerebrospinal fluid cytokines in children with acute encephalopathy. Brain Dev. 2020 Feb;42(2):185-191.
32. Kirkham FJ. Non-traumatic coma in children. Arch Dis Child. 2001 Oct;85(4):303-12. doi: 10.1136/adc.85.4.303.
33. Gwer S, Gatakaa H, Mwai L, Idro R, Newton CR. The role for osmotic agents in children with acute encephalopathies: a systematic review. BMC Pediatr. 2010 Apr 17;10:23.
34. Xia X, Yang Y, Guo Y, Bai Y, Dang Y, Xu R, He J. Current Status of Neuromodulatory Therapies for Disorders of Consciousness. Neurosci Bull. 2018 Aug;34(4):615-625.
35. Thibaut A, Schiff N, Giacino J, Laureys S, Gosseries O. Therapeutic interventions in patients with prolonged disorders of consciousness. Lancet Neurol. 2019 Jun;18(6):600-614.
36. Abend NS, Chapman KE, Gallentine WB, et al.; Pediatric Critical Care EEG Group (PCCEG) and the Critical Care EEG Monitoring Research Consortium (CCEMRC). Electroencephalographic monitoring in the pediatric intensive care unit. Curr Neurol Neurosci Rep. 2013 Mar;13(3):330.
37. Green MS, Sehgal S, Tariq R. Near-Infrared Spectroscopy: The New Must Have Tool in the Intensive Care Unit? Semin Cardiothorac Vasc Anesth. 2016 Sep;20(3):213-24.

38. Shaklai S, Peretz Fish R, Simantov M, Groswasser Z. Prognostic factors in childhood-acquired brain injury. *Brain Inj.* 2018;32(5):533-539.
39. Wong CP, Forsyth RJ, Kelly TP, Eyre JA. Incidence, aetiology, and outcome of non-traumatic coma: a population based study. *Arch Dis Child.* 2001 Mar;84(3):193-9.
40. Seshia SS, Johnston B, Kasian G. Non-traumatic coma in childhood: clinical variables in prediction of outcome. *Dev Med Child Neurol.* 1983 Aug;25(4):493-501.
41. Massagli TL, Michaud LJ, Rivara FP. Association between injury indices and outcome after severe traumatic brain injury in children. *Arch Phys Med Rehabil.* 1996 Feb;77(2):125-32
42. Carter BG, Butt W. A prospective study of outcome predictors after severe brain injury in children. *Intensive Care Med.* 2005 Jun;31(6):840-5.

# BÖLÜM 131

## ÇOCUKLARDA TRAVMATİK BEYİN HASARI

Mehmet Ali EKİCİ<sup>1</sup>  
Mesut ÇELİK<sup>2</sup>

### GİRİŞ

Travmatik beyin hasarı hem ülkemizde hem de dünyada yaygın mortalite ve morbidite sebeplerindedir. Kafa travması çocukluk çağındaki ölüm ve yaralanmalarının en sık nedeni olup, Kuzey Amerika kaynaklı istatistiklere göre travmatik beyin hasarı ortalaması 200-300/100000/yıl olarak tahmin edilmektedir.<sup>1</sup> Avrupada hastaneye başvuruda mortal seyreden künt travmatik beyin hasarı 0,5/1000 oranında tespit edilmiştir.<sup>2</sup> Çocukluk çağında en sık neden düşme ve çocuk istismarı kaynaklı iken, adölesan dönemde trafik kazaları en sık sebebi oluşturur. Erkeklerde kızlara göre 2-4 kat daha sık görülmektedir.<sup>3</sup> Hastanede kalmayı gerektiren tüm pediatrik travmatik beyin hasarı (PTBH) olgularında mortalite oranı %10-13 oranındadır.<sup>4</sup> Bununla birlikte ciddi yaralanmalarda mortalite oranı %71'lere çıkmaktadır.<sup>5</sup>

### ANATOMİ

Pediatrik travmatik beyin hasarının (PTBY) tiplerini ve mekanizmasını anlamak için kranial anatomi hakkında bilgi sahibi olmak gerekir. Kranial anatomiye hakimiyet tanı, takip

ve tedavi protokolünde fayda sağlar. Başlıca katmanlar; skalp, galea, subgaleal aralık, periost, kafatası kemiği, epidural aralık, duramater, subdural mesafe, araknoid zar, subaraknoid mesafe, piamater ve kortekstir.

### PATOFİZYOLOJİ

Pediatrik travmatik beyin hasarında serebral patoloji birincil beyin hasarı ve ikincil beyin hasarı olmak üzere 2 yolla ortaya çıkar. Birincil beyin hasarı travmanın şiddetine bağlı olarak ortaya çıkan beyin hasarıdır.<sup>6</sup> Birincil beyin hasarından birkaç dakika veya gün sonra artan metabolik ihtiyaç veya bozulmuş serebral perfüzyona bağlı olarak bir dizi ikincil serebral patoloji olayı meydana gelmektedir. İkincil beyin hasarında nöronal ve hücre hasarına yol açabilecek hücresel, metabolik ve biyokimyasal bir kaskad ortaya çıkmaktadır.<sup>7</sup> Santral sinir sisteminde migroglialar, astrositler ve oligodentrositler kompleks bir immün yanıt oluşturup hasarlı hücrelerin temizlenmesi gibi rejeneratif sürecin yanında kan beyin bariyeri yıkarak beyin ödemi ve hücre ölümüne sebep olmaktadır.<sup>8,9</sup> İkincil beyin hasarında hem kan beyin bariyeri bütünlüğünün bozulması ve vasküler bütünlüğün bozulmasından vazojenik ödem,

<sup>1</sup> Prof. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Tıp Fakültesi, Bursa Şehir Hastanesi SUAM, mehmetali.ekici@gmail.com

<sup>2</sup> Uzm. Dr., Muş Devlet Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, mesut\_celik4495@outlook.com

Yapılan klinik çalışmalarda hipotermimin pediatrik popülasyonda İKB'yi düşürmek için fayda sağladığı gösterilememiştir. Bu yüzden intrakranial hipertansiyon tedavisinde profilaktik hipotermi önerilmemekte, sadece diğer tıbbi tedavilere cevap vermeyen refrakter intrakranial hipertansiyon durumunda geçici fayda sağlayabilmektedir.<sup>34,35</sup>

İntrakranial hipertansiyon tedavisinde ekstrapentriküler drenaj ile BOS boşaltılması da kullanılabilir yöntemlerden biridir. Ancak şiddetli ödem durumunda lateral ventrikül boyutları küçüldüğü için kataterin yerleştirilmesi güç olabilir.<sup>18</sup>

İnfanlarda travma sonrası epilepsi oranı %10-20 olarak ortaya konmuştur.<sup>36,37,38</sup> Ağır kafa travması, intraparakranial hematom, penetran kafa travması, akut subdural hematom, infant grup, sarsılmış bebek sendromu, subdural higroma erken dönemde nöbet riskini artırmaktadır.<sup>39</sup> **Ağır kafa travması olan hasta grubunda erken dönemde antiepileptik tedavinin başlanması önerilmektedir. Fenitoinin ve sodyum valproatın erken dönem epilepsiyi önemli düzeyde düşürdüğü ancak geç dönem epilepsi üzerinde önleyici etkisi olmadığı belirtilmektedir.**<sup>40</sup> Komatöz hastalarda devamlı EEG monitörizasyonu nöbet tespiti açısından önemlidir.<sup>41</sup>

Travmatik beyin hasarlanmasında olumsuz yan etkileri nedeniyle kortikosteroidlerin yeri yoktur. Yüksek doz metilprednizolona bağlı artmış ölüm oranları raporlanmıştır.<sup>42</sup>

## SONUÇ

TBY çocukların hızlıca stabilizasyonu ve acil değerlendirilmesine odaklanılmalı, devamında ikincil beyin hasarını önlemeye odaklanan bir strateji izlenmelidir. İKB'nin optimizasyonu ve intrakranial hipertansiyonun tedavisi kritik öneme sahiptir, bu yüzden tedavi algoritmasına hakimiyet gerekmektedir. TBY çocukların uzun dönem takiplerinde fiziksel engellerin ya-

nında, nöropsikiyatrik sekellerde ortaya çıkabilmektedir, bu hasta grubunda rehabilitasyon ve rehberlik eğitimi önemli yer tutmaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Schneier AJ, Shields BJ, Hostetler SG, Xiang H, Smith GA. Incidence of pediatric traumatic brain injury and associated hospital resource utilization in the United States. *Pediatrics* 2006;118(2):483-492.
2. Da Dalt L, Marchi AG, Laudizi L, et al. Predictors of intracranial injuries in children after blunt head trauma. *Eur J Pediatr* 2006;165:142-148.
3. Ceviker N, Baykaner K, Keskil S, Cengel M, Kaymaz M. Moderate head injuries in children as compared to other age groups, including the cases who had talked and deteriorated. *Acta Neurochir (Wien)*. 1995;133(3-4):116-121.
4. Zuccarello M, Facco E, Zampieri P, Zanardi L, Andrioli GC. Severe head injury in children: early prognosis and outcome. *Childs Nerv Syst*. 1985;1(3):158-162.
5. Bruce DA, Raphaely RC, Goldberg AI, Zimmerman RA, Bilaniuk LT, Schut L, Kuhl DE. Pathophysiology, treatment and outcome following severe head injury in children. *Childs Brain*. 1979;5(3):174-191.
6. Hussain E. Traumatic Brain Injury in the Pediatric Intensive Care Unit. *Pediatr Ann*. 2018 Jul 1;47(7):274-279.
7. Kochanek PM, Bell MJ, Bayir H, et al. Severe traumatic brain injury in infants and children. In: Furhman BP, Zimmerman JJ, eds. *Pediatric Critical Care*. Philadelphia, PA: Mosby; 2011:849-870
8. Thelin EP, Tajsic T, Zeiler FA, et al. Monitoring the Neuroinflammatory Response Following Acute Brain Injury. *Front Neurol* 2017;8:351.
9. Macdonald RL. Delayed neurological deterioration after subarachnoid haemorrhage. *Nat Rev Neurol* 2014;10:44-58.
10. Jason TL, Christopher CG. Traumatic Brain Injury in Children. Kenneth FS, Stephen A, Donna MF, Ninna FS, et al. *Swaiman's Pediatric Neurology Principles and Practice*, 6. Edition. 2018.p.781-93.
11. Ibrahim GM, Weidauer S, Vatter H, Raabe A, Macdonald RL. Attributing hypodensities on CT to angiographic vasospasm is not sensitive and unreliable. *Stroke* 2012;43:109-112.
12. Weidauer S, Lanfermann H, Raabe A, Zanella F, Seifert V, Beck J. Impairment of cerebral perfusion and infarct patterns attributable to vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a prospective MRI and DSA study. *Stroke* 2007;38:1831-1836.
13. Greenberg MS. *Nöroşirurji El Kitabı*. 6. Baskı. Oruçkaptan HH., çevirici editör. İstanbul: Güneş Tıp Kitapevi. 2010. p. 154-163
14. Hahn YS, Chyung C, Barthel MJ, Bailes J, Flannery AM, McLone DG. Head injuries in children under 36 months of age. Demography and outcome. *Childs Nerv Syst* 1988;4(1):34-39.

15. Greenberg MS.. Nöroşirurji El Kitabı. 6. Baskı. Oruçkaptan HH., çevirici editör. İstanbul: Güneş Tıp Kitabevi. 2010. p.160-162.
16. Kochanek PM, Carney N, Adelson PD, et al. Guidelines for the acute medical management of severe traumatic brain injury in infants, children, and adolescents--second edition. *Pediatr Crit Care Med*. 2012;13(suppl):1- 82.
17. Freiss SH, Kilbaugh TJ, Huh J. Traumatic brain injury. In: Abend NS, Helfaer MA, eds. *Pediatric Neurocritical Care*. New York, NY: Demos; 2013:104-113.
18. Udomphorn Y, Armstead WM, Vavilala MS. Cerebral blood flow and autoregulation after pediatric traumatic brain injury. *Pediatr Neurol*. 2008;38(4):225-234.
19. Wilkins HR, Rengachary SS: *Neurosurgery*, volume II, second edition, McGraw-Hill, 1996, s 2611-2621
20. Taveras JM: *Neuroradiology*. Third edition, Williams and Wilkins, 1996, s: 353-358
21. Blumbergs PC, Jones NR, North JB: Diffuse axonal injury in head trauma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* Jul52(7):838-841,1989
22. Mazzola CA, Adelson PD: Critical care management of head trauma in children. *Crif Care Med* 30 Suppl 11: S393-401, 2002
23. Mealey J: Section of Pediatric Neurosurgery of the American Association of Neurological Surgeons. In: *Skull Fractures*. *Pediatric Neurosurgery*. 1st ed. New York: Grune and Stratton, 1982:289-299
24. Greenberg MS: *Handbook of Neurosurgery*. Head Trauma. New York: Thieme Medical Publishers, 2008:626-685
25. Gerkach R, Dittrich S, Schneider W, Ackermann H, Seifert V, Kieslich M: Traumatic epidural hematomas in children and adolescents: Outcome analysis in 39 consecutive unselected cases. *Pediatr Emerg Care* 25(3):164-169, 2009
26. Samudrala S, Cooper PR: Traumatic intracranial hematomas. In: Wilkins RH, Rebgachary SS (eds). *Neurosurgery*. 2nd ed, Vol: 3. New York: McGraw-Hill, 1996:2797-2807
27. Bratton SL, Chestnut RM, Ghajar J et al: Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. II. Hyperosmolar therapy. Erratum in *J Neurotrauma* 2008;25(3):276-278.
28. Li M, Chen T, Chen SD, Cai J, Hu YH. Comparison of equimolar doses of mannitol and hypertonic saline for the treatment of elevated intracranial pressure after traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2015;94(17):668.
29. Qureshi AI, Suarez JI. Use of hypertonic saline solutions in treatment of cerebral edema and intracranial hypertension. *Crit Care Med*. 2000;28:3301-3313.
30. Bar-Joseph G, Guilburd Y, Tamir A, Guilburd JN. Effectiveness of ketamine on decreasing intracranial pressure in children with intracranial hypertension. *J Neurosurg Pediatr*. 2009;4(1):40-46.
31. Wysowski DK, Pollack ML. Reports of death with use of propofol (Diprivan) for nonprocedural (long-term) sedation and literature review. *Anesthesiology*. 2006;105(5):1047- 1051
32. Chestnut RM, Bleck TP, Citerio G, et al. A consensus-based interpretation of the Benchmark Evidence from South American Trials: Treatment of Intracranial Pressure Trial. *J Neurotrauma*. 2015;32(22):1722-1724
33. Greer DM, Funk SE, Reaven NL, Ouzounelli M, Uman GC. Impact of fever on outcome in patients with stroke and neurologic injury: a comprehensive metaanalysis. *Stroke*. 2008;39(11):3029-3035
34. Adelson PD, Ragheb J, Kanev P, et al. Phase II clinical trial of moderate hypothermia after severe traumatic brain injury in children. *Neurosurgery*. 2005;56(4):740-754
35. Annegers JF, Coan SP. The risks of epilepsy after traumatic brain injury. *Seizure* 2000;9:453-457.
36. Liesemer K, Bratton SL, Zebrack CM, Brockmeyer D, Statler KD. Early post-traumatic seizures in moderate to severe pediatric traumatic brain injury: rates, risk factors, and clinical features. *J Neurotrauma* 2011;28(5):755-762.
37. Park HT, Chugani HT. Post-traumatic epilepsy in children-experience from a tertiary referral center. *Pediatr Neurol* 2015;52:174-181.
38. Chiaretti A, De Benedictis R, Polidori G, Piastra M, Iannelli A, Di Rocco C. Early post-traumatic seizures in children with head injury. *Childs Nerv Syst* 2000;16:862-866.
39. Temkin NR, Dikmen SS, Wilensky AJ, Keilm J, Chahal S, Winn HR. A randomized, double-blind study of phenytoin for the prevention of post-traumatic seizures. *N Engl J Med*. 1990;23;323(8):497-502.
40. Arndt DH, Lerner JT, Matsumoto JH, Madikians A, Yudovin S, Valino H, et al. Subclinical early posttraumatic seizures detected by continuous EEG monitoring in a consecutive pediatric cohort. *Epilepsia* 2013;54:1780-1788.
41. Edwards P, Arango M, Balica L, et al. CRASH trial collaborators. Final results of MRC CRASH, a randomised placebo-controlled trial of intravenous corticosteroid in adults with head injury-outcomes at 6 months. *Lancet*. 2005;365(9475):1957-1959.

# BÖLÜM 132

## ÇOCUK İSTİSMARI VE İHMALİ

Filiz TUBAŞ<sup>1</sup>  
Meda KONDOLOT<sup>2</sup>

### GİRİŞ

Çocuğa karşı kötü muamele Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından; akrabalık, sorumluluk, güç ya da güven ilişkisi kapsamında, çocuğun sağlığına, yaşamına, gelişimine ve değerine zarar verebilen, fiziksel ve /veya duygusal kötü davranışı, cinsel istismarı, ihmali, her türlü ticari çıkar için çocuğun kullanılmasını içeren davranışlar olarak tanımlanmıştır.<sup>1-3</sup> Çocuk istismarı ve ihmali kavramı; fiziksel, duygusal, cinsel istismar ve ihmal durumlarını kapsamaktadır. İhmal; çocuğa bakmakla yükümlü kişinin bu yükümlülüğünü yerine getirmemesi ya da beslenme, giyim, tıbbi, sosyal ve duygusal gereksinimler gibi yaşam koşulları için gerekli ilgiyi göstermemesi, çocuğu fiziksel, duygusal ve eğitimsel yönden ihmal etmesidir.<sup>4</sup>

İstismar ve ihmale uğrayan çocuklarla ilgili çeşitli risk faktörleri tanımlanmıştır. Bu risk faktörleri çocukla ilişkili, aile-ebeveynle ilişkili veya toplum-çevre ile ilişkili olabilmektedir. Çocukla ilgili risk faktörleri arasında; prematüre veya düşük doğum ağırlıklı olmak, çoğul gebelikler ya da annenin mevcut gebeliği istememiş olması, yetersiz anne-bebek bağlanması, engellilik, gelişimsel veya nörolojik hastalıklar,

zor mizaç sayılabilir. Ayrıca çocuğun doğumsal bir anomali ya da malformasyonun, zeka geriliğinin ya da hiperaktivitesinin olması da risk faktörlerindedir.<sup>5-8</sup> Ebeveynle ilgili risk faktörleri; madde kötüye kullanımı, depresyon, diğer psikiyatrik hastalıklar, stresle başa çıkma yeteneğinin zayıf olması, sınırda zekâ, dürtüsellik, zayıf öfke kontrolü, kendisinin de kötü muameleyle maruz kalma geçmişi olmasıdır. Aile ilişkili risk faktörleri; aile içi şiddet, yoksulluk, tek ebeveyn, birden fazla çocuk, stres, sağlık sigortasının olmayışı, yoksulluk, destek eksikliğidir. Toplumla ilgili risk faktörleri arasında yoksulluk, suç, şiddet, madde kötüye kullanımı, sosyal izolasyon ve destek eksikliği yer almaktadır.<sup>1,5,8</sup>

Nörolojik hastalıklar gibi kronik hastalığı, zihinsel ya da fiziksel engeli olan çocuklar istismar ve ihmal açısından risklidir.<sup>9</sup> Özellikle engelli, kronik davranışsal veya psikiyatrik sorunları olan ve zor mizaçlı çocukların ihmal ve istismara daha fazla maruz kaldığı belirtilmektedir.<sup>10</sup> Serebral palsy, davranış bozukluğu veya davranış bozukluğu dışında diğer psikiyatrik hastalığı olan, orta-ağır düzeyde öğrenme güçlüğü, dil ve konuşma bozukluğu olan çocukların sağlıklı çocuklara göre daha fazla ihmale

<sup>1</sup> Dr. Öğr. Üyesi, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Pediatri Bölümü, ftubas@erciyes.edu.tr

<sup>2</sup> Prof. Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Sosyal Pediatri BD., medakondolot@gmail.com

çocukların daha fazla ihmale uğramasına sebep olmaktadır.<sup>72</sup> Yapılan başka bir çalışmada se-rebral palsi, davranış problemi, psikiyatrik hastalığı, konuşma ve dil problemi, orta-ağır öğrenme güçlüğü olan çocukların sağlıklı çocuklarla kıyaslandığında daha fazla ihmale maruz kaldıkları saptanmıştır. Oransal olarak bakıldığında ise sırasıyla en yüksek riskin davranış problemi, orta-ağır öğrenme güçlüğü, konuşma ve dil problemi olan çocuklarda olduğu gösterilmiştir.<sup>12</sup> Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu ve otizm spektrum bozukluğu olan çocuklarda ihmal açısından riskli olarak değerlendirilmektedir.<sup>73,74</sup> Ülkemizde saptanan en önemli risk etmenleri, eğitim seviyesinin düşük olması, ebeveynlerde psikiyatrik sorunların olması, düşük sosyoekonomik düzey ve aile içi şiddet olması şeklinde sıralanabilir.<sup>75</sup>

Çocuk ihmalinin önlenmesi için öncelikle gerçek durumu bilmek ve risk etmenlerini belirlemek gereklidir. Bu konuda kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır. Çocuk ihmalinin önlenmesine yönelik hizmetler birincil, ikincil ve üçüncül önlemeyi kapsayacak şekilde planlanmalıdır. Birincil önlemede tüm çocukların gelişimlerini potansiyellerine uygun bir şekilde sürdürebilecekleri ortamların sağlanması hedeflenir. Bu konuda toplumun tüm bireylerini kapsayacak farkındalığı artıracak eğitimler ve müdahaleler önemlidir. İkincil önleyici hizmetler yüksek risk gruplarının belirlenmesi, bu kişilerin mevcut hizmetlere ulaşmasının sağlanması ve gereken ek hizmetlerin sunulmasını kapsamaktadır. Üçüncül önleme ihmal edilmiş çocuğun tekrar ihmal ve istismara uğramasını önlemeyi, tedavi ve rehabilitasyon hizmetlerini planlamasını amaçlamaktadır.<sup>69</sup>

## KAYNAKLAR

1. Dubowitz, H. Preventing child neglect and physical abuse: a role for pediatricians. *Pediatrics in review*, 23 (6), 191–196.
2. Kurultayı, Ç. (2000). İstanbul Çocuk Raporu. İstanbul Çocukları Vakfı Yayınları içinde (s. 138-146). İstanbul: İstanbul Çocukları Vakfı Yayınları
3. WHO, G. (1999). Report of the consultation on Child Abuse prevention. W HO Geneva, 29-31.
4. Hildyard, K. L., & Wolfe, D. A. Child neglect: developmental issues and outcomes. *Child abuse & neglect*, 26 (6-7), 679–695.
5. Puls, H. T., Anderst, J. D., Bettenhausen, J. L., et al. Newborn Risk Factors for Subsequent Physical Abuse Hospitalizations. *Pediatrics*, 143(2), e20182108.
6. Houseman, B., & Semien, G. (2021). Florida Domestic Violence. In StatPearls. StatPearls Publishing.
7. Rizvi, M. B., Conners, G. P., & Rabiner, J. (2021). New York State Child Abuse, Maltreatment, and Neglect. In StatPearls. StatPearls Publishing.
8. Dubowitz, H., & Bennett, S. Physical abuse and neglect of children. *Lancet (London, England)*, 369(9576), 1891–1899.
9. Dağlı, E.T., İnanıcı, M.A.(2011).İhmal ve İstismar Kavramı.E. Tolga Dağlı, & Mehmet Akif İnanıcı(Eds.), İhmal ve istismara uğrayan çocuğa bütüncül yaklaşım: Hastane temelli çocuk koruma merkezleri için başvuru kitabı içinde (s.32-149). Ankara: UNICEF.
10. Dubowitz, H., Lane, W. (2019). Abused and Neglected Children. In: Kliegman, R. M., Geme, J.W.S. (Eds.), *Nelson Textbook of Pediatrics*. (21nd ed., pp. 98–111). Philadelphia: Elsevier Inc.
11. Jaudes, P. K., & Mackey-Bilaver, L. Do chronic conditions increase young children's risk of being maltreated?. *Child abuse & neglect*, 32(7), 671–681.
12. Spencer, N., Devereux, E., Wallace, A., Sundrum, R., Shenoy, M., Bacchus, C., & Logan, S. Disabling conditions and registration for child abuse and neglect: a population-based study. *Pediatrics*, 116(3), 609–613.
13. Ouyang, L., Fang, X., Mercy, J., Perou, R., & Grosse, S. D. Attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms and child maltreatment: a population-based study. *The Journal of pediatrics*, 153(6), 851–856.
14. Spencer, N. J., Blackburn, C. M., & Read, J. M. Disabling chronic conditions in childhood and socioeconomic disadvantage: a systematic review and meta-analyses of observational studies. *BMJ open*, 5(9), e007062.
15. Sullivan, P. M., & Knutson, J. F. Maltreatment and disabilities: a population-based epidemiological study. *Child abuse & neglect*, 24(10), 1257–1273.
16. Çifci, A., & Duyan Çamurdan, A. (2019). Fiziksel İstismar. Betül Ulukol (Ed.), *Çocuk İstismarı ve İhmal* Cilt 1 içinde (s. 33-39). İstanbul: Punto Ajans
17. Takasaki, K., Diaz Stransky, A., & Miller, G. Psychogenic Nonepileptic Seizures: Diagnosis, Management, and Bioethics. *Pediatric neurology*, 62, 3–8.
18. Pelcovitz, D., Kaplan, S., Goldenberg, B., Mandel, F., Lehane, J., & Guarrera, J. Post-traumatic stress disorder in physically abused adolescents. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 33(3), 305–312.
19. Burns, J., Rohl, S., Marth, D., Proctor, D., Amin, R., & Sekhon, C. Which Clinical Features of Children on Initial Presentation to the Emergency Department

- With Head Injury Are Associated With Clinically Important Traumatic Brain Injury, Classification as Abuse, and Poor Prognosis?. *Pediatric emergency care*, 10.1097/PEC.0000000000002239. Advance online publication.
20. Lazenbatt, A., & Freeman, R. Recognizing and reporting child physical abuse: a survey of primary healthcare professionals. *Journal of advanced nursing*, 56(3), 227–236.
  21. Şahin Dağlı, F. (2021). Çocuk İstismarı ve İhmalinin Erken Tanınması ve Önlenmesi. Gülbin Gökçay G, Ufuk Beyazova (2. Ed.) İlk Beş Yaşta Çocuk Sağlığı İzlemi içinde (s. 211-219). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri
  22. Tıraşçı, Y., & Gören, S. Çocuk istismarı ve ihmali. *Dicle Tıp Dergisi*, 34(1), 70-74.
  23. Brown, C. L., Yılanlı, M., & Rabbitt, A. L. Child Physical Abuse And Neglect. In StatPearls. StatPearls Publishing.
  24. Kara, B., Biçer, Ü., & Gökalg, A. S. Çocuk istismarı. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 47(2), 140-51.
  25. Kairys, S.W., Alexander, R.C., Block, R.W, et al. Oral and dental aspects of child abuse and neglect: joint statement of the American Academy of Pediatrics and the American Academy of Pediatric Dentistry. *Pediatrics*;104(2 Pt 1), 348–50.
  26. Koç, F., Halıcıoğlu, O., & Akşit, S. Hangi bulgular fiziksel istismarı düşündürür. *The Journal of Pediatric Research*, 1(1), 1-5.
  27. Droms, R. J., Rork, J. F., McLean, R., Martin, M., Belazarian, L., & Wiss, K. Menkes disease mimicking child abuse. *Pediatric dermatology*, 34(3), e132-e134.
  28. Hibbard, R. A., Desch, L. W., American Academy of Pediatrics Committee on Child Abuse and Neglect, & American Academy of Pediatrics Council on Children With Disabilities. Maltreatment of children with disabilities. *Pediatrics*, 119(5), 1018–1025.
  29. Flaherty, E. G., Perez-Rossello, J. M., Levine, M. A., et al. American Academy of Pediatrics Committee on Child Abuse and Neglect, Section on Radiology, American Academy of Pediatrics, Section on Endocrinology, American Academy of Pediatrics, Section on Orthopaedics, American Academy of Pediatrics, & Society for Pediatric Radiology. Evaluating children with fractures for child physical abuse. *Pediatrics*, 133(2), e477–e489.
  30. Chapman, T., Sugar, N., Done, S., et al. Fractures in infants and toddlers with rickets. *Pediatric radiology*, 40(7), 1184–1189.
  31. Peddada, K. V., Sullivan, B. T., Margalit, A., et al. Fracture Patterns Differ Between Osteogenesis Imperfecta and Routine Pediatric Fractures. *Journal of pediatric orthopedics*, 38(4), e207–e212.
  32. Presedo, A., Dabney, K. W., & Miller, F. Fractures in patients with cerebral palsy. *Journal of pediatric orthopedics*, 27(2), 147–153.
  33. Vachharajani, A. J., Mathur, A. M., & Rao, R. Metabolic bone disease of prematurity. *Neoreviews*, 10(8), e402-e411.
  34. Marreiros, H., Monteiro, L., Loff, C., & Calado, E. Fractures in children and adolescents with spina bifida: the experience of a Portuguese tertiary care hospital. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 52(8), 754-759.
  35. Fortin, K., Bertocci, G., Nicholas, J. L. et al. Long bone fracture characteristics in children with medical conditions linked to bone health. *Child abuse & neglect*, 103, 104396.
  36. Rimsza, M. E., Schackner, R. A., Bowen, K. A., et al. Can child deaths be prevented? The Arizona child fatality review program experience. *Pediatrics*, 110(1), e11-e11.
  37. Segal, L., Armfield, J. M., Gnanamanickam, E. S., et al. Child maltreatment and mortality in young adults. *Pediatrics*, 147(1).
  38. Arslan, F. EZ. (2021). Türkiye’de çocuk izlem merkezleri ve üniversite çocuk koruma uygulama ve araştırma merkezleri. Gürol Cantürk (Ed.), *Çocuk İstismarı ve İhmali içinde* (s.85-92). Ankara: Türkiye Klinikleri
  39. Christian, C. W., & Committee on Child Abuse and Neglect, American Academy of Pediatrics. The evaluation of suspected child physical abuse. *Pediatrics*, 135(5), e1337–e1354.
  40. Sink, E. L., Hyman, J. E., Matheny, T., et al. Child abuse: the role of the orthopaedic surgeon in nonaccidental trauma. *Clinical orthopaedics and related research*, 469(3), 790–797.
  41. Lubit, R. H., Billick, S. B., & Pizarro, R. Preserving children’s protection while enhancing justice for parents in abuse and neglect evaluations. *The journal of the American Academy of Psychiatry and the Law*, 30(2), 287–290.
  42. Kaplan, S. J., Pelcovitz, D., & Labruna, V. Child and adolescent abuse and neglect research: a review of the past 10 years. Part I: Physical and emotional abuse and neglect. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 38(10), 1214–1222.
  43. Gökler I. Çocuk İstismarı Ve İhmali: Erken Dönem Stresin Nörobiyolojik Gelişime Etkisi. *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi*, 9(1), 47-57.
  44. Lewis D. O. From abuse to violence: psychophysiological consequences of maltreatment. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 31(3), 383–391.
  45. Kendall-Tackett K. The health effects of childhood abuse: four pathways by which abuse can influence health. *Child abuse & neglect*, 26(6-7), 715–729
  46. Mathews, B., Pacella, R., Dunne, M., et al. The Australian Child Maltreatment Study (ACMS): protocol for a national survey of the prevalence of child abuse and neglect, associated mental disorders and physical health problems, and burden of disease. *BMJ open*, 11(5), e047074.
  47. Strathearn, L., Giannotti, M., Mills, R., et al. Long-term Cognitive, Psychological, and Health Outcomes Associated With Child Abuse and Neglect. *Pediatrics*, 146(4), e20200438.

48. Bremner, J. D., Randall, P., Vermetten, E., et al. Magnetic resonance imaging-based measurement of hippocampal volume in posttraumatic stress disorder related to childhood physical and sexual abuse--a preliminary report. *Biological psychiatry*, 41(1), 23-32.
49. Bremner, J. D., Randall, P., Scott, T. M., et al. Deficits in short-term memory in adult survivors of childhood abuse. *Psychiatry research*, 59(1-2), 97-107.
50. Ito, Y., Teicher, M. H., Glod, C. A., Harper, D., Magnus, E., & Gelbard, H. A. Increased prevalence of electrophysiological abnormalities in children with psychological, physical, and sexual abuse. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, 5(4), 401-408.
51. Ito, Y., Teicher, M. H., Glod, C. A., & Ackerman, E. (1998). Preliminary evidence for aberrant cortical development in abused children: a quantitative EEG study. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, 10(3), 298-307.
52. Bower, C. D. A., & Dawes, A. Preventing physical abuse and corporal punishment. Cape Town: Children's Institute, University of Cape Town.
53. Murphy, N. Maltreatment of children with disabilities: the breaking point. *Journal of child neurology*, 26(8), 1054-1056.
54. Butler, A. C. Child sexual assault: risk factors for girls. *Child abuse & neglect*, 37(9), 643-652.
55. Morris, J. Gone missing? Disabled children living away from their families. *Disability & Society*, 12(2), 241-258.
56. Paul, A., & Cawson, P. Safeguarding disabled children in residential settings: what we know and what we don't know. *Child Abuse Review: Journal of the British Association for the Study and Prevention of Child Abuse and Neglect*, 11(5), 262-281.
57. Taner, Y., & Gökler, B. Çocuk istismarı ve ihmali: Psikiyatrik yönleri. *Acta Medica*, 35(2), 82-86.
58. Schetky, D.H., Green A.H.(2014). *Child Sexual Abuse: A Handbook For Health Care And Legal Professions*. New York: Routledge.
59. Elliott, A. J., & Peterson, L. W. Maternal sexual abuse of male children: When to suspect and how to uncover it. *Postgraduate medicine*, 94(1), 169-180.
60. Fergusson, D. M., Horwood, L. J., & Lynskey, M. T. Childhood sexual abuse, adolescent sexual behaviors and sexual revictimization. *Child abuse & neglect*, 21(8), 789-803.
61. Egemen, A. Türkiye'de çocuklarda cinsel istismar olgusuna yasal ve sosyal yaklaşım. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 36(3), 285-288.
62. Maalouf, O., Daigneault, I., Dargan, S., et al. Relationship between child sexual abuse, psychiatric disorders and infectious diseases: a matched-cohort study. *Journal of child sexual abuse*, 29(7), 749-768.
63. Kairys, S. W., Alexander, R. C., Block, R. W., et al. Guidelines for the evaluation of sexual abuse of children: subject review. *Pediatrics*, 103(1), 186-191.
64. Michala, L., & Soldatou, A. What to do when a child reports sexual harassment and sexual assault to a medical professional. *International journal of impotence research*, 1-10.
65. Runyan, D. Child abuse and neglect by parents and other caregivers. *World report on violence and health*.
66. Kuş, G., & Ulukol, B. (2021). *Çocuk İhmaline Yaklaşım*. Gülbin Gökçay & Ufuk Beyazova (Eds.), İlk Beş Yaşta Çocuk Sağlığı İzlemi içinde (2. ed. s.221-228). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri
67. Greene, B.F., & Kilili, S. (1998) How good does a parent have to be?. In Lutzker J.R. (Eds.), *Handbook of child abuse research and treatment*. (pp. 53-72). Boston: Springer.
68. Runyan, D. Child abuse and neglect by parents and other caregivers. *World report on violence and health*.
69. Ünver Korgalı, E. (2019). *Çocuğa İlişkin Risk Etmenleri*. Betül Ulukol (Ed.), *Çocuk İstismarı ve İhmali Cilt 2* içinde (s. 553-561). İstanbul: Punto Ajans
70. Proctor, L. J., & Dubowitz, H. (2014). Child neglect: Challenges and controversies. In Korbin J, Krugman R. (Eds) *Handbook of Child Maltreatment. Child Maltreatment Contemporary Issues in Research and Policy* (vol 2., pp. 27-61). Dordrecht: Springer.
71. Hunter, R. S., Kilstrom, N., Kraybill, E. N., et al. Antecedents of child abuse and neglect in premature infants: A prospective study in a newborn intensive care unit. *Pediatrics*, 61(4), 629-635.
72. Sedlak, A. J., Mettenburg, J., Basena, M., Peta, I., McPherson, K., & Greene, A. Fourth national incidence study of child abuse and neglect (NIS-4). Washington, DC: US Department of Health and Human Services, 9, 2010.
73. Okazaki, K., Ota, T., Makinodan, M., Kishimoto, N., et al. Associations of childhood experiences with event-related potentials in adults with autism spectrum disorder. *Scientific reports*, 10(1), 1-10.
74. Craig, S. G., Bondi, B. C., O'Donnell, K. A., et al. ADHD and exposure to maltreatment in children and youth: a systematic review of the past 10 years. *Current psychiatry reports*, 22(12), 1-14.
75. Kuş, G., & Ulukol, B. (2019). *Çocuk İhmali*. Betül Ulukol (ed). *Çocuk İstismarı ve İhmali Cilt 1* içinde (s.77-84). İstanbul: Punto Ajans

# BÖLÜM 133

## İSTİSMARA BAĞLI KAFA TRAVMASI

Mehmet Ali EKİCİ<sup>1</sup>  
Mesut ÇELİK<sup>2</sup>

### GİRİŞ

Çocuk istismarı, çocuğun bakımından sorumlu kişiler tarafından bilerek ya da bilmeyerek yapılan davranışların çocuğun fiziksel, ruhsal, cinsel ve sosyal açıdan güvenliğini tehlikeye sokması olarak tanımlanır.<sup>1</sup> İstismara bağlı kafa travması, çocuğun bakımından sorumlu olan kişiler tarafından genellikle huzursuz ve ağlayan çocukları susturmak için aşırı sarsması ve sallaması sonucu kranial ve retinal hemorajiler ile sonuçlanan durum olarak tanımlanır.<sup>2</sup> Kaza dışı kafa travması genellikle 1 yaşından önce görülüp bebeklik çağının doğal olmayan en sık ölüm nedenidir.<sup>3</sup>

### TARİHÇE

Çocuk istismarı kavramının modern tıp ile ilk tanışması 19. yüzyılda Fransız Dr.Tardie tarafından olmuştur. Tardie, istismara uğramış çocuklarda beyin korteksinde hemoraji olduğunu ortaya koymuştur.<sup>4</sup> 1962 yılında Kempe hırpalanmış bebek sendromu ile ilgili ilk bilimsel makaleyi yayınlamıştır.<sup>5</sup> Ludwin ve Warman'da ilk kez "sarsılmış bebek sendromu" kavramını kullanmışlardır.<sup>6</sup>

### EPİDEMİYOLOJİ

Dünya da ve ülkemizde istismara bağlı kafa travması verilerin tek elde toplanmaması, istismara bağlı kafa travması kavramının sağlık çalışanları tarafından ön planda düşünülmemesi, olguların kaza nedenli ölüm kabul edilip otopsi yapılmaması gibi etkenler insidansını belirlemede güçlüklerle sebebiyet verip, güvenilir sonuçlar ortaya çıkmasını zorlaştırmaktadır.<sup>7</sup> Bebeklik döneminde görülen ciddi kafa travmalarının %90'ından fazlası ve 2 yaşından küçük çocuklarda kafa travmasından ölen çocukların %80'inde kaza dışı kafa travması etkidir.<sup>8</sup> Dünya da sıklığı %1-10 iken, Türkiye'de çok az sayıda çalışma vardır. Oral ve ark. bilinç değişikliği nedeniyle hastaneye müracaat eden <36 ay çocuklar yaptıkları retrospektif çalışmanın detaylı dökümünde (subdural kanama, subaraknoid kanama (SAK), kafa kırığı, koma, retinal kanama) altta yatan sebebin; olguların %48'inde kaza, %7'sinin istismara bağlı kafa travması şüphelisi, %22'si istismara bağlı kafa travması olarak ve %23'ünde neden saptanamadığını belirtmişler.<sup>7</sup>

<sup>1</sup> Prof. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Tıp Fakültesi, Bursa Şehir Hastanesi SUAM, mehmetali.ekici@gmail.com

<sup>2</sup> Uzm. Dr., Muş Devlet Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, mesut\_celik4495@outlook.com

## TEDAVİ

İstismara bağlı kafa travması durumunda çoğu zaman sekeller geri dönüşümsüzdür. O yüzden en önemli tedavi yaklaşımı çocukların korunmasıdır. Ebeveynlerin eğitimi istismarı önlemede önemli yer tutmaktadır. Gelişen patolojiye göre tedavi ve takip uygulanmalıdır. İstismara bağlı kafa travmasında en sık görülen kafaiçi patolojisi subdural hematom-efüzyon olup, tedavisinde burr-hole ile drenaj ya da subduraperitoneal şant takılması tercih edilebilir.

## KAYNAKLAR

- Aksoy E, Çetin G, İnanıcı MA, Polat O, Sözen MŞ, Yavuz F: Çocuk İstismarı ve İhlali – Birinci Basamak için Adli Tıp El Kitabı, Türk Tabipler Birliği (ed), Ankara: Adli Tıp Uzmanları Derneği, 1999:84-88
- Chiesa A, Duhaime AC. Abusive head trauma. *Pediatr Clin North Am* 2009; 56: 317-331.
- American academy of pediatrics: committee on Child Abuse and Neglect. Shaken baby syndrome: rotational cranial injuries-technical report. *Pediatrics* 2001; 108(1): 206-210.
- Labbé J. Ambroise Tardieu: the man and his work on child maltreatment a century before Kempe. *Child Abuse Negl* 2005; 29(4): 311-324.
- Christian CW, Block R; committee on child Abuse and Neglect; American Academy of Pediatrics. Abusive head trauma in infants and children. *Pediatrics* 2009; 123(5): 1409-1411.
- Ludwig S, Warman M. Shaken baby syndrome: a review of 20 cases. *Ann Emerg Med* 1984; 13(2): 104-107.
- Oral R, Sahin F, Gazioglu N, et al. Tackling denial of abusive head trauma in Turkey International shaken baby syndrome. Abusive head trauma. Concurrent workshop, 13 september 2010, Tue 3:30-4-30 PM. Atlanta, Georgia-USA.
- Bruce DA, Zimmerman RA. Shaken impact syndrome. *Pediatr Ann* 1989; 18(8): 482-484.
- Barr RG, Paterson JA, MacMartin LM, Lehtonen L, Young SN. Prolonged and unsoothable crying bouts in infants with and without colic. *J Dev Behav Pediatr* 2005; 26(1): 14-23.
- Maguire S, Pickerd N, Farewell D, Mann M, Tempest V, Kemp AM. Which clinical features distinguish inflicted from non-inflicted brain injury? A systematic review. *Arch Dis Child* 2009; 94(11): 860-867.
- Carbaugh SF. Understanding shaken baby syndrome. *Adv Neonatal Care* 2004; 4(2): 105-114.
- Duhaime AC, Gennarelli TA, Thibault LE, Bruce DA, Margulies SS, Wisner R. The shaken baby syndrome. A clinical, pathological, and biomechanical study. *J Neurosurg* 1987; 66(3): 409-415.
- King WJ, MacKay M, Sirnack A; Canadian shaken baby study group. Shaken baby syndrome in Canada: clinical characteristics and outcomes of hospital cases. *CMAJ* 2003; 168(2): 155-159.
- Starling SP, Holden JR, Jenny C. Abusive head trauma: the relationship of perpetrators to their victims. *Pediatrics* 1995; 95(2): 259-262.
- Starling SP, Patel S, Burke BL, Sirotinak AP, Stronks S, Rosquist P. Analysis of perpetrator admissions to inflicted traumatic brain injury in children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004; 158(5): 454-458.
- Duhaime AC, Gennarelli TA, Thibault LE, Bruce DA, Margulies SS, Wisner R. The shaken baby syndrome. A clinical, pathological, and biomechanical study. *J Neurosurg* 1987; 66(3): 409-415.
- Brennan LK, Rubin D, Christian CW, Duhaime AC, Mirchandani HG, Rorke-Adams LB. Neck injuries in young pediatric homicide victims. *J Neurosurg Pediatr* 2009; 3(3): 232-239.
- Geddes JF, Hackshaw AK, Vowles GH, Nickols CD, Whitwell HL. Neuropathology of inflicted head injury in children. I. Patterns of brain damage. *Brain* 2001; 124: 1290-1298.
- Barlow KM, Minns RA. The relation between intracranial pressure and outcome in non-accidental head injury. *Dev Med Child Neurol* 1999; 41(4): 220-225.
- Morad Y, Kim YM, Armstrong DC, Huyer D, Mian M, Levin AV. Correlation between retinal abnormalities and intracranial abnormalities in the shaken baby syndrome. *Am J Ophthalmol* 2002; 134(3): 354-359.
- Jenny C, Hymel KP, Ritzen A, Reinert SE, Hay TC. Analysis of missed cases of abusive head trauma. *JAMA* 1999; 281(7): 621-626.
- Eisenbrey AB. Retinal hemorrhage in the battered child. *Childs Brain*. 1979;5(1):40-44.
- Bhardwaj G, Chowdhury V, Jacobs MB, Moran KT, Martin FJ, Coroneo MT. A systematic review of the diagnostic accuracy of ocular signs in pediatric abusive head trauma. *Ophthalmology* 2010; 117(5): 983-992.
- American academy of Pediatrics; Section on Radiology. Diagnostic imaging of child abuse. *Pediatrics* 2000;105(6):1345-1348.
- Jacobi G, Dettmeyer R, Banaschak S, Brosig B, Hermann B. Child abuse and neglect: diagnosis and management. *Dtsch Arztebl Int* 2010; 107(13): 23140.
- Barlow KM, Thomson E, Johnson D, Minns RA. Late neurologic and cognitive sequelae of inflicted traumatic brain injury in infancy. *Pediatrics* 2005; 116(2): 174-185.
- Sato Y, Yuh WT, Smith WL, Alexander RC, Kao SC, Ellerbroek CJ. Head injury in child abuse: evaluation with MR imaging. *Radiology* 1989; 173(3): 653-657.
- Nagler J. Child abuse and neglect. *Curr Opin Pediatr* 2002; 14(2): 251-254.
- Prasad MR, Ewing-Cobbs L, Swank PR, Kramer L. Predictors of outcome following traumatic brain injury in young children. *Pediatr Neurosurg* 2002; 36(2): 64-74.

# BÖLÜM 134

## İNFAANT VE ÇOCUKLARDA HİPOKSİK İSKEMİK ENSEFALOPATİ

Sevgi YİMENİCİOĞLU<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Edinsel beyin hasarı yenidoğan dönemi sonrasında çocukluk çağı ölümlerin ve nörolojik sekellerin başlıca sebeplerindendir. İnfant ve çocuklarda hipoksik iskemik ensefalopati serebral palsinin aksine beyin gelişimi normal olan çocukta görülen beyin hasarlanmasını temsil eder.<sup>1,2,3,4</sup>

Çocuk yoğun bakımlardaki hasta takip ve bakımının iyi olması sonucu beynin hipoksik hasarı sonrasında sağ kalım oranları artmaktadır.<sup>4</sup>

### ETYOLOJİ

Kafa travması, ani bebek ölümü sendromu, suda boğulma, elektrik çarpması sonucu ve ani kalp durmasına sebep olan çoğu durum hipoksik beyin hasarına sebep olur.<sup>4</sup>

Yaylacı ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 8 yıllık süre içinde çalışmaya katılan kliniklerde kafa travması olan 345 vaka tespit edilmiş, bunların da 305'inin (%88.4'ünün) 2 yaş altı, ve %56'sının erkek çocuk olduğu bildirilmiştir.<sup>5</sup> Butün ve arkadaşlarının 0-1 yaş arası yaptıkları 44 adli otopsinin % 31.8 inde ölüm sebebi saptanamamıştır.<sup>6</sup>

Türkiye'de hazırlanan bir rapora göre suda boğulma vakalarında yaş gruplarına göre bakıldığında vakaların % 19,8'i 18-25 yaş arası, % 17,8'i 13-17 yaş arası, %14,2'si ise 0-12 yaş arası olmak üzere birinci sırayı genç yaş grubu alırken ikinci sırada ergen genç grup ve üçüncü sırayı ise çocuklar oluşturmaktadır.<sup>7</sup>

Elektrik çarpmasında hem beyin hem spinal kord tutulumu hem de periferik sinir tutulumu görülebilir. Elektrik çarpması sonrasında bulgular akut veya gecikmiş dönemde ortaya çıkar. Bunlar elektrik giriş yerinden kaynaklı termal hasara bağlı olabileceği gibi ani kardiyak arrest sonrasında hipoksik iskemik hasara da bağlı olabilir.<sup>8</sup> Ani kalp durması sonucunda beyin etkilenim derecesi başlangıçtaki hasarın şiddetine, ilk resüsitasyonun etkinliğine, resüsitasyon sonrasında yoğun bakımda yeterli bakıma bağlıdır. Bazı hastalar ağır hasar kalırken bazı hastalarda miyoklonik epilepsi, kognitif kötüleşme, hareket bozukluğu görülebilir.<sup>9</sup>

### PATOFİZYOLOJİ

İskemi süresince beynin enerji kaynakları tükenir ve laktat, hidrojen iyonu gibi toksik metabolitler beyinde birikmeye başlar. Etkilenmiş

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Eskişehir Şehir Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Kliniği, sevgifahri@yahoo.com

din, bromokriptin, pramipeksol, metilfenidat, amfetamin, apomorfın komatoz hastalarda komadan uyandırmak için kullanılırken pediatri pratiğinde en çok kullanılan ajan amantadindir. Amantadin konusunda da sınırlı sayıda çalışma mevcuttur.<sup>25</sup>

Akut travmatik beyin hasarında erişkinlerde progesteron verilmiş ama hayvan modellerle yapılan deneylerde gözleendiği kadar başarı elde edilememiştir.<sup>26</sup>

Hipokampus, öğrenme, hafıza ile ilgili bölgedeki plastisite, iskemik hasardan aylar sonra dahi gözlenebilir. Kronik dönem tedavide bu plastisiteyi arttırmak ve sinaptik plastisite hasarını azaltmak için hastanın fonksiyonel olarak iyileşmesini hızlandırmaya yönelik çalışmalar yapılmıştır.<sup>27</sup> Ratlarda yapılan bir çalışmada hipokampustaki hafıza ve sinaptik plastisiteyi tamamlamak için NMDA reseptör aktivitesine ve tirozin kinaz B(TrK B) reseptörleri üzerinden etki eden beyin kaynaklı nörotrofik faktöre (BDNF) ihtiyaç vardır.<sup>28</sup> Başka bir çalışmada çocuklarda nöron rejenerasyonundan bağımsız olarak endojen yollarla hafıza iyileşmesinde hipokampusun toparlaması 30 günden sonra gözlenmiştir. BDNF-oluşumunu hızlandıran ilaçlar çocukluk çağında ani kalp durması sonrasında hipoksi sonrası iyileşmeyi hızlandırabilir.<sup>27</sup>

## PROGNOZ

Beynin hipoksiye duyarlı bölgeleri özellikle bazal ganglia, talamus, kortikal loblar etkilendiğinde nörolojik prognoz iyi değildir.<sup>18</sup>

## SONUÇ

Hastaların prognozu değerlendirilirken eğer hipotermi almışsa normotermi sağlandıktan 72 saat sonra, sedatize edici veya paraliziyeye sebep olabilecek ilaçlar kesildikten sonra hastanın kliniği ve laboratuvar, beyin görüntüleme bulguları ile karar verilir.<sup>29</sup>

## KAYNAKLAR

1. Michiels EA, Dumas F, Quan L, et al. Long-term outcomes following pediatric out-of-hospital cardiac arrest. *Pediatr Crit Care Med.* 2013; 14: 755-760.
2. Moler FW, Donaldson AE, Meert K, et al. Multicenter cohort study of out-of-hospital pediatric cardiac arrest. *Crit Care Med.* 2011; 39: 141-149.
3. Schindler MB, Bohn D, Cox PN, et al. Outcome of out-of-hospital cardiac or respiratory arrest in children. *N Engl J Med.* 1996; 335: 1473-1479.
4. Forsyth R, Kirkham F. Predicting outcome after childhood brain injury. *CMAJ.* 2012;184(11):1257-1264.
5. Yaylacı S, Dallar Y, Sayar Y, et al. Abusive Head Trauma İn Turkey And Impact Of Multidisciplinary Team Establishment Efforts On Case Finding And Management: Preliminary Findings. *Eurasian Journal Of Emergency Medicine.* 2016; 15(1): 24 - 29.
6. Bütün C, Beyaztaş FY, Yildirim Ali, et al. Evaluation of forensic deaths occurred in Sivas, Turkey. *Health-MED.* 2012;6: 1688-1692.
7. Çoban H. (2018). 2017 Yılı Suda Boğulma vakaları. Suda Boğulmalar ve Çeken akıntılar Çalıştayını Haziran 2018, İstanbul, Türkiye, sayfa 24-27.
8. Grassner L, Bierschneider M, Strowitzki M, et al. Different sequelae of electrical brain injury — MRI patterns. *Burns.* 2017; 43(4):e7-e10.
9. Howard RS, Holmes PA, Koutroumanidis MA. Hypoxic-ischaemic brain injury. *Pract Neurol.* 2011;11(1):4-18.
10. Smith CM, Wainwright MS, Ashwal S (2017). Hypoxic-Ischemic Encephalopathy in Infants and Older Children. Eds. Kenneth F. Swaiman, Stephen Ashwal, Donna M Ferriero, Nina F Schor, Richard S Finkel, Andrea L Gropman, Phillip L Pearl, Michael Shevell. In book: Swaiman's Pediatric Neurology (pp.804-812). China: Elsevier.
11. Galland BC, Elder DE. Sudden unexpected death in infancy: biological mechanisms. *Paediatr. Respir. Rev.* 2014;15(4):287-292.
12. Donoghue AJ, Abella BS, Merchant R, et al. Cardiopulmonary resuscitation for in-hospital events in the emergency department: A comparison of adult and pediatric outcomes and care processes. *Resuscitation.* 2015;92: 94-100.
13. Tovar-y-Romo LB, Penagos-Puig A, Ramírez-Jarquín JO. Endogenous recovery after brain damage: molecular mechanisms that balance neuronal life/death fate. *J Neurochem.* 2016;136(1):13-27.
14. Herman ST, Abend NS, Bleck TP, et al. Consensus Statement on Continuous EEG in Critically Ill Adults and Children, Part I: Indications. *J. Clin. Neurophysiol.* 2015;32: 87-95.
15. Elmer J, Coppler PJ, Solanki P, et al. Sensitivity of Continuous Electroencephalography to Detect Ictal Activity After Cardiac Arrest. *JAMA Netw Open.* 2020;3(4):e203751.

16. Lachance B, Wang Z, Badjatia N, Jia X. Somatosensory Evoked Potentials and Neuroprognostication After Cardiac Arrest. *Neurocrit Care*. 2020;32(3):847-857.
17. Moshayedi P, Elmer J, Habeych M, et al. Evoked potentials improve multimodal prognostication after cardiac arrest. *Resuscitation*. 2019;139: 92-98.
18. Fink EL, Wisnowski J, Clark R, et al. Brain MR imaging and spectroscopy for outcome prognostication after pediatric cardiac arrest. *Resuscitation*. 2020;157:185-194.
19. Kirschen MP, Licht DJ, Faerber J, et al. Association of MRI Brain Injury With Outcome After Pediatric Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *Neurology*. 2021;2:96(5):e719-e731.
20. Greer D, Scripko P, Bartscher J, et al. Serial MRI changes in comatose cardiac arrest patients. *Neurocrit Care* 2011;14(1):61 -67.
21. Moler FW, Silverstein FS, Holubkov R, et al;THAP-CA Trial Investigators. Therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest in children. *N Engl J Med*. 2015;14:372(20):1898-908.
22. Arrich J, Holzer M, Havel C, et al. Hypothermia for neuroprotection in adults after cardiopulmonary resuscitation. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;9:CD004128.
23. Jacobs SE, Berg M, Hunt R, et al. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;1:CD003311.
24. Gardner MT, O'Meara AMI, Miller FN. Pediatric Traumatic Brain Injury: an Update on Management. *Curr Pediatr Rep*.2017: 5; 213–219.
25. Pangilinan PH, Giacoletti-Argento A, Shellhaas R, et al. Neuropharmacology in Pediatric Brain Injury: A Review, *PM&R*.2010;2(12):1127-1140.
26. Espinoza TR, Wright DW. The role of progesterone in traumatic brain injury. *J Head Trauma Rehabil*. 2011;26(6):497-499.
27. Dietz RM, Orfila JE, Rodgers KM, et al.. Juvenile cerebral ischemia reveals age-dependent BDNF-TrkB signaling changes: Novel mechanism of recovery and therapeutic intervention. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2018;38(12):2223-2235.
28. Xiong LL, Chen J, Du RL, et al. Brain- derived neurotrophic factor and its related enzymes and receptors play important roles after hypoxic-ischemic-brain damage. *Neural Regen Res* 2021;16:1453-1459.
29. Ramiro JI, Kumar A. Updates on management of anoxic brain injury after cardiac arrest. *Mo Med*. 2015;112(2):136-141.

# BÖLÜM 135

## KAFA İÇİ BASINÇ ARTIŞI SENDROMU (KİBAS)

Gülten ÖZTÜRK<sup>1</sup>  
Dilşad TÜRKDOĞAN<sup>2</sup>

### KAFA İÇİ BASINÇ ARTIŞI SENDROMU

Kafa içi basınç (KİB) artışı santral sinir sistemine ait pek çok bozuklukta görülebilmekte olup intrakraniyal basıncın istikrarlı olarak 5 dk dan uzun süre 20mmHg üzerinde seyrettiği durumu tanımlar.<sup>1,2</sup> İntrakraniyal basınç, beyin içi ventriküllerdeki BOS sıvısının ölçülebi-len basıncıdır.

Çocuklukta artmış KİB'in en sık nedeni kafa travmalarıdır. Diğer bilinen nedenler, travmatik olmayan beyin hasarı, enfeksiyonlar, hipoksi, merkezi sinir sistemi enfeksiyonları, metabolik hastalıkların akut atakları, hepatik, üremik veya hipertansif ensefalopati, vaskülitler ve nedeni saptanamayan idiyopatik intrakranial hipertansiyon (psödötümör serebri) olarak sıralanabilir (Tablo 1).

İntrakraniyal boşluk kapalı bir yapı olup beyin parankimi (%80), beyin omurilik sıvısı (BOS) (%10) ve kandan (%10) oluşmaktadır ve total hacmi sabittir. Bu üç bileşenden birindeki bir artış veya parankim içinde ekstra hacim kaplayan yapının varlığı durumunda diğer bileşenler etkilenir ve total hacmi korumak adına yeterli telafi yapılamazsa hastada KİB artışı

**Tablo 1: Çocuklarda KİBAS nedenleri<sup>1</sup>**

Beyin hacim artışına bağlı nedenler
<ul style="list-style-type: none"><li>• Beyin Ödemi (Travmatik beyin hasarı, tümörler, status epileptikus, hepatik/üremik ensefalopati, diyabetik ketoasidoz)</li><li>• Yer kaplayan kitleler (tümörler, apse vb yer kaplayıcı enfeksiyöz oluşumlar, anevrizma gibi vasküler lezyonlar)</li></ul>
Beyin kan hacim artışına bağlı nedenler
<ul style="list-style-type: none"><li>• İntravasküler nedenler (akut hipertansiyon krizi, asidoza bağlı venöz basınç artışı sonucu veya hiperkarbiye bağlı gelişen serebral vazodilatasyon)</li><li>• Ekstravasküler nedenler (intrakranial kanamalar-epidural, subdural, intraserebral hematomlar)</li></ul>
BOS hacim artışına bağlı nedenler
<ul style="list-style-type: none"><li>• Artmış BOS üretimi (koroid pleksus papillomu)</li><li>• Azalmış BOS emilimi (enfeksiyonlarsinüs ven trombozu, subaraknoid kanama)</li><li>• BOS dolaşımında bozulma (yer kaplayıcı tümörler)</li></ul>
Kraniyosinostoz
İdiyopatik İntrakranial Hipertansiyon (Primer psödötümör serebri)

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatrik Nöroloji Kliniği, ogulten2019@gmail.com

<sup>2</sup> Prof. Dr., Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD., dturkdogan@hotmail.com

değeri  $<100000/\text{mm}^3$ ,  $\text{INR}>1.2$  ve  $\text{aPTT}>36$  olarak belirtilmektedir.

- Yatak başı pozisyonunun yataktan 30 derece kalkacak şekilde nötral pozisyonda tutulması önerilmektedir.
- Profilaktik antiepileptik kullanımı ile ilgili kesin öneri bulunmamaktadır. Sürekli EEG monitorizasyonun özellikle nöromuskuler blokaj sırasında tedavi takibine katkısından bahsedilmekle birlikte antiepileptik tedavinin prognoza olumlu etkisi ile ilgili yeterli kanıt yoktur. Antiepileptik ilaç tercihinde levetirasetam ve fenitoinin birbirine üstünlükleri yoktur.

Hastanın klinik durumu ve hedeflenen İKB değerinin 24 saatten fazla stabil seyretmesi durumunda uygulanan tedaviler kademeli olarak geriye doğru azaltılmaya başlanmalıdır.<sup>43</sup>

## KAYNAKLAR

1. Wiorek Agnieszka, Jaworski T, Krzych LJ. Hyperosmolar Treatment for Patients at Risk for Increased Intracranial Pressure: A Single Center Cohort Study. *Int. J. Environ Res. Public Health* 2020;4573
2. Robert D. Stevens, Michael Shoykhet, and Rhonda Cadena. Emergency Neurological Life Support: Intracranial Hypertension and Herniation. *Neurocrit Care*. 2015 December ; 23(Suppl 2): S76–S82
3. Mokri B. The Monro-Kellie hypothesis applications in CSF volume depletion. *Neurology* 2001;56:1746-8
4. Mascarenhas S, Vilela GH, Carlotti C, Damiano LE, Seluque W, Colli B, Tanaka K, Wang CC, Nonaka KO. The new ICP minimally invasive method shows that the Monro-Kellie doctrine is not valid. *Acta Neurochir Suppl*. 2012;114:117-20. doi: 10.1007/978-3-7091-0956-4\_21
5. Orešković D, Klarica M. The formation of cerebrospinal fluid: nearly a hundred years of interpretations and misinterpretations. *Brain Res Rev*. 2010;64(2):241–62
6. Steven William Bothwell , Damir Janigro, Adjanie Patabendige. Cerebrospinal fluid dynamics and intracranial pressure elevation in neurological diseases. Bothwell et al. *Fluids Barriers CNS* (2019) 16:9
7. Yamada S, Miyazaki M, Yamashita Y, Ouyang C, Yui M, Nakahashi M, et al. Influence of respiration on cerebrospinal fluid movement using magnetic resonance spin labelling. *Fluids Barriers CNS*. 2013;10(10):36
8. Orešković D, Radoš M, Klarica M. The recent state of a hundred years old classic hypothesis of the cerebrospinal fluid physiology. *Croat Med J*. 2017;58(6):381–3
9. Johanson CE, Duncan JA, Klinge P, Brinker T, Stopa E. Multiplicity of cerebrospinal fluid functions: new challenges in health and disease. *Cerebrospinal Fluid Res*. 2008;5:10.
10. Klarica M, Miše B, Vladić A, Radoš M, Orešković D. “Compensated hyperosmolarity” of cerebrospinal fluid and the development of hydrocephalus. *Neuroscience*. 2013;248:278–89.
11. Steffensen AB, Oernbo EK, Stoica A, Gerkau NJ, Barbuskaite D, Tritsarlis K, et al. Cotransporter-mediated water transport underlying cerebrospinal fluid formation. *Nat Commun*. 2018;9(1):2167.
12. Tara Dalby, Elyana Wohl, Michael Dinsmore, Zoe Unger, Tumul Chowdhury, Lakshmikummar Venkatraghavan. Pathophysiology of Cerebral Edema—A Comprehensive Review. *Journal of Neuroanaesthesiology and Critical Care*. 2020
13. Stokum JA, Gerzanich V, Simard JM. Molecular pathophysiology of cerebral edema. *J Cereb Blood Flow Metab* 2016;36(3):513–538
14. Clément T, Rodriguez-Grande B, Badaut J. Aquaporins in brain edema. *J Neurosci Res* 2020;98(1):9–18
15. Werner C, Engelhard K. Pathophysiology of traumatic brain injury. *Br J Anaesth* 2007;99(1):4–9
16. Mehta RI, Tosun C, Ivanova S, et al. Sur1-Trpm4 cation channel expression in human cerebral infarcts. *J Neuropathol Exp Neurol* 2015;74(8):835–849.
17. Jha RM, Kochanek PM, Simard JM. Pathophysiology and treatment of cerebral edema in traumatic brain injury. *Neuropharmacology* 2019;145(Pt B) :230–246.
18. Ayata C, Ropper AH. Ischaemic brain oedema. *J Clin Neurosci* 2002;9(2):113–124
19. Jha RM, Kochanek PM, Simard JM. Pathophysiology and treatment of cerebral edema in traumatic brain injury. *Neuropharmacology* 2019;145(Pt B) :230–246
20. Leinonen V, Vanninen R, Rauramaa T. Cerebrospinal fluid circulation and hydrocephalus. In: Kovacs GG, Alafuzof I, editors. *Handbook of clinical neurology*. Edinburgh: Elsevier; 2018.
21. Zheng H, Chen C, Zhang J, Hu Z. Mechanism and therapy of brain edema after intracerebral hemorrhage. *Cerebrovasc Dis* 2016;42(3-4):155–169
22. Sehba FA, Hou J, Pluta RM, Zhang JH. The importance of early brain injury after subarachnoid hemorrhage. *Prog Neurobiol* 2012;97(1):14–37
23. Keep RF, Andjelkovic AV, Xiang J, et al. Brain endothelial cell junctions after cerebral hemorrhage: Changes, mechanisms and therapeutic targets. *J Cereb Blood Flow Metab* 2018;38(8):1255–1275
24. Ando Y, Okada H, Takemura G, et al. Brain-specific ultrastructure of capillary endothelial glycocalyx and its possible contribution for blood brain barrier. *Sci Rep* 2018;8(1):17523
25. Sekhon MS, Ainslie PN, Griesdale DE. Clinical pathophysiology of hypoxic ischemic brain injury

- after cardiac arrest: a “two-hit” model. *Crit Care* 2017;21(1):90.
26. B.McNamara<sup>1</sup> , J. Ray<sup>1</sup> , D. Menon<sup>2</sup> and S. Boniface. Raised intracranial pressure and seizures in the neurological intensive care unit. *British Journal of Anaesthesia* 90 (1): 39±42 (2003).
  27. Hackett PH, Roach RC. High-altitude illness. *N Engl J Med* 2001;345(2):107–114
  28. Canpolat M, Kumandaş S. Kafa İçi Basınç Artışı Sendromu. *Türkiye Klinikleri, Çocuk Nörolojik Acilleri Özel Sayısı*. 2018;14(1)37-51
  29. Rıza Dinçer Yıldıztaş, Faruk Ekinci. *Türkiye Klinikleri, Çocuk Yoğun Bakım Özel Sayısı*. 2021. Beyin Ödemi ve Kafa İçi Basınç Artışı
  30. Fabiano Moulin de MORAES, Gisele Sampaio SILVA. Noninvasive intracranial pressure monitoring methods: a critical review. *Arq Neuropsiquiatr* 2021;79(5):437-446.
  31. Abhinav R. Changa, Barry M. Czeisler, Aaron S. Lord. Management of Elevated Intracranial Pressure: a Review. *Current Neurology and Neuroscience Reports* (2019) 19:99
  32. Alex Koziarz , Niv Sne , Fraser Kegel , Siddharth Nath , Jetan H Badhiwala , Farshad Nassiri , Alireza Mansouri , Bedside Optic Nerve Ultrasonography for Diagnosing Increased Intracranial Pressure: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2019 Dec 17;171(12):896-905
  33. Bellner J, Romner B, Reinstrup P, Kristiansson K-A, Ryding E, Brandt L. Transcranial doppler sonography pulsatility index (PI) reflects intracranial pressure (ICP). *Surg Neurol*. 2004 Jul;62(1):45-51
  34. Anthony A Figaji<sup>1</sup> , Eugene Zwane, Crispin Thompson, A Graham Fieggen, Andrew C Argent, Peter D Le Roux, Jonathan C Peter. Brain tissue oxygen tension monitoring in pediatric severe traumatic brain injury. Part 1: Relationship with outcome. *Childs Nerv Syst*. 2009 Oct;25(10):1325-33.
  35. Leinonen V, Vanninen R, Rauramaa T. Raised intracranial pressure and brain edema. *Handbook of Clinical Neurology*. 2018; Vol 145(3rd series) Neuro-pathology
  36. Roberts I, Yates D, Sandercock P, Farrell B, Wasserberg J, Lomas G, et al. Effect of intravenous corticosteroids on death within 14 days in 10008 adults with clinically significant head injury (MRC CRASH trial): randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004;364:1321–8
  37. Kaufmann AM, Cardoso ER. Aggravation of vasogenic cerebral edema by multiple-dose mannitol. *J Neurosurg*. 1992 Oct;77(4):584-9. doi: 10.3171/jns.1992.77.4.0584. PMID: 1527619.
  38. Andrews PJ, Sinclair HL, Rodriguez A, Harris BA, Battison CG, Rhodes JK, et al. Hypothermia for intracranial hypertension after traumatic brain injury. *N Engl J Med*. 2015;373:2403–12.
  39. Hutchinson PJ, Kolias AG, Timofeev IS, Corteen EA, Czosnyka M, Timothy J, et al. Trial of decompressive craniectomy for traumatic intracranial hypertension. *N Engl J Med*. 2016;375:1119–30
  40. Patrick M Kochanek , Robert C Tasker , Michael J Bell , P David Adelson , Nancy Carney et al. Management of Pediatric Severe Traumatic Brain Injury: 2019 Consensus and Guidelines-Based Algorithm for First and Second Tier Therapies. *Pediatr Crit Care Med*. 2019 Mar;20(3):269-279
  41. Aaron M. Cook<sup>1</sup>, G. Morgan Jones , Gregory W. J. Hawryluk , Patrick Mailloux , Diane McLaughlin , Alexander Papangelou. Guidelines for the Acute Treatment of Cerebral Edema in Neurocritical Care Patients. *Neurocrit Care* (2020) 32:647–666.
  42. B.McNamara<sup>1</sup> , J. Ray<sup>1</sup> , D. Menon<sup>2</sup> and S. Boniface. Raised intracranial pressure and seizures in the neurological intensive care unit. *British Journal of Anaesthesia* 90 (1): 39±42 (2003)
  43. Changa AR, Czeisler BM, Lord AS. Management of Elevated Intracranial Pressure: a Review. *Current Neurology and Neuroscience Reports*. 2019;19:99

# BÖLÜM 136

## İDİYOPATİK İNTRAKRANİAL HİPERTANSİYON (PSÖDOTÜMÖR SEREBRİ SENDROMU)

Mehmet CANPOLAT<sup>1</sup>

### TANIM

Daha önce psödotümör serebri; meningeal hidrops; seröz menenjit olarak adlandırılan, hidrosefali veya kitle lezyonu olmaksızın ve normal BOS kompozisyonu ile birlikte baş ağrısı, papilödem, nabızla eşzamanlı kulak çınlaması (pulsatil tinnitus), geçici görme bulanıklıkları, görme kaybı, boyun veya sırt ağrısı ve diplopi gibi kafa içi basınç artışı sendromu klinik bulguları ile karakterize edilen, şimdiki adıyla da idiyopatik intrakranial hipertansiyon (İİH) olarak adlandırılan bu klinik tablo aslında bir dışlama tanısıdır.<sup>1-3</sup> Baş ağrısı en sık semptomdur. İİH, tanımlanabilir bir neden olmaksızın kafa içi basıncın (İKB) yükselmesi ile karakterizedir ve benign intrakranial hipertansiyona bağlı baş ağrısı tanısı koyabilmek için kafa içi basınç artışı sendromunun diğer nedenlerin dikkatli bir şekilde dışlanması ve aşağıdaki İİH tanı kriterlerinin (Şekil 1) karşılanması gereklidir.<sup>4</sup> Çoğunlukla doğurganlık çağında obez kadınlarda görülen İİH çocuklarda da sıklıkla görülmektedir; erken tanı ve hızlı müdahale, semptomları kontrol altına alınmasını ve görme fonksiyonlarını korumanın mihenk taşıdır. Kilo verme ise tedavinin mihenk taşı

olarak kabul edilir, ancak ilaçlar ve seçilmiş vakarlarda cerrahi yaklaşım da intrakranial basıncı (İKB) düşürmeye yardımcı olabilir.<sup>5,6</sup>

**İdiyopatik intrakranial hipertansiyon yönetimi konusunda konsensus kriterlerinin belirlendiği klavuzda aşağıdaki tanımlamalar getirilmiştir;<sup>9</sup>**

**Adult/yetişkin:** 16 yaşından büyük tüm hastalar.<sup>9</sup>

**Tipik İİH:** doğurganlık çağındaki ve vücut kitle indeksi (VKİ ya da BMI) 30 kg/m<sup>2</sup>'nin üzerinde olan kadın hastalar.<sup>9</sup>

**Atipik İİH:** doğurganlık çağında olmayan kadın hastalar ya da VKİ 30 kg/m<sup>2</sup>'nin altında olan hastalar. Bu hastalar, altta yatan başka bir neden olmadığından emin olmak için daha derinlemesine araştırma gerektirir.<sup>9</sup>

**Papilödemsiz İİH:** İİH'nin nadir bir alt tipidir ve papilödem yokluğunda kesin İİH'nin tüm kriterlerini karşılayan hastalarda görülür. Kriterlerde, 25 cm BOS'tan daha yüksek bir basıncın önemi ve patolojik olarak artmış İKB'ı düşündürülen ek özelliklerin gerekliliği vurgulanmıştır (Şekil-1); bu olgularda VI.kranial sinir felci ve yüksek İKB'nı destekleyen MRI görüntüleme bulguları gibi özellikler aranmalıdır.<sup>9</sup>

<sup>1</sup> Prof. Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD., mcanpolat@erciyes.edu.tr

ONSF veya venöz sinüs stentleme) düşünülmelidir.<sup>17</sup>

İİH özellikle kilo alımı ile ilişkili olarak raplarslara eğilimli kronik bir hastalıktır. Bu durum, hastaların uzun süreli izlemine gerektirir. Kilo verme tedavinin mihenk taşıdır. Dirençli baş ağrıları, görme kaybı ve birlikte var olan psikososyal sorunların yönetimini optimize etmek için hastaların deneyimli klinisyenlerden oluşan multidisipliner bir ekip tarafından değerlendirilerek takip ve tedavilerinin düzenlenmesi son derece önemlidir. Görme kaybı, papilödem ve semptomların şiddeti tedavi kararlarını etkilediğinden, oftalmik sürveyans çok önemlidir; izlemin zamanlaması, başvuru sırasındaki semptom ve bulguların ciddiyetine, tedaviye yanıtı ve sonraki klinik seyire göre planlanır.<sup>17,86</sup>

## PROGNOZ

Humphrey görme alanı performansı ve görme keskinliği gibi sonuç ölçütlerini çocuklarda elde etmek daha zor olabilir; bununla birlikte, çocuklarda bu sonuçların değerlendirildiği birkaç çalışma vardır.<sup>40,94</sup> Baş ağrısı ve kalıcı görme kaybı, bulgularının her ikisi de İİH olgularında yaşam kalitesi üzerine olumsuz yönde etki yapan iki ana komplikasyondur. Baş ağrısı tipik olarak ilk birkaç hafta içinde düzelen ilk semptomdur. Papilödem ortalama 4.2-5 ay arasında düzeler.<sup>45</sup> Pediatrik olguların değerlendirildiği bir çalışmada, İİH'li 68 çocuktan %3'ünde hafif görme bozukluğu, %4'ünde yalnızca minimal görme kusuru ve bir hastada ciddi görme kaybı gözlenmiştir.<sup>95</sup> Evre 3. veya daha yüksek derece papilödemin olgularda görme kaybı ile birlikte, kalıcı görme kusurları için bir belirteç olduğunu gösterilmiştir.<sup>96</sup> Tüm hastalar için nüks oranının yaklaşık %18-20 olarak tahmin edilmektedir.<sup>45,95</sup> Olguların çoğunda, ikinci atak, remisyonundan sonraki ilk yıl içinde meydana gelir.<sup>95</sup> Nüks için kilo alımı önemli bir risk faktörüdür, nüks sırasında, hastaların VKİ'si ilk

tanı anıdakinden ortalama %5.5 daha yüksektir. Bu nedenle tüm hastaların tedavi süresince kilo vermesi önemlidir.<sup>97</sup>

## ÖNERİLEN EK OKUMALAR

- i. Mollan SP, Davies B, Silver NC, Shaw S, Mallucci CL, Wakerley BR, Krishnan A, Chavda SV, Ramalingam S, Edwards J, Hemmings K, Williamson M, Burdon MA, Hassan-Smith G, Digre K, Liu GT, Jensen RH, Sinclair AJ. Idiopathic intracranial hypertension: consensus guidelines on management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018 Oct;89(10):1088-1100. doi: 10.1136/jnnp-2017-317440.
- ii. Canpolat M, Kumandaş S. Kafa İçi Basınç Artışı Sendromu (KİBAS). *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci*. 2018;14(1):37-51.
- iii. Johnston, I., Owler, B., & Pickard, J. (2007). *The Pseudotumor Cerebri Syndrome: Pseudotumor Cerebri, Idiopathic Intracranial Hypertension, Benign Intracranial Hypertension and Related Conditions*. Cambridge: Cambridge University Press. doi:10.1017/CBO9780511544996

## KAYNAKLAR

1. Dandy WE. INTRACRANIAL PRESSURE WITHOUT BRAIN TUMOR: DIAGNOSIS AND TREATMENT. *Ann Surg*. 1937 Oct;106(4):492-513. doi: 10.1097/0000658-193710000-00002.
2. Lee AG, Wall M. Idiopathic intracranial hypertension (pseudotumor cerebri): Epidemiology and pathogenesis. In: Brazis PW (Section Editor), Wilterdink JL (Deputy Editor): UpToDate, Literature review current through: Jul 2021. | This topic last updated: Feb 11, 2020. <https://www.uptodate.com/contents/idiopathic-intracranial-hypertension-pseudotumor-cerebri-epidemiology-and-pathogenesis>.
3. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). *The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version)*. Cephalalgia. 2013 Jul;33(9):629-808. doi: 10.1177/0333102413485658.
4. Hoffmann J, Mollan SP, Paemeleire K, Lampl C, Jensen RH, Sinclair AJ. European headache federation guideline on idiopathic intracranial hypertension. *J Headache Pain*. 2018 Oct 8;19(1):93. doi: 10.1186/s10194-018-0919-2.
5. Boyter E. Idiopathic intracranial hypertension. *JAAAPA*. 2019 May;32(5):30-35. doi: 10.1097/01.JAA.0000554732.85914.91.
6. Burkett JG, Ailani J. An Up to Date Review of Pseudotumor Cerebri Syndrome. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2018 May 2;18(6):33. doi: 10.1007/s11910-018-0839-1.
7. Friedman DI. The pseudotumor cerebri syndrome. *Neurol Clin*. 2014 May;32(2):363-96. doi: 10.1016/j.ncl.2014.01.001.

8. Friedman DI, Liu GT, Digre KB. Revised diagnostic criteria for the pseudotumor cerebri syndrome in adults and children. *Neurology*. 2013 Sep 24;81(13):1159-65. doi: 10.1212/WNL.0b013e-3182a55f17.
9. Mollan SP, Davies B, Silver NC, Shaw S, Mallucci CL, Wakerley BR, Krishnan A, Chavda SV, Ramalingam S, Edwards J, Hemmings K, Williamson M, Burdon MA, Hassan-Smith G, Digre K, Liu GT, Jensen RH, Sinclair AJ. Idiopathic intracranial hypertension: consensus guidelines on management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018 Oct;89(10):1088-1100. doi: 10.1136/jnnp-2017-317440.
10. Quincke H. Über Meningitis serosa und verwandte Zustände. *Dtsch Z Nervenheilkd*. 1897;9:149-68.
11. Nonne M. Ueber fälle vom symptomkomplex 'tumor cerebri' mit ausgang in heilung. *Dtsch Z Nervenheilkd*. 1904; 27: 169-216.
12. Corbett JJ, Savino PJ, Thompson HS, Kansu T, Schatz NJ, Orr LS, Hopson D. Visual loss in pseudotumor cerebri. Follow-up of 57 patients from five to 41 years and a profile of 14 patients with permanent severe visual loss. *Arch Neurol*. 1982 Aug;39(8):461-74. doi: 10.1001/archneur.1982.00510200003001.
13. Wall M, Hart WM Jr, Burde RM. Visual field defects in idiopathic intracranial hypertension (pseudotumor cerebri). *Am J Ophthalmol*. 1983 Nov;96(5):654-69. doi: 10.1016/s0002-9394(14)73425-7.
14. FOLEY J. Benign forms of intracranial hypertension; toxic and otitic hydrocephalus. *Brain*. 1955;78(1):1-41. doi: 10.1093/brain/78.1.1.
15. Aylward SC, Reem RE. Pediatric Intracranial Hypertension. *Pediatrics in Review*. 2018; 39(3): 121-129; DOI: <https://doi.org/10.1542/pir.2016-0226>
16. Aylward SC. Pediatric idiopathic intracranial hypertension: a need for clarification. *Pediatr Neurol*. 2013;49(5):303-304.
17. Thurtell MJ, Kawasaki A. Update in the Management of Idiopathic Intracranial Hypertension. *Neurol Clin*. 2021 Feb;39(1):147-161. doi: 10.1016/j.ncl.2020.09.008.
18. Friedman DI. Contemporary management of the pseudotumor cerebri syndrome. *Expert Rev Neurother*. 2019 Sep;19(9):881-893. doi: 10.1080/14737175.2019.1660163.
19. Johnston I, Owler B, Pickard J. Nosology, nomenclature, and classification. *The Pseudotumor Cerebri Syndrome: Pseudotumor Cerebri, Idiopathic Intracranial Hypertension, Benign Intracranial Hypertension and Related Conditions*. Cambridge: Cambridge University Press; 2007. p. 60-81. doi:10.1017/CBO9780511544996.005
20. Curone M, Tullo V, Bussone G. Headache attributed to IIH: clinical evolution in IHS criteria through the years. *Neurol Sci*. 2019 May;40(Suppl 1):55-58. doi: 10.1007/s10072-019-03795-6.
21. Durcan FJ, Corbett JJ, Wall M. The incidence of pseudotumor cerebri. Population studies in Iowa and Louisiana. *Arch Neurol*. 1988 Aug;45(8):875-7. doi: 10.1001/archneur.1988.00520320065016.
22. Gordon K. Pediatric pseudotumor cerebri: descriptive epidemiology. *Can J Neurol Sci*. 1997 Aug;24(3):219-21. doi: 10.1017/s031716710002182x.
23. Gillson N, Jones C, Reem RE, Rogers DL, Zumberge N, Aylward SC. Incidence and Demographics of Pediatric Intracranial Hypertension. *Pediatr Neurol*. 2017 Aug;73:42-47. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2017.04.021.
24. Bursztyń LL, Sharan S, Walsh L, LaRoche GR, Robitaille J, De Becker I. Has rising pediatric obesity increased the incidence of idiopathic intracranial hypertension in children? *Can J Ophthalmol*. 2014 Feb;49(1):87-91. doi: 10.1016/j.jcjo.2013.09.015.
25. Matthews YY, Dean F, Lim MJ, Mclachlan K, Rigby AS, Solanki GA, White CP, Whitehouse WP, Kennedy CR. Pseudotumor cerebri syndrome in childhood: incidence, clinical profile and risk factors in a national prospective population-based cohort study. *Arch Dis Child*. 2017 Aug;102(8):715-721. doi: 10.1136/archdischild-2016-312238.
26. Johnston I, Owler B, Pickard J. Clinical features. *The Pseudotumor Cerebri Syndrome: Pseudotumor Cerebri, Idiopathic Intracranial Hypertension, Benign Intracranial Hypertension and Related Conditions*. Cambridge: Cambridge University Press; 2007. p. 127-47.
27. Aylward SC, Waslo CS, Au JN, Tanne E. Manifestations of Pediatric Intracranial Hypertension From the Intracranial Hypertension Registry. *Pediatr Neurol*. 2016 Aug;61:76-82. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2016.04.007.
28. McGeeney BE, Friedman DI. Pseudotumor cerebri pathophysiology. *Headache*. 2014 Mar;54(3):445-58. doi: 10.1111/head.12291.
29. Markey KA, Mollan SP, Jensen RH, Sinclair AJ. Understanding idiopathic intracranial hypertension: mechanisms, management, and future directions. *Lancet Neurol*. 2016 Jan;15(1):78-91. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00298-7.
30. Sinclair AJ, Ball AK, Burdon MA, Clarke CE, Stewart PM, Curnow SJ, Rauz S. Exploring the pathogenesis of IIH: an inflammatory perspective. *J Neuroimmunol*. 2008 Sep 15;201-202:212-20. doi: 10.1016/j.jneuroim.2008.06.029.
31. Skau M, Goetze JP, Rehfeld JF, Jensen R. Natriuretic pro-peptides in idiopathic intracranial hypertension. *Regul Pept*. 2010 Sep 24;164(2-3):71-7. doi: 10.1016/j.regpep.2010.05.009.
32. Grech O, Mollan SP, Wakerley BR, Alimajstorovic Z, Lavery GG, Sinclair AJ. Emerging themes in idiopathic intracranial hypertension. *J Neurol*. 2020 Dec;267(12):3776-3784. doi: 10.1007/s00415-020-10090-4.
33. Botfield HF, Uldall MS, Westgate CSJ, Mitchell JL, Hagen SM, Gonzalez AM, Hodson DJ, Jensen RH, Sinclair AJ. A glucagon-like peptide-1 receptor agonist reduces intracranial pressure in a rat model of hydrocephalus. *Sci Transl Med*. 2017 Aug

- 23;9(404):eaa0972. doi: 10.1126/scitranslmed.aan0972.
34. Markey KA, Uldall M, Botfield H, Cato LD, Miah MA, Hassan-Smith G, Jensen RH, Gonzalez AM, Sinclair AJ. Idiopathic intracranial hypertension, hormones, and 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenases. *J Pain Res.* 2016 Apr 19;9:223-32. doi: 10.2147/JPR.S80824.
  35. Markey KA, Ottridge R, Mitchell JL, Rick C, Woolley R, Ives N, Nightingale P, Sinclair AJ. Assessing the Efficacy and Safety of an 11 $\beta$ -Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 1 Inhibitor (AZD4017) in the Idiopathic Intracranial Hypertension Drug Trial, IIH:DT: Clinical Methods and Design for a Phase II Randomized Controlled Trial. *JMIR Res Protoc.* 2017 Sep 18;6(9):e181. doi: 10.2196/resprot.7806.
  36. Ameli PA, Madan M, Chigurupati S, Yu A, Chan SL, Pattisapu JV. Effect of acetazolamide on aquaporin-1 and fluid flow in cultured choroid plexus. *Acta Neurochir Suppl.* 2012;113:59-64. doi: 10.1007/978-3-7091-0923-6\_13.
  37. Warner JE, Larson AJ, Bhosale P, Digre KB, Henley C, Alder SC, Katz BJ, Bernstein PS. Retinol-binding protein and retinol analysis in cerebrospinal fluid and serum of patients with and without idiopathic intracranial hypertension. *J Neuroophthalmol.* 2007 Dec;27(4):258-62. doi: 10.1097/WNO.0b013e-31815b9af0.
  38. Tabassi A, Salmasi AH, Jalali M. Serum and CSF vitamin A concentrations in idiopathic intracranial hypertension. *Neurology.* 2005 Jun 14;64(11):1893-6. doi: 10.1212/01.WNL.0000163556.31080.98.
  39. Libien J, Kupersmith MJ, Blamer W, McDermott MP, Gao S, Liu Y, Corbett J, Wall M; NORDIC Idiopathic Intracranial Hypertension Study Group. Role of vitamin A metabolism in IIH: Results from the idiopathic intracranial hypertension treatment trial. *J Neurol Sci.* 2017 Jan 15;372:78-84. doi: 10.1016/j.jns.2016.11.014.
  40. Beres SJ. Update in Pediatric Pseudotumor Cerebri Syndrome. *Semin Neurol.* 2020 Jun;40(3):286-293. doi: 10.1055/s-0040-1708847.
  41. Shah V, Hoyos-Martinez A, Horne VE. Association of Adrenal Insufficiency With Pediatric Pseudotumor Cerebri Syndrome. *JAMA Ophthalmol.* 2020 Nov 1;138(11):1187-1191. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2020.3322.
  42. Johnston I, Owler B, Pickard J. Aetiology. The Pseudotumor Cerebri Syndrome: Pseudotumor Cerebri, Idiopathic Intracranial Hypertension, Benign Intracranial Hypertension and Related Conditions. Cambridge: Cambridge University Press; 2007. p. 82-126.
  43. Friedman DI, Jacobson DM. Diagnostic criteria for idiopathic intracranial hypertension. *Neurology.* 2002 Nov 26;59(10):1492-5. doi: 10.1212/01.wnl.0000029570.69134.1b.
  44. Thon OR, Gittinger JW Jr. Medication-Related Pseudotumor Cerebri Syndrome. *Se-*  
*min Ophthalmol.* 2017;32(1):134-143. doi: 10.1080/08820538.2016.1228415.
  45. Aylward SC, Reem RE. Pediatric Intracranial Hypertension. *Pediatr Neurol.* 2017 Jan;66:32-43. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2016.08.010.
  46. Verkuil LD, Liu GT, Brahma VL, Avery RA. Pseudotumor cerebri syndrome associated with MIS-C: a case report. *Lancet.* 2020 Aug 22;396(10250):532. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31725-6.
  47. Per H, Canpolat M, Gümüş H, Poyrazoğlu HG, Yıkılmaz A, Karaküçük S, Doğan H, Kumandaş S. Clinical spectrum of the pseudotumor cerebri in children: etiological, clinical features, treatment and prognosis. *Brain Dev.* 2013 Jun;35(6):561-8. doi: 10.1016/j.braindev.2012.08.008.
  48. Patiroglu T, Ozcan A, Karakukcu M, Ozdemir MA, Poyrazoglu G, Canpolat M, Unal E. Mycophenolate mofetil-induced pseudotumor cerebri in a boy with autoimmune lymphoproliferative disease. *Childs Nerv Syst.* 2011 May;27(5):853-5. doi: 10.1007/s00381-011-1402-4.
  49. Tan MG, Worley B, Kim WB, Ten Hove M, Becker J. Drug-Induced Intracranial Hypertension: A Systematic Review and Critical Assessment of Drug-Induced Causes. *Am J Clin Dermatol.* 2020 Apr;21(2):163-172. doi: 10.1007/s40257-019-00485-z.
  50. Sevgi E, Yalcin G, Kansu T, Varli K. Drug induced intracranial hypertension associated with sulphasalazine treatment. *Headache.* 2008 Feb;48(2):296-8. doi: 10.1111/j.1526-4610.2007.00992.x. Epub 2007 Dec 7. PMID: 18070060.
  51. Saip S, Akman-Demir G, Siva A. Neuro-Behçet syndrome. *Handb Clin Neurol.* 2014;121:1703-23. doi: 10.1016/B978-0-7020-4088-7.00110-3. PMID: 24365442.
  52. Aylward SC, Aronowitz C, Reem R, Rogers D, Roach ES. Intracranial hypertension without headache in children. *J Child Neurol.* 2015 May;30(6):703-6. doi: 10.1177/0883073814540522. Epub 2014 Jul 17. PMID: 25038131.
  53. Bassan H, Berkner L, Stolovitch C, Kesler A. Asymptomatic idiopathic intracranial hypertension in children. *Acta Neurol Scand.* 2008 Oct;118(4):251-5. doi: 10.1111/j.1600-0404.2008.01007.x. Epub 2008 Mar 12. PMID: 18341683.
  54. Wall M, Kupersmith MJ, Kiebertz KD, Corbett JJ, Feldon SE, Friedman DI, Katz DM, Keltner JL, Schron EB, McDermott MP; NORDIC Idiopathic Intracranial Hypertension Study Group. The idiopathic intracranial hypertension treatment trial: clinical profile at baseline. *JAMA Neurol.* 2014 Jun;71(6):693-701. doi: 10.1001/jamaneurol.2014.133. PMID: 24756302; PMCID: PMC4351808.
  55. Chan JW. Current concepts and strategies in the diagnosis and management of idiopathic intracranial hypertension in adults. *J Neurol.* 2017 Aug;264(8):1622-1633. doi: 10.1007/s00415-017-8401-7. Epub 2017 Jan 31. PMID: 28144922.

56. Gaier ED, Heidary G. Pediatric Idiopathic Intracranial Hypertension. *Semin Neurol*. 2019 Dec;39(6):704-710. doi: 10.1055/s-0039-1698743.
57. Fisayo A, Bruce BB, Newman NJ, Biousse V. Overdiagnosis of idiopathic intracranial hypertension. *Neurology*. 2016 Jan 26;86(4):341-50. doi: 10.1212/WNL.0000000000002318. Epub 2015 Dec 30. PMID: 26718577; PMCID: PMC4776085.
58. Thurtell MJ. Idiopathic intracranial hypertension. *Contin (Minneapolis Minn)*. 2019;25(5):1289-1309.
59. Thurtell MJ, Tomsak RL. Pseudopapilledema. What do I do now? *Neuro-ophthalmology*. 2nd ed. New York, NY: Oxford University Press; Oxford Univ Press. 2019;55-60.
60. Mollan SP, Hornby C, Mitchell J, Sinclair AJ. Evaluation and management of adult idiopathic intracranial hypertension. *Pract Neurol*. 2018;18(6):485-488. doi:10.1136/practneurol-2018-002009
61. Corbett JJ, Mehta MP. Cerebrospinal fluid pressure in normal obese subjects and patients with pseudotumor cerebri. *Neurology*. 1983 Oct;33(10):1386-8. doi: 10.1212/wnl.33.10.1386. PMID: 6684240.
62. Smith JL. Whence pseudotumor cerebri? *J Clin Neuroophthalmol*. 1985 Mar;5(1):55-6. PMID: 3156890.
63. Vitaliti G, Pavone P, Matin N, Tabatabaie O, Cocuzza S, Vecchio M, Maiolino L, Di Mauro P, Conti A, Lubrano R, Serra A, Falsaperla R. Therapeutic approaches to pediatric pseudotumor cerebri: New insights from literature data. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2017 Mar;30(1):94-97. doi: 10.1177/0394632016681578. Epub 2017 Jan 24. PMID: 27903844; PMCID: PMC5806786.
64. Johnston I, Owler B, Pickard J. Clinical investigations. *The Pseudotumor Cerebri Syndrome: Pseudotumor Cerebri, Idiopathic Intracranial Hypertension, Benign Intracranial Hypertension and Related Conditions*. Cambridge: Cambridge University Press; 2007. p. 148-88.
65. Degnan AJ, Levy LM. Pseudotumor cerebri: brief review of clinical syndrome and imaging findings. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2011 Dec;32(11):1986-93. doi: 10.3174/ajnr.A2404. Epub 2011 Jun 16. PMID: 21680652; PMCID: PMC7964411.
66. Frisén L. Swelling of the optic nerve head: a staging scheme. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1982 Jan;45(1):13-8. doi: 10.1136/jnnp.45.1.13. PMID: 7062066; PMCID: PMC491259.
67. Galgano MA, Deshaies EM. An update on the management of pseudotumor cerebri. *Clin Neurol Neurosurg*. 2013 Mar;115(3):252-9. doi: 10.1016/j.clineuro.2012.11.018. Epub 2012 Dec 21. PMID: 23265564.
68. Ahmad SR, Moss HE. Update on the Diagnosis and Treatment of Idiopathic Intracranial Hypertension. *Semin Neurol*. 2019 Dec;39(6):682-691. doi: 10.1055/s-0039-1698744. Epub 2019 Dec 17. PMID: 31847039; PMCID: PMC7713505.
69. Lochner P, Fassbender K, Lesmeister M, Nardone R, Orioli A, Brigo F, Stolz E. Ocular ultrasound for monitoring pseudotumor cerebri syndrome. *J Neurol*. 2018 Feb;265(2):356-361. doi: 10.1007/s00415-017-8699-1. Epub 2017 Dec 14. PMID: 29243006.
70. Malmqvist L, Bursztyn L, Costello F, Digre K, Fraser JA, Fraser C, Katz B, Lawlor M, Petzold A, Sibony P, Warner J, Wegener M, Wong S, Hamann S. The Optic Disc Drusen Studies Consortium Recommendations for Diagnosis of Optic Disc Drusen Using Optical Coherence Tomography. *J Neuroophthalmol*. 2018 Sep;38(3):299-307. doi: 10.1097/WNO.0000000000000585. PMID: 29095768.
71. Thurtell MJ. Idiopathic Intracranial Hypertension. *Continuum (Minneapolis Minn)*. 2019 Oct;25(5):1289-1309. doi: 10.1212/CON.0000000000000770. PMID: 31584538.
72. Wall M, George D. Visual loss in pseudotumor cerebri. Incidence and defects related to visual field strategy. *Arch Neurol*. 1987 Feb;44(2):170-5. doi: 10.1001/archneur.1987.00520140040015. PMID: 3813933.
73. Wall M, George D. Idiopathic intracranial hypertension. A prospective study of 50 patients. *Brain*. 1991 Feb;114 (Pt 1A):155-80. PMID: 1998880.
74. Görkem SB, Doğanay S, Canpolat M, Koc G, Dogan MS, Per H, Coşkun A. MR imaging findings in children with pseudotumor cerebri and comparison with healthy controls. *Childs Nerv Syst*. 2015 Mar;31(3):373-80. doi: 10.1007/s00381-014-2579-0.
75. Kohli AA, Vossough A, Mallery RM, Woo JH, Sheldon CA, Paley GL, Digre KB, Friedman DI, Farrar JT, McCormack SE, Liu GT, Szperka CL. Magnetic Resonance Imaging Findings in Pediatric Pseudotumor Cerebri Syndrome. *Pediatr Neurol*. 2019 Oct;99:31-39. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2019.04.010.
76. Brodsky MC, Vaphiades M. Magnetic resonance imaging in pseudotumor cerebri. *Ophthalmology*. 1998 Sep;105(9):1686-93. doi: 10.1016/S0161-6420(98)99039-X. PMID: 9754178.
77. Hedjoudje A, Piveteau A, Gonzalez-Campo C, Moghekar A, Gailloud P, San Millán D. The Occipital Emissary Vein: A Possible Marker for Pseudotumor Cerebri. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2019 Jun;40(6):973-978. doi: 10.3174/ajnr.A6061.
78. Maralani PJ, Hassanlou M, Torres C, Chakraborty S, Kingstone M, Patel V, Zackon D, Bussière M. Accuracy of brain imaging in the diagnosis of idiopathic intracranial hypertension. *Clin Radiol*. 2012 Jul;67(7):656-63. doi: 10.1016/j.crad.2011.12.002. Epub 2012 Feb 4. PMID: 22309765.
79. Johnston I, Paterson A. Benign intracranial hypertension. II. CSF pressure and circulation. *Brain*. 1974 Jun;97(2):301-12. doi: 10.1093/brain/97.1.301.
80. Johnston I, Owler B, Pickard J. Treatment. *The Pseudotumor Cerebri Syndrome: Pseudotumor Cerebri, Idiopathic Intracranial Hypertension, Benign Intracranial Hypertension and Related Conditions*. Cambridge: Cambridge University Press; 2007. p. 189-231.

81. Friedman DI. Headaches in Idiopathic Intracranial Hypertension. *J Neuroophthalmol.* 2019 Mar;39(1):82-93. doi: 10.1097/WNO.0000000000000777. PMID: 30762716.
82. Sinclair AJ, Onyimba CU, Khosla P, Vijapurapu N, Tomlinson JW, Burdon MA, Stewart PM, Murray PI, Walker EA, Rauz S. Corticosteroids, 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase isozymes and the rabbit choroid plexus. *J Neuroendocrinol.* 2007 Aug;19(8):614-20. doi: 10.1111/j.1365-2826.2007.01569.x. PMID: 17620103.
83. Rauz S, Cheung CM, Wood PJ, Coca-Prados M, Walker EA, Murray PI, Stewart PM. Inhibition of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 lowers intraocular pressure in patients with ocular hypertension. *QJM.* 2003 Jul;96(7):481-90. doi: 10.1093/qjmed/hcg085. PMID: 12881590.
84. Kalyvas AV, Hughes M, Koutsarnakis C, Moris D, Liakos F, Sakas DE, Stranjalis G, Fouyas I. Efficacy, complications and cost of surgical interventions for idiopathic intracranial hypertension: a systematic review of the literature. *Acta Neurochir (Wien).* 2017 Jan;159(1):33-49. doi: 10.1007/s00701-016-3010-2.
85. Townsend RK, Fargen KM. Intracranial Venous Hypertension and Venous Sinus Stenting in the Modern Management of Idiopathic Intracranial Hypertension. *Life (Basel).* 2021 May 31;11(6):508. doi: 10.3390/life11060508. PMID: 34073077; PMCID: PMC8227267.
86. Lee AG, Wall M. Idiopathic intracranial hypertension (pseudotumor cerebri): Prognosis and treatment. In: Jonathan Trobe J, Swanson JW (Section Editor), Wilterdink JL (Deputy Editor): UpToDate, Literature review current through: Aug 2021. | This topic last updated: Jul 07, 2021.. <https://www.uptodate.com/contents/idiopathic-intracranial-hypertension-pseudotumor-cerebri-prognosis-and-treatment/print>
87. Patsalides A, Oliveira C, Wilcox J, Brown K, Grover K, Gobin YP, Dinkin MJ. Venous sinus stenting lowers the intracranial pressure in patients with idiopathic intracranial hypertension. *J Neurointerv Surg.* 2019 Feb;11(2):175-178. doi: 10.1136/neurintsurg-2018-014032. Epub 2018 Jun 5. PMID: 29871989; PMCID: PMC6582809.
88. Banik R, Lin D, Miller NR. Prevalence of Chiari I malformation and cerebellar ectopia in patients with pseudotumor cerebri. *J Neurol Sci.* 2006 Aug 15;247(1):71-5. doi: 10.1016/j.jns.2006.03.016. Epub 2006 May 6. PMID: 16682058.
89. Fagan LH, Ferguson S, Yassari R, Frim DM. The Chiari pseudotumor cerebri syndrome: symptom recurrence after decompressive surgery for Chiari malformation type I. *Pediatr Neurosurg.* 2006;42(1):14-9. doi: 10.1159/000089504. PMID: 16357496.
90. Zhang JC, Bakir B, Lee A, Yalamanchili SS. Papilloedema due to Chiari I malformation. *BMJ Case Rep.* 2011 Oct 16;2011:bcr0820114721. doi: 10.1136/bcr.08.2011.4721. PMID: 22675036; PMCID: PMC3207770.
91. Choudhari KA, Cooke C, Tan MH, Gray WJ. Papilloedema as the sole presenting feature of Chiari I malformation. *Br J Neurosurg.* 2002 Aug;16(4):398-400. doi: 10.1080/0268869021000016588. PMID: 12389898.
92. Falardeau J, Lobb BM, Golden S, Maxfield SD, Tanne E. The use of acetazolamide during pregnancy in intracranial hypertension patients. *J Neuroophthalmol.* 2013 Mar;33(1):9-12. doi: 10.1097/WNO.0b013e3182594001. PMID: 22635167.
93. Mollan SP, Markey KA, Benzimra JD, Jacks A, Matthews TD, Burdon MA, Sinclair AJ. A practical approach to, diagnosis, assessment and management of idiopathic intracranial hypertension. *Pract Neurol.* 2014 Dec;14(6):380-90. doi: 10.1136/practneurol-2014-000821.
94. Johnston I, Owler B, Pickard J. Outcome. The Pseudotumor Cerebri Syndrome: Pseudotumor Cerebri, Idiopathic Intracranial Hypertension, Benign Intracranial Hypertension and Related Conditions. Cambridge: Cambridge University Press; 2007. p. 232-45.
95. Ravid S, Shahar E, Schif A, Yehudian S. Visual Outcome and Recurrence Rate in Children With Idiopathic Intracranial Hypertension. *J Child Neurol.* 2015 Oct;30(11):1448-52. doi: 10.1177/0883073815569306.
96. Gospe SM 3rd, Bhatti MT, El-Dairi MA. Anatomic and visual function outcomes in paediatric idiopathic intracranial hypertension. *Br J Ophthalmol.* 2016 Apr;100(4):505-9. doi: 10.1136/bjophthalmol-2015-307043.
97. Ko MW, Chang SC, Ridha MA, Ney JJ, Ali TF, Friedman DI, Mejico LJ, Volpe NJ, Galetta SL, Balcer LJ, Liu GT. Weight gain and recurrence in idiopathic intracranial hypertension: a case-control study. *Neurology.* 2011 May 3;76(18):1564-7. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182190f51. PMID: 21536635.

# BÖLÜM 137

## SPONTAN İNTRAKRANYAL HİPOTANSİYON

Defne ALİKILIÇ<sup>1</sup>  
Bülent KARA<sup>2</sup>

### GİRİŞ

İntrakranyal basınç dinamiklerini beyin omurilik sıvısının (BOS) üretimi, emilimi ve akışı belirler.<sup>1</sup> BOS basıncı ve volümündeki azalma intrakranyal hipotansiyon olarak tanımlanır ve başta ortostatik karakterde baş ağrısı olmak üzere çeşitli nörolojik semptomlara neden olabilir.

Spontan intrakranyal hipotansiyon (SIH) nadir olmakla birlikte, giderek daha fazla tanınmaktadır. Bu sendromun başlıca özellikleri ortostatik baş ağrısı, BOS basıncında azalma ve manyetik rezonans görüntüleme yaygın meningeal kontrastlanmadır.

SIH yerine geçmişte spontan veya idyopatik düşük BOS basınçlı baş ağrısı, düşük BOS hacimli baş ağrısı, BOS azalması baş ağrısı, BOS yokluğu baş ağrısı, BOS kaçığına bağlı baş ağrısı, BOS hipovolemisi, BOS hacminde azalma gibi terimler kullanılmıştır.<sup>1</sup> Bazı yazarlar BOS kaçığıyla ilişkili semptomlar olduğunda 'BOS hipovolemi sendromu' terimini kullanmanın daha doğru olduğunu önermektedir.<sup>2</sup>

### ETYOLOJİ VE PATOFİZYOLOJİ

İntrakranyal hipotansiyon spontan, dural ponksiyon sonrasında veya travmayla ilişkili

olarak gelişebilir. Spontan BOS kaçığı gelişen olgularda kalıtsal bağ dokusu hastalıkları ve vasküler anomalilerin dışlanması gerekir. SIH etyolojisinde yer alan hastalıklar Tablo 1'de gösterilmiştir.

**Tablo 1: Spontan intrakranyal hipotansiyon etyolojisi<sup>9,10,11,27</sup>**

#### Kalıtsal Bağ dokusu Hastalıkları

Marfan sendromu  
Ehler-Danlos sendromu (özellikle tip II)  
Otozomal dominant polistik böbrek hastalığı  
İzole eklem hipermobilitesi  
Spontan retina ayrışması sendromu  
Sınıflanamayan bağ dokusu hastalıkları

#### Diğer nedenler

Meningeal divertikül  
Kalsifiye disk protrüzyonu veya osteofitlere bağlı ventral dural yırtıklar  
BOS-paraspinal venöz fistüller  
Gizli/minör travmalar

#### Nedeni saptanamayanlar

Normal kranyal-spinal anatomik yapıda beyin BOS tarafından desteklenir. Beynin ağırlığı normalde yaklaşık 1,500 g iken, BOS içinde 48 g'a denk gelir.<sup>3</sup> BOS basıncı azaldıkça beyin parenkimini destekleyen kaldırma kuvvetinde

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD., (Yandal araştırma görevlisi) defnekocaoglu@hotmail.com

<sup>2</sup> Prof. Dr., Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD., bkuskudar@gmail.com

## KAYNAKLAR

1. Sun-Edelstein C, Lay CL. Spontaneous intracranial hypotension: Pathophysiology, clinical features and diagnosis. In, Swanson J (ed). Last updated in Apr 08, 2021.
2. Miyazawa K, Shiga Y, Hasegawa T, et al. CSF hypovolemia vs intracranial hypotension in "spontaneous intracranial hypotension syndrome". *Neurology* 2003; 60:941-7.
3. Horton JC, Fishman RA. Neurovisual findings in the syndrome of spontaneous intracranial hypotension from dural cerebrospinal fluid leak. *Ophthalmology* 1994; 101:244-51.
4. Schievink WI, Reimer R, Folger WN. Surgical treatment of spontaneous intracranial hypotension associated with a spinal arachnoid diverticulum. *Case report. J Neurosurg* 1994; 80:736-9.
5. Swanson JW, Dodick DW, Capobianco DJ. Headache and other craniofacial pain. In: *Neurology in Clinical Practice*, Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD (Eds), Butterworth, Boston 2000. p.1832.
6. Marcellis J, Silberstein SD. Spontaneous low cerebrospinal fluid pressure headache. *Headache* 1990; 30:192-6.
7. Mokri B. Spontaneous cerebrospinal fluid leaks: from intracranial hypotension to cerebrospinal fluid hypovolemia--evolution of a concept. *Mayo Clin Proc* 1999; 74:1113-23.
8. Levine DN, Rapalino O. The pathophysiology of lumbar puncture headache. *J Neurol Sci* 2001; 192:1-8.
9. Ferrante E, Citterio A, Savino A, Santalucia P. Postural headache in a patient with Marfan's syndrome. *Cephalalgia* 2003; 23:552-5.
10. Kumar N, Diehn FE, Carr CM, et al. Spinal CSF venous fistula: A treatable etiology for CSF leaks in craniocervical hypovolemia. *Neurology* 2016; 86:2310-2.
11. Schievink WI, Moser FG, Maya MM. CSF-venous fistula in spontaneous intracranial hypotension. *Neurology* 2014; 83:472-3.
12. Franzini A, Messina G, Nazzi V, et al. Spontaneous intracranial hypotension syndrome: a novel speculative physiopathological hypothesis and a novel patch method in a series of 28 consecutive patients. *J Neurosurg* 2010; 112:300-6.
13. Schievink WI, Maya MM, Jean-Pierre S, et al. A classification system of spontaneous spinal CSF leaks. *Neurology* 2016; 87:673-9.
14. Schievink WI, Maya MM, Moser FG, Tourje J. Spectrum of subdural fluid collections in spontaneous intracranial hypotension. *J Neurosurg.* 2005;103:608-13.
15. Schievink WI, Morreale MV, Atkinson JLD, Meyer FB, Piegras DG, Ebersold MJ. Surgical treatment of spontaneous spinal cerebrospinal fluid leaks. *J Neurosurg.* 1998;88:243-46.
16. Mea E, Chiapparini L, Savoirdo M, et al. Headache attributed to spontaneous intracranial hypotension. *Neurol Sci.* 2008;29:164-165.
17. Schievink WI, Maya MM, Tourje J. False localizing sign of C1-2 cerebrospinal fluid leak in spontaneous intracranial hypotension. *J Neurosurg* 2004; 100:639-44.
18. Rando TA, Fishman RA. Spontaneous intracranial hypotension: report of two cases and review of the literature. *Neurology* 1992; 42:481-7.
19. Amorim JA, Gomes de Barros MV, Valença MM. Post-dural (post-lumbar) puncture headache: Risk factors and clinical features. *Cephalalgia.* 2012;32:916-23.
20. Ozge A, Bolay H. Intracranial hypotension and hypertension in children and adolescents. *Curr Pain Headache Rep.* 2014 Jul;18(7):430.
21. Syed NA, Mirza FA, Pabaney AH, Rameez-ul-Hasan. Pathophysiology and management of spontaneous intracranial hypotension- a review. *J Pak Med Assoc.* 2012;62:51-5.
22. Good DC, Ghobrial M. Pathologic changes associated with intracranial hypotension and meningeal enhancement on MRI. *Neurology* 1988;43:2698-700.
23. Krans PG, Gray L, Amrhein TJ. Spontaneous intracranial hypotension: 10 myths and misperceptions. *Headache.* 2018;58:948-59.
24. Mokri B. Spontaneous intracranial hypotension. *Continuum (Minneapolis Minn)* 2015;21:1086-108.
25. Luetmer PH, Mokri B. Dynamic CT myelography: a technique for localizing high-flow spinal cerebrospinal fluid leaks. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2003;24:1711-4.
26. Wang YF, Lirng JF, Fuh JL, et al. Heavily T2-weighted MR myelography vs CT myelography in spontaneous intracranial hypotension. *Neurology* 2009;73:1892-8.
27. D'Antona L, Jaime Merchan MA, Vassilou A, et al. Clinical presentation, investigation findings and treatment outcomes of spontaneous intracranial hypotension syndrome: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Neurol* 2021;78:329-37.
28. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 2018; 38:1-211.
29. Schievink WI. Spontaneous spinal cerebrospinal fluid leaks and intracranial hypotension. *JAMA.* 2006 May 17;295(19):2286-96.
30. Lipman IJ. Primary intracranial hypotension: the syndrome of spontaneous low cerebrospinal fluid pressure with traction headache. *Dis Nerv Syst.* 1997;38:212-3.
31. Sun-Edelstein C, Lay CL. Spontaneous intracranial hypotension: Treatment and prognosis. In, Swanson JW (ed). Last updated in Jul 08, 2021.
32. Hoffmann J, Goadsby PJ. Update on intracranial hypertension and hypotension. *Curr Opin Neurol* 2013;26:240-7.

33. Amoozegar F, Guglielmin D, Hu W, et al. Spontaneous intracranial hypotension: recommendations for management. *Can J Neurol Sci* 2013;40:144-57.
34. Marcellis J, Silberstein SD. Spontaneous low cerebrospinal fluid pressure headache. *Headache* 2990;30:192-6.
35. Wilmott RW. Pediatric spontaneous intracranial hypotension. *J Pediatrics*. 2013;163:309-11.
36. Bateman BT, Cole N, Sun-Edelstein C, Lay CL. Post dural puncture headache. In, Hepner DL, Swanson JW (eds). *UpToDate*, last updated Feb 03, 2021.
37. Bakshi R, Mechtler LL, Kamran S, et al. MRI findings in lumbar puncture headache syndrome: abnormal dural-meningeal and dural venous sinus enhancement. *Clin Imaging*. 1999;23:73-6.
38. Ljubisavljevic S, Trajkovic JZ, Ignjatovic A, Stojanov A. Parameters related to lumbar puncture do not affect occurrence of postdural puncture headache but might influence its clinical phenotype. *World Neurosurg*. 2020;133:e540.
39. Smith JH, Mac Grory B, Butterfield RJ, et al. CSF Pressure, Volume, and Post-Dural Puncture Headache: A Case-Control Study and Systematic Review. *Headache*. 2019; 59:1324-38.
40. Kokki H, Salonvaara M, Herrgård E, Onen P. Post-dural puncture headache is not an age-related symptom in children: a prospective, open-randomized, parallel group study comparing a 22-gauge Quincke with a 22-gauge Whitacre needle. *Paediatr Anaesth*. 1999; 9:429-34.
41. Kokki H, Heikkinen M, Turunen M, et al. Needle design does not affect the success rate of spinal anesthesia or the incidence of postpuncture complications in children. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2000; 44:210-3.
42. Nath S, Koziarz A, Badhiwala JH, et al. Atraumatic versus conventional lumbar puncture needles: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2018;391:1197-204.
43. Strupp M, Brandt T, Müller A. Incidence of post-lumbar puncture syndrome reduced by reinserting the stylet: a randomized prospective study of 600 patients. *J Neurol*. 1998; 245:589-92.

# BÖLÜM 138

## ÇOCUKLARDA TRAVMATİK SPİNAL KORD HASARI

Mehmet Ali EKİCİ<sup>1</sup>  
Mesut ÇELİK<sup>2</sup>

### EPİDEMİYOLOJİ

Çocukluk çağında travmaya toleransın yüksek olması ve hipermobilyete bağlı olarak travmatik spinal kord hasarı erişkin yaşa göre daha nadir olup %5-10 gibi bir orana sahiptir.<sup>1</sup> Yaşın artmasıyla birlikte travmanın mekanizması, etkilediği spinal seviye, spinal kordda oluşturduğu hasar tipi ve görülme sıklığı artmaktadır.<sup>2</sup> Pediatrik dönemde kafa/beden oranının yüksek olmasına bağlı servikal omurga yaralanması oranı, torakolomber omurga yaralanmasına göre daha yüksektir.<sup>3</sup> Pediatrik dönem omurga yaralanmalarının %39'nun servikal bölgede ve özellikle üst servikal bölgede(C1-2) hasara yol açtığı bilinmektedir.<sup>4</sup> Üst servikal omurga yaralanması pediatrik dönemde, erişkin dönemle kıyaslandığında daha yüksek oranda olduğunu görmekteyiz.<sup>5</sup> Vertebral kolonda şiddetli travmaya maruz kalmış pediatrik olgularda %1-5,4 oranında omurilik veya spinal köklerin hasarlandığını görülmektedir.<sup>6</sup>

### ETYOLOJİ

Spinal kord yaralanmasının en sık sebebi trafik kazaları olmasına rağmen yaşa bağlı etyoloji değişebilmektedir. Adölesan dönemde spor

yaralanmaları, yenidoğan ve süt çocukluğu döneminde çocuk suistimali etyolojik sebepler açısından ön plana çıkmaktadır. Ayrıca düşme, ateşli silah yaralanması ve diğer travmatik durumlar spinal kord hasarına sebep olabilmektedir.<sup>7</sup>

### ÇOCUKLARDA OMURGA ANATOMİSİ

Omurga ve omurilik anatomisi erişkinlerle kıyaslandığında çocuklarda farklıdır. Pediatrik dönemde ligamanlar daha esnek yapıdadır.<sup>8</sup> Faset eklemler daha horizontal düzlemde olup, paraspinal adaleler yeteri olgunluğa erişmemiştir. Çocuklarda intervertebral diskin su içeriği erişkinlere göre daha fazladır, encondral kemikleşme tamamlanmadığından vertebral kıkırdak yapısındadır. Ayrıca nükleus pulposus daha fazla kollajen çapraz bağlanmasına ve daha fazla yük dağıtma kabiliyetine sahiptir. Ancak 8 yaşından büyük çocuklarda omurga yapısı erişkin omurga yapısına döndüğünden kırılma paterni artar.<sup>9</sup>

Yenidoğanda omurilik L3 düzeyinde sonlanırken, ergenlik dönemine kadar L1-L2 seviyesine gelecek kadar kaudale migre olur. Omurilikte meydana gelecek hasar durumunda tam

<sup>1</sup> Prof. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Tıp Fakültesi, Bursa Şehir Hastanesi SUAM, mehmetali.ekici@gmail.com

<sup>2</sup> Uzm. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Tıp Fakültesi, Bursa Şehir Hastanesi SUAM, mesutce@hacettepe.edu.tr

ğu için, muayene bulgusu çoğu kez pozitifdir. Olguların %50'sine yakın kısmında iç organ yaralanmasının eşlik edebileceği unutulmamalıdır. Nörolojik ve abdomino-pelvik muayene sık aralıklarla tekrarlanmalı, ilk başvuru sırasındaki muayene bulgularıyla kalınmamalıdır. Muayene sırasında uyarıyla çocuğun ağlaması duyunun sağlam olduğu göstermeyebilir, el ve ayakların refleks çekilmesi veya sıçrayıcı bir hareketle fleksiyon postürüne geçiş istemli hareketlerle karıştırılmamalıdır. Nörolojik defisit genellikle travmadan hemen sonra-24 saat sonra arasında ortaya çıkmaktadır. Ancak 4 güne kadar uzadığını bildiren yazılarda mevcuttur.<sup>26,27</sup> Olguların ilk muayenedeki düşük GKS skoru, intramedullar lezyon varlığı ve kordun hemorajisi kötü prognozu gösterirken, MRG'de normal veya ödemli kord görünümü olması iyi prognozu gösterir.<sup>28-30</sup>

## TEDAVİ

Pediatrik spinal yaralanmaların tedavisi çoğu zaman konservatiftir. Unstabil olmayan fraktürler uygun ortez ve yatak istirahati ile kontrol altına alınabilmektedir. Unstabil pediatrik spinal yaralanmalar ve ilerleyici nörolojik defisit gelişen hastalar ameliyat edilmelidir. Ancak küçük çocuklarda ameliyat fiksasyonu için uygun implantlar ve malzemelere erişim sınırlı olduğu için, stabilizasyonda zorluk yaşanmaktadır. Bunun yanında pediatrik dönemde fraktürlerde hızlı kaynama özelliğinin bulunması avantaj sağlamaktadır.<sup>31</sup>

## KAYNAKLAR

1. Dias MS: Traumatic brain and spinal cord injury. *Pediatr Clin N Am* 51:271-303, 2004
2. Grabb PA, Hadley MN: Spinal column trauma in children. In: Albright L, Pollack I, Andelson D (eds), *Principles and Practice of Pediatric Neurosurgery*. New-York: Thieme Medical Publishers Inc, 1999:935-953
3. Loder RT, Hensinger RN. Fractures of the thoracic and lumbar spine. In: Beaty JH, Kasser JR (Eds.). *Rockwood and Wilkins' Fractures in Children*. Lippincott Williams &Wilkins, Philadelphia 2001; pp:847-880.
4. Boese CK, Oppermann J, Siewe J, Eysel P, Scheyerer MJ, Lechler P. Spinal cord injury without radiologic abnormality in children: a systematic review and metaanalysis. *J Trauma Acute Care Surg* 2015; 78(4): 874-882.
5. Dimeglio A, Bonnel F, Canavese F. Normal growth of the spine and thorax. In: Akbarnia BA, Yazici M, Thompson GH (Eds.). *The growing spine. Management of spinal disorders in children*. 1st edition, Springer Verlag, Berlin Heidelberg 2011:11-40.
6. Kim YM, Kim DS, Choi ES, Shon HC, Park KJ, Cho BK, Jeong JJ, Cha YC, Park JK. Nonfusion method in thoracic-columbar and lumbar spinal fractures. *Spine* 2011; 36: 170-176.
7. Canosa-Hermida E, Mora-Boga R, Cabrera-Sarmiento JJ, Ferreiro-Velasco ME, Salvador-de la Barrera S, Rodríguez-Sotillo A, Montoto-Marqués A. Epidemiology of traumatic spinal cord injury in childhood and adolescence in Galicia, Spain: report of the last 26-years. *J Spinal Cord Med* 2017;23:1-11.
8. Bailey DK. The normal cervical spine in infants and children. *Radiology* 1952; 59: 712-719.
9. Carreon LY, Glassman SD, Campbell MJ. Pediatric spine fractures: a review of 137 hospital admissions. *J Spinal Disord Tech* 2004;17(6):477-482.
10. Pang D. Spinal cord injury without radiographic abnormality in children, 2 decades later. *Neurosurgery* 2004; 55: 1325-1342.
11. Dearolf WW 3rd, Betz RR, Vogel LC, Levin J, Clancy M, Steel HH. Scoliosis in pediatric spinal cord-injured patients. *J Pediatr Orthop* 1990; 10: 214-218.
12. Mayfield JK, Erkkila JC, Winter RB. Spine deformity subsequent to acquired childhood spinal cord injury. *J Bone Joint Surg* 1981; 63-A: 1401-1411.
13. Santiago R, Guenther E, Carroll K, Junkins EP Jr. The clinical presentation of pediatric thoracolumbar fractures. *J Trauma* 2006;60(1):187-192.
14. Louman-Gardiner K, Mulpuri K, Perdios A, Tredwell S, Cripton PA. Pediatric lumbar Chance fractures in British Columbia: chart review and analysis of the use of shoulder restraints in MVAs. *Accid Anal Prev* 2008;40(4):1424-1429.
15. Sledge JB, Allred D, Hyman J. Use of magnetic resonance imaging in evaluating injuries to the pediatric thoracolumbar spine. *J Pediatr Orthop* 2001;21(3):288-293.
16. Eleraky MA, Theodore N, Adams M, Rekatte HL, Sonntag KHV: Pediatric cervical spine injuries: Report of 102 cases and review of the literature. *J Neurosurg* 92(suppl 1):12-17, 2000
17. Lustrin ES, Karakas SP, Ortiz AO, Cinnamon J, Castillo M, et al: Pediatric cervical spine: Normal anatomy, variants, and trauma. *Radiographics* 23:539-560, 2003
18. Turgut M, Akpınar G, Akalan N, et al: Spinal injuries in the pediatric age group: A review of 82 cases of spinal cord and vertebral column injuries. *Eur Spine* 5:148-152, 1996
19. Roth EJ, Park T, Pang T, Yarkony GM, Lee MY. Traumatic cervical Brown-Sequard and Brown-Sequard-

- plus syndromes: the spectrum of presentations and outcomes. *Paraplegia*. 1991 Nov;29(9):582-589.
20. Pang D, Wilberger JE Jr: Spinal cord injury without radiographic abnormalities in children. *J Neurosurg* 57(1):114-129, 1982
  21. Keleş I. Pediatrik medulla spinalis yaralanmalarında epidemiyoloji ve patofiziyojisi. *Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi* 2008; 54:46-50.
  22. Spinal injury: Assessment and initial management. National Institute for Health and Care Excellence. NICE Guideline 41, 2014:1-24
  23. Rekate HL, Theodore N, Sonntag VK, et al. Pediatric spine and spinal cord trauma. State of the art for the third millennium. *Childs Nerv Syst* 1999; 15: 743-750.
  24. Pollack IF, Pang D, Sclabassi R: Recurrent spinal cord injury without radiographic abnormalities in children. *J Neurosurg* 69:177-182, 1988
  25. Khan AA, Mahmood S, Saif T, Gul A. . Spinal cord injury without radiographic abnormality (SCIWORA) in adults: A report of two cases. *J Pak Med Assoc*. 2017;67(8):1275-1277.
  26. Kalra V, Gulati S, Kamate M, Garg A. Sciwora-spinal cord injury without radiological abnormality. *Indian J Pediatr* 2006; 73: 829-831.
  27. Ergun A, Oder W. Pediatric care report of spinal cord injury without radiographic abnormality (SCIWORA): case report and literature review. *Spinal Cord* 2003; 41: 249-253.
  28. Liao CC, Lui TN, Chen LR, Chuang CC, Huang YC. Spinal cord injury without radiological abnormality in preschool-aged children: correlation of magnetic resonance imaging findings with neurological outcomes. *J Neurosurg* 2005; 103: 17-23.
  29. Singh AP, Bharati S, Ahmed S, Mishra L, Singh KD. Spinal cord injury without radiographic abnormality. *Indian J Crit Care Med* 2006;10:187-190.
  30. Sharma S, Singh M, Wani IH, Sharma S, Sharma N, Singh D. Adult spinal cord injury without radiographic abnormalities (sciwora): clinical and radiological correlations. *J Clin Med Res* 2009; 1: 165-172.
  31. Elnady B, El-Morshidy E, El-Meshtawi M, Shawky A. Pediatric cervical spine injuries with neurological deficits, treatment options, and potential for recovery. *SICOT J* 2017;3:53.

# BÖLÜM 139

## İNFAHTLARDA VE ÇOCUKLARDA BEYİN ÖLÜMÜ

Arzu EKİCİ<sup>1</sup>  
Mehmet Ali EKİCİ<sup>2</sup>

### GİRİŞ

Beyin ölümü, ölümü belirlemek için evrensel olarak kabul edilen tıbbi ve yasal bir standarttır. Yoğun bakım ünitelerindeki mekanik ventilatör başta olmak üzere teknolojik gelişmeler sonucunda hayati işlevleri uzun süre boyunca sürdürmek mümkün hale gelmiştir. 1950'lerde organ transplantasyonunun yapılmaya başlamasıyla hangi koşullar altında organ transplantasyonunun gerçekleştirilebileceğini belirlemek için, kardiyopulmoner fonksiyonun korunduğu durumlarda beynin ölümünün açık ve kesin bir tanımına ihtiyaç duyulmuştur.<sup>1</sup> Nörolojik kriterlere göre beyin ölümü/ölüm ilk kez 1959'da Mollaret ve Goulon tarafından "coma dépassé" olarak tanımlanmıştır.<sup>2</sup> 1968'de Harvard Beyin Ölümü Kriterleri olarak da bilinen ilk klinik tanımı ile "beyin ölümü" tanımlanması yapılmıştır.<sup>3</sup> 1980 yılında ABD'de yasal ve tıbben ölüm, dolaşım, solunum ve tüm beyin (beyin sapı dahil) işlevlerinin geri dönüşümsüz durması olarak tanımlanmıştır.<sup>4</sup> O zamandan beri, birçok başka kılavuz ve protokol yayınlanmış ve revize edilmiştir.

İlk pediatrik beyin ölümü kılavuzu 1987'de Amerikan Pediatri Akademisi tarafından yayınlanmış ve 2011'de Çocuk Nöroloji Derneği tarafından revize edilmiştir.<sup>5,6</sup> Gelişmiş ülkelerde pediatrik ölümlerin çoğu yoğun bakım ünitelerinde meydana gelmektedir.<sup>7</sup> ABD'de pediatrik yoğun bakım ünitelerinde (PICU'lar) yapılan iki çalışmaya dayalı olarak, çocuklarda beyin ölümünün tahmini prevalansı yaklaşık %15'dir.<sup>8,9</sup> Çocuk yoğun bakım ünitelerinde ölen 15344 hastanın ulusal bir veri tabanı çalışmasında, pediatrik ölümlerin %20,7'sinde beyin ölümü meydana geldiği belirtilmiştir.<sup>10</sup>

### ETYOLOJİ

Yetişkinlerde ve çocuklarda intrakranial ve ekstrakraniyal nedenler beyin ölümüne neden olabilir. Yetişkinlerde beyin ölümüne yol açan en sık intrakranial neden travmatik beyin hasarı ve subaraknoid kanamadır. Çocuklarda ise en sık neden travmalardır. Beyin ölümünün ekstrakraniyal en sık nedeni ise yetersiz kardiyopulmoner resüsitasyon ve kardiyopulmoner arresttir.<sup>11</sup> Beyin ölümüne yol açabilen ciddi beyin hasarı nedenleri Tablo 1'de verilmiştir.<sup>10,12</sup>

<sup>1</sup> Doç. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği drarzu ekici@gmail.com

<sup>2</sup> Prof. Dr., Prof. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Tıp Fakültesi, Bursa Şehir Hastanesi SUAM, mehmetali.ekici@gmail.com

noid internal karotid arterler seviyesindedir, ancak bazı kontrastların olması nadir değildir.<sup>28,29</sup> Verilen kontrast maddenin perivasküler ekstrasvaze olursa, yalancı pozitif yorumlamaya neden olabilir.<sup>30</sup> Önemli kafatası defekti olan hastalarda beyin ölümü kriterlerine karşılmasına rağmen yanlış negatif serebral anjiyografi saptanan vakalar bildirilmiştir.<sup>31</sup> Hem intravenöz hem de intraarteriyel kontrast enjeksiyonunu kullanarak güvenilirliği artırılabilir.<sup>32</sup>

### Bilgisayarlı Tomografi Anjiyografisi

Bilgisayarlı tomografi anjiyografisi (BTA) hızlı, invaziv olmayan ve beyin kanını değerlendirmek için yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Beyin ölümünde kontrast madde sonrası intrakranial arterlerde kontrastlanma izlenmez.<sup>33</sup> İnternal serebral arterlerin kontrastlanma olmaması en önemli anjiyografik kriter olarak değerlendirilmektedir.<sup>34</sup>

### Radyonüklid Görüntüleme

Günümüzde lipofilik ve beyin parankimine iyi penetre olan Tc 99m heksametilpropilenamin oksim ve Tc 99m etilen sistein dietilester radyozotoplar kullanılmaktadır. Beyin perfüzyonunun olmadığını gösteren beyin dokusunda radyoaktif madde tutulumunun olmaması beyin ölümü tanısı koydurur. Boş bir kutu görünümü (empty skull sign) oluşur.<sup>33</sup> Talamus ve posterior fossada rezidüel beyin perfüzyonu görülebilir. Özgüllük iyi değerlendirilmemiş olsa da, yanlış pozitiflik çok nadiren görülmektedir.<sup>33,35</sup>

### Transkraniyal Doppler Ultrasonografi

Transkraniyal Doppler ultrasonografi (TKD) beyin kan akışını hızla değerlendirmek için kullanılabilen noninvaziv, kolaylıkla tekrarlanabilen ve santral sinir sistemini baskılayan ilaçlardan etkilenmeyen bir tetkiktir. Yapan kişinin deneyimli olması gerekmektedir.<sup>36,37</sup> TKD ses dalgalarının kafatasından kolaylıkla geçebildiği akustik pencerelerden (kafatası kemiğinin en ince olduğu transorbital, trans-

temporal ve suboksipital bölgeler) yapılması gerekmektedir.<sup>38</sup>

Hastaların %10'unda akustik pencere yetersizdir. Monteiro ve ark.<sup>39</sup> klinik muayene ile karşılaştırıldığında, TKD'nin %89 duyarlılığı ve %99 özgüllüğe sahip olduğu bildirilmiştir.

### Beyin Ölümü Beyanı

İki klinik değerlendirme ve apne testi, gerekli halde yardımcı testler sonrası beyin ölümü teyit edilirse beyan edilir. Tüm bulgular kayıt altına alınmalıdır.

### KAYNAKLAR

1. Corey R.Fehnel, AlaNozari, Lee H.Schwamm, FAHA Critical Care Secrets (Fifth Edition), 2013 Pages 428-433 Chapter 60 brain death.
2. Mollaret P, Goulon M. Le coma depasse. Rev Neurol (Paris). 1959;101:3-15.
3. A definition of irreversible coma: report of the Ad Hoc Committee of the Harvard Medical School to Examine the Definition of Brain Death. JAMA. 1968;205(6):337-340.
4. Uniform Determination of Death Act, 12 uniform laws annotated 589; West 1993 and West suppl 1997.
5. American Academy of Pediatrics Task Force on Brain Death in Children. Report of special Task Force. Guidelines for the determination of brain death in children. Pediatrics. 1987;80(2):298-300.
6. Nakagawa TA, Ashwal S, Mathur M, Mysore M; Society of Critical Care Medicine, Section on Critical Care and Section on Neurology of American Academy of Pediatrics; Child Neurology Society. Clinical Report-Guidelines for the Determination of Brain Death in Infants and Children: An Update of the 1987 Task Force Recommendations. Pediatrics. 2011; 128(3):e720-e740.
7. Launes C, Cambra FJ, Jordan I, et al. Withholding or withdrawing life-sustaining treatments: An 8-yr retrospective review in a Spanish pediatric intensive care unit. Pediatr Crit Care Med. 2011;12:e383-e385.
8. Meert KL, Keele L, Morrison W, et al. ; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Collaborative Pediatric Critical Care Research Network. End-of-life practices among tertiary care PICUs in the United States: a multicenter study. Pediatr Crit Care Med. 2015;16(7):e231-e238.
9. Burns JP, Sellers DE, Meyer EC, Lewis-Newby M, Truog RD. Epidemiology of death in the PICU at five U.S. teaching hospitals. Crit Care Med. 2014;42(9):2101-2108.
10. Kirschen MP, Francoeur C, Murphy M, et al. Epidemiology of Brain Death in Pediatric Intensi-

- ve Care Units in the United States JAMA Pediatr. 2019;173(5):469-476.
11. Drake M, Bernard A, Hessel E. Brain Death. Surg Clin North Am. 2017;97(6):1255-1273
  12. Mudit Mathur, MD, FAAP1 Stephen Ashwal, Pediatric Brain Death Determination. Semin Neurol. 2015;35:116-124.
  13. Kramer AH, Zygun DA, Doig CJ, Zuege DJ. Incidence of neurologic death among patients with brain injury: a cohort study in a Canadian health region. CMAJ. 2013;185(18):E838-45.
  14. Spinello IM. Brain Death Determination. J Intensive Care Med. 2015;30(6):326-337.
  15. Machado C, Korein J. Neuropathology of brain death in the modern transplant era. Neurology. 2009;72(11):1028; author reply 1028.
  16. Citerio G, Crippa IA, Bronco A, Vargiolu A, Smith M. Variability in brain death determination in Europe: looking for a solution. Neurocrit Care. 2014;21(3):376-382.
  17. Empey PE, Miller TM, Philbrick AH, Melick JA, Kochanek PM, Poloyac SM. Mild hypothermia decreases fentanyl and midazolam steady-state clearance in a rat model of cardiac arrest. Crit Care Med. 2012;40(4):1221-1228.
  18. Saposnik G, Basile VS, Young GB. Movements in brain death: a systematic review. Can J Neurol Sci. 2009;36(2):154-160.
  19. Kramer AH. Ancillary testing in brain death. Semin Neurol. 2015;35(2):125-138.
  20. Greer DM, Shemie SD, Lewis A, et al. Determination of Brain Death/Death by Neurologic Criteria: The World Brain Death Project. JAMA. 2020;324(11):1078-1097.
  21. American Clinical Neurophysiology Society. Guideline 3: Minimum Technical Standards for EEG Recording in Suspected Cerebral Death. Available at: <http://www.acns.org/pdf/guidelines/Guideline-3.pdf>. Accessed November 18, 2014
  22. Scher MS, Barabas RE, Barmada MA: Clinical examination findings in neonates with the absence of electrocerebral activity: an acute or chronic encephalopathic state? J Perinatol. 1996;16:455-460.
  23. Ruiz-Garcia M, Gonzalez-Astiazaran A, Collado-Corona MA, et al.: Brain death in children: clinical, neurophysiologic and radioisotopic angiography findings in 125 patients. Childs Nerv System. 2000;16:40-45.
  24. Niedermeyer E (ed) (1991) Coma and brain death. In: Electroencephalography: basic principles, clinical applications, and related fields, Chap. 26. Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD.
  25. Wagner W, Ungersbock K, Perneczky A: Preserved cortical somatosensory evoked potentials in apnoeic coma with loss of brain-stem reflexes: case report. J Neurol. 1993;240:243-248.
  26. Erben A, Erben G, Cataltepe O, Topcu M, Erbas B, Aras T. Brain death: determination with brain stem evoked potentials and radionuclide isotope studies. Acta Neurochir (Wien). 1991;112(3-4):118-125.
  27. Riishede J, Ethelberg S. Angiographic changes in sudden and severe herniation of brain stem through tentorial incisure; report of five cases. AMA Arch Neurol Psychiatry. 1953;70(3):399-409.
  28. Kricheff II, Pinto RS, George AE, Braunstein P, Korein J. Angiographic findings in brain death. Ann N Y Acad Sci. 1978;315:168-183.
  29. Braum M, Ducrocq X, Huot JC, Audibert G, Anxi-onnat R, Picard L. Intravenous angiography in brain death: report of 140 patients. Neuroradiology. 1997;39(6):400-405.
  30. Vatne K, Nakstad P, Lundar T. Digital subtraction angiography (DSA) in the evaluation of brain death. A comparison of conventional cerebral angiography with intravenous and arterial DSA. Neuroradiology. 1985;27:155-157.
  31. Alvarez LA, Lipton RB, Hirschfeld A, Salamon O, Lantos G. Brain death determination by angiography in the setting of a skull defect. Arch Neurol. 1988;45(2):225-227.
  32. Gomes AS, Hallinan JM. Intravenous digital subtraction angiography in the diagnosis of brain death. AJNR Am J Neuroradiol. 1983;4(1):21-24.
  33. Kramer AH. Ancillary testing in brain death. Semin Neurol. 2015;35(2):125-138.
  34. Kramer AH, Roberts DJ. Computed tomography angiography in the diagnosis of brain death: a systematic review and meta-analysis. Neurocrit Care. 2014;21(3):539-550.
  35. Flowers WM Jr, Patel BR. Radionuclide angiography as a confirmatory test for brain death: a review of 229 studies in 219 patients. South Med J. 1997;90(11):1091-1096.
  36. Soldatos T, Karakitsos D, Wachtel M, et al. The value of transcranial Doppler sonography with a transorbital approach in the confirmation of cerebral circulatory arrest. Transplant Proc. 2010;42(5):1502-1506.
  37. Monteiro LM, Bollen CW, van Huffelen AC, Ackerstaff RGA, Jansen NJG, van Vught Aj. Transcranial Doppler ultrasonography to confirm brain death: a meta-analysis. Intensive Care Med. 2006;32(12):1937-1944.
  38. Purkayastha S, Sorond F. Transcranial Doppler ultrasound: technique and application. Semin Neurol. 2012;32:411-420.
  39. Monteiro LM, Bollen CW, van Huffelen AC, Ackerstaff RGA, Jansen NJG, van Vught Aj. Transcranial Doppler ultrasonography to confirm brain death: a meta-analysis. Intensive Care Med. 2006;32(12):1937-1944.

# BÖLÜM 140

## TRAVMA VE HİPOKSİK BEYİN HASARI: NÖRORADYOLOJİK YAKLAŞIM VE GÖRÜNTÜLEME BULGULARI

Abdülhakim COŞKUN<sup>1</sup>  
Burak ÖZTÜRK<sup>2</sup>

### A) KRANİYAL TRAVMADA GÖRÜNTÜLEME

- Çocukluk çağı kafa ve omurga travmaları insidansı artmaktadır.
- Risk yaş azaldıkça artar.
- Görüntülemenin amaçları
  - Tanı
  - Takip
  - Tedavi yönetimi
  - Uzun dönem sekellerinin öngörülmesidir.

### KRANİYAL TRAVMA

#### Çocuklarda Beyin Hasarı

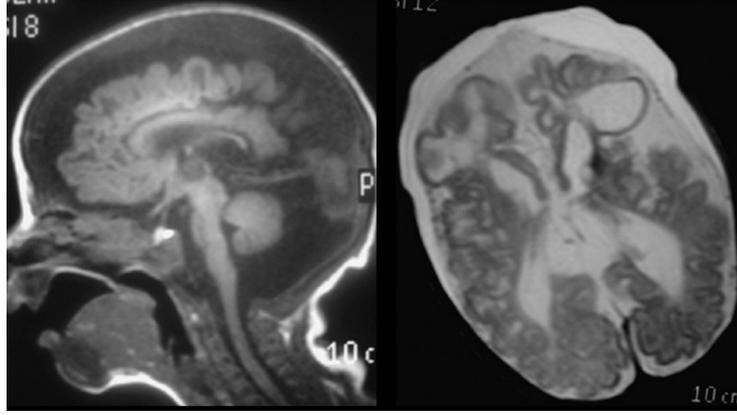
- Direkt röntgenogramlar: Kısıtlı bilgi verir.
- BT: Akut travmada altın standarttır.
  - Ekstra/intra-aksiyel hemorajiyi gösterir
    - Cerrahi karar
  - Kanama, ödem, herniasyon, hidrosefali takibi yapılabilir.
  - En önemli kısıtlama radyasyon içermesidir.
- MRG: Nörolojik bulgular açıklanamıyorsa
  - Hemorajik olmayan parankim hasarının gösterilmesinde avantaj sağlar.

### EPİDURAL HEMATOM (EDH)

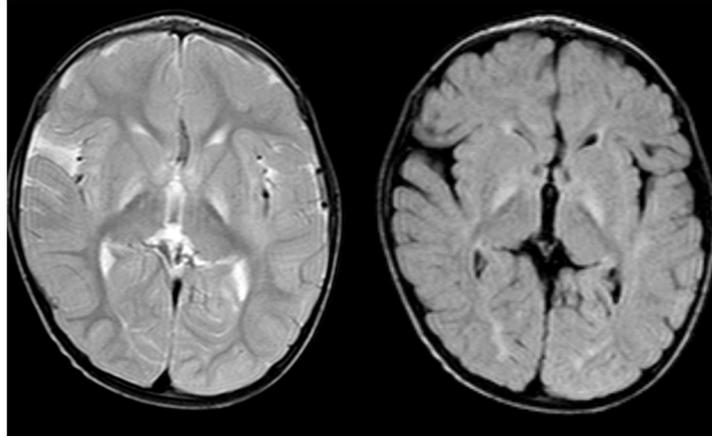
- Dura ile kafatası iç tabula arasındaki boşluktur.
- Bikonveks, lentiform şekillidir.
- Komşu kemikte fraktür sıktır.
- Arteryal tip: Orta meningeal arter; temporo-paryetal bölgede görülür.
- Venöz tip: Transvers/sigmoid sinüs; posterior fossa düzeyinde görülür.
- Akut EDH: Hiperdenstir, Kronik EDH: BOS dansitesindedir (Hiperdens). Subakut EDH: Beyin parenkimi ile izodens izlenebilir.
  - Heterojenite varsa kanama devam ediyor!
- Küçük EDH'larda MR daha etkin
- Orta hattı geçer (nadir) Sütürleri geçmez
- Kup lezyon: Hematom veya beyin hasarı kafatasına isabet eden darbeye komşu beyin dokusundadır.
  - EDH sıklıkla kup'tur.
- Konturkup lezyon: Yaralanmanın karşı tarafında veya uzak bir yerde
  - SDH ve kontüzyon sıklıkla konturkup'tur.

<sup>1</sup> Prof. Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Radyolojisi BD., coskunah@yahoo.com

<sup>2</sup> Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Radyolojisi BD. sefer61oglu@gmail.com



**Resim 32.** Molibden kofaktör eksikliği. 17 günlük; normal term doğum. Bilateral belirgin serebral, serebellar ve beyinsapı atrofisi. Beyaz cevherde yaygın volum kaybına sekonder ventriküler genişlemeler ve subdural efüzyon.



**Resim 33.** Kernikterus. 20 aylık. Bilateral globus palliduslarda simetrik T2 ve FLAIR sinyal artışı.

- Talamus tutulumu
- Kistik ensefalomalazi
- Subdural koleksiyon
- Miyelin gelişiminde gecikme
- Dandy – Walker malf. spektrumu

### KERNİKTERUS

- Kernikterus beyin hücrelerinde bilirubin birikimi ile karakterize nörolojik sendromdur
- Beynin değişik kısımları etkilenebilir
- Karakteristik MR bulgusu akut dönemde globus pallidusların simetrik sinyal artışıdır
  - Posteromedial tutulum belirgindir.
  - Erken dönemde T1A sinyal artışı daha belirgindir.

### KAYNAKLAR

1. Barkovich AJ, Raybaud C (eds) Pediatric Neuroimaging, 6ed. Philadelphia: Walters Kluwer, 2019.
2. Heinz ER, Provenzale JM. Imaging Findings in Neonatal Hypoxia: A Practical Review. AJR 2009; 192:41–47.
3. Shalak L, Perlman JM. Hypoxic-ischemic brain injury in the term infant: current concepts. Early Hum Dev 2004;80:125–141.
4. Huang BY, Castillo M. Hypoxic-Ischemic Brain Injury: Imaging Findings from Birth to Adulthood. RadioGraphics 2008; 28:417– 439
5. Ghei SK, Zan E, Nathan JE, Choudhri A, Tekes A, Huisman T, Izbudak I. MR Imaging of Hypoxic-Ischemic Injury in Term Neonates: Pearls and Pitfalls. RadioGraphics 2014; 34:1047–1061
6. Bax M, Tydeman C, Flodmark O. Clinical and MRI correlates of cerebral palsy. The European cerebral palsy study. JAMA 2006;296:1602–1608.
7. Grant PE, Yu D. Acute injury to the immature brain

with hypoxia with or without hypoperfusion. *Radiol Clin North Am* 2006;44:63-77, viii

8. Ferriero DM. Neonatal brain injury. *N Engl J Med* 2004;351:1985-1995.
9. Vermeulen RJ, van Schie PE, Hendrikx L, et al. Diffusion-weighted and conventional MR imaging in neonatal hypoxic ischemia: two-year follow-up study. *Radiology* 2008;249(2):631-639.
10. Cabaj A, Bekiesińska-Figatowska M, Mądzik J. MRI patterns of hypoxic-ischemic brain injury in preterm and full term infants – classical and less common MR findings. *Pol J Radiol*, 2012; 77(3): 71-76.

# BÖLÜM 141

## DOĞUMSAL BRAKİYAL PLEXUS HASARI VE PERİFERİK SİNİR YARALANMALARI

Hatice Gamze POYRAZOĞLU<sup>1</sup>

### 1. OBSTETRİK BRAKİYAL PLEKSUS YARALANMALARI TANI, TEDAVİ YAKLAŞIMI

#### Giriş

Brakiyal pleksus (Şekil 1), servikal (C5-8) ve üst torasik (T1-T2) sinir köklerinden kaynaklanan, omuz ve kolun kaslarını ve derisini innerve eden, sinir füzyon ve bölünmeleri ağıdır. Doğum sırasında brakial pleksusa ait (C4, C5, C6, C7, C8 ve T1 (T2) kökleri, bunlardan oluşan trunkuslar, bunların alt dallarında oluşan zedelenmeye bağlı olarak gelişen, üst ekstremitenin çeşitli seviyelerde felçleri ve buna bağlı gelişen ikincil sorunlar ile karakterize bir klinik tablodur. Brakiyal plexusu oluşturan sinir ve dalları şekil-1 de verilmiştir. (şekil-1) Brakial pleksus yaralanmaları obstetrik nedenler dışında; travma, torakal çıkış sendromu, tümör infiltrasyonu, brakial nöritis ve basıya neden olan anevrizma gibi vasküler sorunlara bağlı olarak da gelişebilir.<sup>1</sup> Yenidoğan, obstetrik brakiyal plexus paralizisinin (OBPP) ilk klinik tanımlaması 1760 yılında yapılmıştır.<sup>2</sup> 1800'lü yıllarda ise OBPP nin farklı tipleri tanımlanmıştır. Günümüzde Duchenne – Erb paralizisi ya da Erb paralizisi olarak adlandırılan C5-C6

sinir kök hasarından kaynaklanan üst trunkus sinir hasarını, klumpke ise C8-T1 sinir köklerinden kaynaklanan alt trunkus hasarını tanımlamışlardır. C5 den -T1' e kadar tüm sinir köklerinin paralizisi ise total paralizisi olarak adlandırılmaktadır.<sup>3,4,5</sup>

OBPP ile ilgili tartışmalar genellikle etiyoloji ve tedavi yaklaşımları hakkındadır. Tanı bir kez konduğunda omuz distosisi veya obstetrik müdahale etiyolojisi ne sıklıkla katkıda bulunur? Rehabilitasyon terapilerinin rolü nedir? ne zaman cerrahi tedavi yapılmalıdır? ortopedik müdahale ne zaman gerekiyor? Parsiyel ya da tam iyileşme için prognoz nedir? Ne yazık ki, literatür incelendiğinde sorulan sorulara birçok farklı cevap verildiği ve tartışmaların devam ettiği görülmektedir.

#### Epidemiyoloji

Değişik ülkelerden farklı insidanslar bildirilmekle birlikte, OBPP'nin canlı doğumların %0,04 ila %2,5 kadarında oluştuğu kabul görmektedir.<sup>6,7,8,9,10</sup> Amerikan Kadın Hastalıkları ve Jinekologlar Derneği'nin (ACOG) 2014 yılında 40 retrospektif çalışmanın sistematik bir değerlendirmesini yaptığı çalışmada<sup>11</sup> ve Amerikan pediatrik veri taban analizini de içeren

<sup>1</sup> Doç. Dr., İstanbul Aydın Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD., hgpooyrazoglu@yahoo.com

- Yenidoğan brakial pleksus paralizisi nadirdir. OBPP için belirlenen tek risk faktörü omuz distosisidir. OBPP 'nin tahmin edilebileceği veya önlenilebileceği kanıtlanmış bir önlem yoktur.

Pratikte OBPP 3'e ayrılır; C5, C6 köklerini içeren hasar yaygın olarak görülen üst brakiyal pleksus hasarı, ara sıra C7 nin tutulumu tabloya eklenebilir nadiren ise C5-T1 arası plexus tutulumunun olduğu total brakiyal plexus hasarı ise nadir görülür.

- C5-C6 plexus hasarına bağlı üst trunkus hasarında el ve bilek hareketi korunurken ön kol ekstansiyonda, kol addüksiyon ve iç rotasyonda durur. C7 lezyonu üst trunkus hasarına eklendiğinde ise bilek ve parmaklarda flexionda mevcut tabloya eklenir. Total brakiyal plexus paralizisi ise bazen Horner sendromu eşliğinde kol felci ile ortaya çıkabilir.
- OBPP'nin tanısı klinik olarak doğumda kol zayıflığı brakial pleksus yaralanması ile uyumlu bir dağılıma uyduğunda konur. Çoğu durumda, tanı basittir. Cerrahi sinir onarımı veya rekonstrüksiyonu ihtiyacı ile ilgili terapötik kararlar için elektrodiagnostik çalışmalar ve görüntüleme yöntemlerine başvurulmalıdır. -Brakiyal plexus hasarı oluştuğunda Prognoz ve adli süreç nedeniyle, brakiyal pleksus hasarının meydana geldiği zaman belirlenmeye çalışmalıdır.
- İyileşme kanıtı için fizik ve ergoterapi ve gözlem süresi sıklıkla kullanılmaktadır.
- Üç ila dokuz ay içinde fonksiyonel iyileşme gerçekleşmezse, seçilmiş bazı vakalarda cerrahi müdahale önerilmektedir. Fakat cerrahi tedavinin uygulamanın zamanı ve faydaları hakkında görüş birliği yoktur. OBPP 'nin yönetiminde erken dönemde bu konu ile ilgili deneyimli uzmanların olduğu merkezlere hastaların yönlendirilmesi ve bu merkezlerde hasta takipleri daha iyi sonuçlara neden olabilmektedir.

## KAYNAKLAR

1. G. Leblebicioğlu. Brakial Pleksus Yaralanmaları Türk Nöroşirürji Dergisi, 2005, Git: 15, Sayı: 3, 227-249.
2. Mc Gillicuddy JE. Neonatal brachial plexus palsy-historical perspective. J Pediatr Rehabil Med 2011; 4:99.
3. Duchenne GBA. De l'électrisation localisée et de son application à la pathologie et à la thérapeutique, Troisième édition, J.B. Baillière, Paris 1872. p.357.
4. Erb WH. Ueber eine eigenthümliche Localisation von Lähmungen im Plexus brachialis, Carl Winter's Universität u. h. Heidelberg 1874.
5. Klumpke A. Contribution a l'étude des paralyses radiculaires du plexus brachial: Paralyses radiculaires totales, paralyses radiculaires inferieurs, de la participation du fillets sympathétique oculo-papillaires dans ces paralyses. Rev Med 1885; 5:591. 5:738.
6. Adler JB, Patterson RL. Erb's palsy. J Bone Joint Surg 49A: 1052-1064, 1967.
7. Clarke HM, Curtis Cc. An approach to obstetrical brachial plexus injuries. Hand Clinics 11:563-580, 1995.
8. Greenwald AG, Schute PC, Shiveley JL: Brachial plexus birth palsy: A 10 year report on the incidence and prognosis. J Pediatr Orthop 4: 689-692, 1984.
9. Hardy AE: Birth injuries of the brachial plexus: Incidence and prognosis. J Bone Joint Surg. 63B: 98-101, 1981.
10. Hoeksma AF, Wolf H, Oei, SL. Obstetrical brachial plexus injuries: incidence natural course and shoulder contracture. J Clin Rehabil 14: 523-526, 2000.
11. The American College of Obstetricians and Gynecologists Task Force on Neonatal Brachial Plexus Palsy. Incidence of neonatal brachial plexus palsy. In: Neonatal Brachial Plexus Palsy, Washington, D.C. 2014. p.1.
12. Foad SL, Mehlman CT, Ying J. The epidemiology of neonatal brachial plexus palsy in the United States. J Bone Joint Surg Am 2008; 90:1258.
13. The American College of Obstetricians and Gynecologists Task Force on Neonatal Brachial Plexus Palsy. Neonatal brachial plexus palsy and shoulder dystocia. In: Neonatal Brachial Plexus Palsy, Washington, D.C. 2014. p.41.
14. Alfonso DT. Causes of neonatal brachial plexus palsy. Bull NYU Hosp Jt Dis 2011; 69:11.
15. Executive summary: Neonatal brachial plexus palsy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Neonatal Brachial Plexus Palsy. Obstet Gynecol 2014; 123:902.
16. Ferrante MA. Brachial plexopathies: classification, causes, and consequences. Muscle Nerve 2004; 30:547.
17. Wilbourn AJ. Plexopathies. Neurol Clin 2007; 25:139.
18. Gherman RB, Ouzounian JG, Goodwin TM. Brachial plexus palsy: an in utero injury? Am J Obstet Gynecol 1999; 180:1303.
19. Ouzounian JG. Risk factors for neonatal brachial plexus palsy. Semin Perinatol 2014; 38:219.

20. Johnson GJ, Denning S, Clark SL, Davidson C. Pathophysiologic Origins of Brachial Plexus Injury. *Obstet Gynecol* 2020; 136:725.
21. Allen RH, Gurewitsch ED. Temporary Erb-Duchenne palsy without shoulder dystocia or traction to the fetal head. *Obstet Gynecol* 2005; 105:1210.
22. Paradiso G, Grañana N, Maza E. Prenatal brachial plexus paralysis. *Neurology* 1997; 49:261.
23. Dunn DW, Engle WA. Brachial plexus palsy: intrauterine onset. *Pediatr Neurol* 1985; 1:367.
24. ABİD A. Brachial Plexus Birth Palsy: Mngement During The First Year Of Life .*Orthopaedics&Traumatology: Surgery &Research* 102(2016) S125-132.
25. Malessy MJ, Pondaag W, Van Dijk JG. Electromyography, nerve action potential, and compound motor action potentials in obstetric brachial plexus lesions: validation in the absence of a "gold standard". *Neurosurgery* 2009; 65:A153.
26. Ouzounian JG, Korst LM, Miller DA, Lee RH. Brachial plexus palsy and shoulder dystocia: obstetric risk factors remain elusive. *Am J Perinatol* 2013; 30:303.
27. Suarez-Easton S, Zafran N, Garmi G, et al. Are there modifiable risk factors that may predict the occurrence of brachial plexus injury? *J Perinatol* 2015; 35:349.
28. Volpe JJ. Injuries of extracranial, cranial, intracranial, spinal cord, and peripheral nervous system structures. In: *Neurology of the Newborn*, 5th edition, Saunders, Philadelphia 2008. p.959
29. Van Dijk JG, Pondaag W, Malessy MJ. Obstetric lesions of the brachial plexus. *Muscle Nerve* 2001; 24:1451.
30. Bowerson M, Nelson VS, Yang LJ. Diaphragmatic paralysis associated with neonatal brachial plexus palsy. *Pediatr Neurol* 2010; 42:234.
31. Hoeksma AF, Wolf H, Oei SL. Obstetrical brachial plexus injuries: incidence, natural course and shoulder contracture. *Clin Rehabil* 2000; 14:523.
32. Ter Steeg AM, Hoeksma AF, Dijkstra PF, et al. Orthopaedic sequelae in neurologically recovered obstetrical brachial plexus injury. Case study and literature review. *Disabil Rehabil* 2003; 25:1.
33. Alfonso I, Alfonso DT, Price AE, Grossman JA. Cortical dysplasia and obstetrical brachial plexus palsy. *J Child Neurol* 2008; 23:1477.
34. Hervey-Jumper SL, Justice D, Vanaman MM, et al. Torticollis associated with neonatal brachial plexus palsy. *Pediatr Neurol* 2011; 45:305.
35. Chang KW, Yang LJ, Driver L, Nelson VS. High prevalence of early language delay exists among toddlers with neonatal brachial plexus palsy. *Pediatr Neurol* 2014; 51:384.
36. Noetzel MJ, Park TS, Robinson S, Kaufman B. Prospective study of recovery following neonatal brachial plexus injury. *J Child Neurol* 16: 488-492, 2001.
37. Yang LJS. Neonatal brachial plexus palsy management and prognostik factors.seminars in perinatology 38(2014)222-234.
38. Smith BW, Daunter AK, Yang LJS, Wilson TJ. On the Management of Neonatal Brachial Plexus Palsy—Replacing Old Paradigms AReview *JAMA Pediatr* 2018 Jun 1;172 (6):585-591. doi:10.1001/jamapediatrics.2018.0124
39. The American College of Obstetricians and Gynecologists Task Force on Neonatal Brachial Plexus Palsy. Anatomy and clinical presentation of neonatal brachial plexus palsy. In: *Neonatal Brachial Plexus Palsy*, Washington, D.C. 2014. p.51.
40. Van Dijk JG, Pondaag W, Buitenhuis SM, et al. Needle electromyography at 1 month predicts paralysis of elbow flexion at 3 months in obstetric brachial plexus lesions. *Dev Med Child Neurol* 2012; 54:753.
41. Pillen S, Semmekrot B, Meulstee J, et al. Ultrasound of the cervical roots and brachial plexus in neonates. *Muscle Nerve* 2015; 51:35.
42. Spinner RJ, Kline DG. Surgery for peripheral nerve and brachial plexus injuries or other nerve lesions. *Muscle Nerve* 2000; 23:680.
43. Lin H, Hou C, Chen D. Modified C7 neurtization for the treatment of obstetrical brachial plexus palsy. *Muscle Nerve* 2010; 42:764.
44. Louden EJ, Broering CA, Mehlman CT, et al. Meta-analysis of function after secondary shoulder surgery in neonatal brachial plexus palsy. *J Pediatr Orthop* 2013; 33:656
45. Bauer AS, Shen PY, Nidecker AE, et al. Neonatal Magnetic Resonance Imaging Without Sedation Correlates With Injury Severity in Brachial Plexus Birth Palsy. *J Hand Surg Am* 2017; 42:335.
46. Medina LS, Yaylali I, Zurakowski D, et al. Diagnostic performance of MRI and MR myelography in infants with a brachial plexus birth injury. *Pediatr Radiol* 2006; 36:1295.
47. Arad E, Stephens D, Curtis CG, Clarke HM. Botulinum toxin for the treatment of motor imbalance in obstetrical brachial plexus palsy. *Plast Reconstr Surg* 2013; 131:1307
48. Alyanak B, Kılınçaslan A, Kutlu L, et al. Psychological adjustment, maternal distress, and family functioning in children with obstetrical brachial plexus palsy. *J Hand Surg Am* 2013; 38:137.
49. Akel BS, Öksüz Ç, Oskay D, et al. Health-related quality of life in children with obstetrical brachial plexus palsy. *Qual Life Res* 2013; 22:2617 86-88.
50. Sarac C, Bastiaansen E, Van der Holst M, et al. Concepts of functioning and health important to children with an obstetric brachial plexus injury: a qualitative study using focus groups. *Dev Med Child Neurol* 2013; 55:1136.
51. The American College of Obstetricians and Gynecologists Task Force on Neonatal Brachial Plexus Palsy. Patterns of neonatal brachial plexus palsy and outcomes. In: *Neonatal Brachial Plexus Palsy*, Washington, D.C. 2014. p.65.,89.
52. Lagerkvist AL, Johansson U, Johansson A, et al. Obstetric brachial plexus palsy: a prospective, population-based study of incidence, recovery, and residual impairment at 18 months of age. *Dev Med Child Neurol* 2010; 52:529
53. Domino J, McGovern C, Chang KW, et al. Lack of physician-patient communication as a key factor associated with malpractice litigation in neonatal brachial plexus palsy. *J Neurosurg Pediatr* 2014; 13:238.

ve lezyonun yeri, aksonal iyileşme ve distal aksonal filizlenmeye bağlı olarak aksonal komponentin yavaş iyileşmesi izler. Germe egzersizleri ile kas liflerinde hipertrofi gelişebilir. Hasarlanmadan birkaç hafta sonra ek iyileşme sağlanır. Tipik olarak bu tip hasarlanmalı hastalar nispeten hızlı, fakat tam olmayan iyileşme gözlenmektedir. Duyusal iyileşmeler, motor iyileşmeler plato düzeyine ulaştıktan sonra da devam edebilir.<sup>1</sup>

Parsiyel aksonometrik lezyonlarda distal aksonal filizlenmeye bağlı erken inkomplet iyileşme ve aksonal rejenerasyon tarafından oluşturulan geç iyileşme fazından oluşan bimodal iyileşme şekli görülebilir.<sup>1</sup>

Nörometrik lezyonlar kötü prognozludur. İyileşme yalnızca aksonal rejenerasyona bağlıdır. Daha önce bahsedildiği gibi aksonal rejenerasyon hızı hasarlanmanın yerine bağlıdır ve proksimal lezyonlarda iyileşme daha hızlıdır. Keskin laserasyonlara göre ezilme yaraları genellikle daha hızlı iyileşir. Bu nedenle yaralanmaya yakın kaslarda öncelikle denervasyon, reinervasyon için kanıtları tespit etmek için 2-4 ay beklenmesi tavsiye edilir. Kendiliğinden iyileşen, reinervasyon kanıtları görülen bazı lezyonlar konservatif tedavi edilir. Aksonal rejenerasyon kanıtları olmayan lezyonlar cerrahiye gönderilmelidir. Travmatik nöropatilerin periyodik izlemi bireyselleştirilmelidir. Sinir iyileşmesi eğer gerekli ise en az üç yıl takip edilebilir.<sup>2,15</sup>

## KAYNAKLAR

1. Simionescu L. An up to date Traumatic Mononeuropathies. Section Ed. Shefner JM. Deputy Ed. Goddeau RP. March 2021 (Last up to date Feb. 24, 2021)
2. Robinson LR. Traumatic injury to peripheral nerves. *Muscle Nerve* 2000; 23:863.
3. Rutkove SB. An up to date overview of lower extremity peripheral nerve syndromes. Section Ed. Shefner JM. Deputy Ed. Eichler AF. March 2018. (Last up to date Aug. 2017).
4. Sunderland S. The anatomy and physiology of nerve injury. *Muscle Nerve* 1990; 13:771.
5. Sunderland S. Nerve Injuries and Their Repair: A Critical Appraisal, Churchill Livingstone, Edinburgh 1991.
6. Stewart JD. Fokal peripheral Neuropathies. 2nd ed, Raven Press, New York 1993.
7. Erra C, De Franco P, Granata G et al. Secondary posterior interosseous nerve lesions associated with humeral fractures. *Muscle Nerve*. 2016; 53:375
8. Poage C, Roth C, Scott B. Peroneal Nerve Palsy: Evaluation and Management. *J. Am Acad Orthop Surg* 2016; 24:1-10
9. Kim DH, Kline DG. Management and results of peroneal nerve lesions. *Neurosurgery* 1996; 39:312
10. Katirji B. Peroneal nerve. In: Neuromuscular Function and Disease: Basic, Clinical, and Electrophysiological Aspects, 1st ed, Brown WF, Bolton CF, Aminoff MJ (Eds), W.B. Saunders, Philadelphia 2002. Vol 1, p.981.
11. Moore AE, Stringer MD. Iatrogenic femoral nerve injury: a systematic review. *Surg Radiol Anat* 2011; 33:649.
12. Weiss JM, Tolo V. Femoral nerve palsy following iliopsoas hematoma. *Orthopedics* 2008; 31:178
13. Nefiss M, Tebourbi A, Ben Maatoug A, Bouzidi R. Femoral nerve paralysis complicating a post-traumatic iliopsoas haematoma. *BMJ Case Rep* 2018; 2018.
14. Hobson-Webb LD, Juel VC. The three dimensional assessment of peripheral nerve injury: an integrated clinical, neurophysiologic and sonographic approach. *Clin Neurophysiol* 2013; 124:1053
15. Katirji B. Electromyography in Clinical Practice: A Case Study Approach, Mosby, St. Louis 1998. p.302
16. Robinson LR. How electrodiagnosis predicts clinical outcome of focal peripheral nerve lesions. *Muscle Nerve* 2015; 52:321.
17. Francel PC, Francel TJ, Mackinnon SE, Hertl C. Enhancing nerve regeneration across a silicone tube conduit by using interposed short-segment nerve grafts. *J Neurosurg* 1997; 87:887.
18. Grant GA, Goodkin R, Kliot M. Evaluation and surgical management of peripheral nerve problems. *Neurosurgery* 1999; 44:825
19. Nerve Injuries: Operative Results for Major Nerve Injuries, Entrapments, and Tumors, 1st ed, Kline D, Hudson A (Eds), Saunders, Philadelphia 1995.
20. Aggarwal A, Srivastava DN, Jana M, et al. Comparison of Different Sequences of Magnetic Resonance Imaging and Ultrasonography with Nerve Conduction Studies in Peripheral Neuropathies. *World Neurosurg* 2017; 108:185.
21. Ahlawat S, Belzberg AJ, Fayad LM. Utility of Magnetic Resonance Imaging for Predicting Severity of Sciatic Nerve Injury. *J Comput Assist Tomogr* 2018; 42:580
22. Takagi T, Nakamura M, Yamada M, et al. Visualization of peripheral nerve degeneration and regeneration: monitoring with diffusion tensor tractography. *Neuroimage* 2009; 44:884
23. Meek MF, Stenekes MW, Hoogduin HM, Nicolai JP.

- In vivo three-dimensional reconstruction of human median nerves by diffusion tensor imaging. *Exp Neurol* 2006; 198:479.
24. Gruber H, Peer S, Meirer R, Bodner G. Peroneal nerve palsy associated with knee luxation: evaluation by sonography--initial experiences. *AJR Am J Roentgenol* 2005; 185:1119.
  25. Smith BW, Sakamuri S, Spain DA, et al. An update on the management of adult traumatic nerve injuriesreplacing old paradigms: A review. *J Trauma Acute Care Surg* 2019; 86:299.
  26. Garozzo D, Ferraresi S, Buffatti P. Surgical treatment of common peroneal nerve injuries: indications and results. A series of 62 cases. *J Neurosurg Sci* 2004; 48:105.
  27. Parry GJ. Electrodiagnostic studies in the evaluation of peripheral nerve and brachial plexus injuries. *Neurol Clin* 1992; 10:921.
  28. Kim DH, Murovic JA, Tiel RL, Kline DG. Management and outcomes in 318 operative common peroneal nerve lesions at the Louisiana State University Health Sciences Center. *Neurosurgery* 2004; 54:1421.

# BÖLÜM 142

## BRAKİAL PLEKSUS HASTALIKLARI VE TUZAK NÖROPATİLERDE EMG BULGULARI VE TEDAVİ

Mehmet Fatih YETKİN<sup>1</sup>  
Şeyma BENLİ<sup>2</sup>

### BRAKİAL PLEKSUS

Brakial pleksus, alt servikal ve üst torasik sinir köklerinden oluşan karmaşık bir anatomik yapıdır. Brakial pleksusun ayrıntılı anatomik bilgisi radikülopati ile mononöropati arasında ayırım yapmak için ve pleksusun kendisini içeren lezyonların lokalizasyonlarında faydalı bir yaklaşım sağlar. Bu bölümde brakial pleksus anatomisi, brakial pleksopatilerin genel klinik özellikleri, EMG bulguları ve tedavilerinden bahsedilecektir.

### BRAKİAL PLEKSUS ANATOMİSİ

Brakial pleksus üst ekstremité, omuz ve üst göğüs kaslarının uyarılmasını sağlayan ve bu bölgelerin duyusunu taşıyan sinirleri dağıtan karmaşık bir anatomik oluşumdur. Sinir lifleri farklı bölgelerden gelip birbiriyle birleşerek kendi hedef organlarına ulaşırlar.

Servikal beşinci, altıncı, yedinci, sekizinci ve birinci torakal (C5, C6, C7, C8 ve T1) spinal sinirlerin ventral dallarının birleşmesi ile brakial pleksus ortaya çıkar. Bunlar brakial pleksusun köklerini oluşturular. Daha sonra aksiller çukura doğru ilerlerken trunkus, divizyon ve kordları oluşturur.<sup>1</sup>

Omurilikten ayrılan ventral ve dorsal sinir kökleri spinal sinirleri oluşturmak üzere nöral foramene ilerler. Ventral kökler motor lifleri taşıırken, dorsal kökler duyusal lifleri taşımakla görevlidirler. Ventral ve dorsal kökler birleşmeden hemen öncesinde birinci derece duyu hücreleri olan dorsal kök gangliyonu bulunur. Nöral foramen- de ventral ve dorsal kökler birleşerek bir spinal sinir oluşturur. Nöral foramen- den çıkar çıkmaz spinal sinir ventral ve dorsal dallarını verir (Şekil 7).<sup>1</sup>

C5 ve C6 kökleri birleşerek üst trunkusu, C7 kökü orta trunkusu, C8 ve T1 kökleri birleşerek alt trunkusu oluşturur. Üst ve orta trunkus lateral ve posterior kordlara dallar verir. Alt trunkus ise posterior ve medial kordlara dallar verir. Lateral kord muskulokütanöz sinir olarak sonlanır ve median sinire dal verir. Arka korddan aksiller ve radial sinirler oluşur. Medial kord median sinire katkıda bulunur ve ulnar sinir olarak sonlanır.<sup>2</sup>

### BRAKİAL PLEKSOPATİLERİN GENEL KLİNİK ÖZELLİKLERİ

Brakial pleksus zedelenmesi travmatik ve travmatik olmayan sebepler olarak ikiye ayrılır.

<sup>1</sup> Doç. Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji AD., drfatihmehmet@gmail.com

<sup>2</sup> Arş. Gör. Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji AD., seymabenli@outlook.com

uygulanmalı ve dar ayakkabılardan kaçınılmalıdır. Fayda görmeyen olgularda yine cerrahi düşünülmelidir.<sup>8</sup>

## KAYNAKLAR

1. Gilcrease-Garcia BM, Deshmukh SD, Parsons MS. Anatomy, Imaging, and Pathologic Conditions of the Brachial Plexus. Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc. 2020;406:1686-714.
2. Johnson EO, Vekris M, Demesticha T, Soucacos PN. Neuroanatomy of the brachial plexus: normal and variant anatomy of its formation. Surgical and radiologic anatomy : SRA. 2010;323:291-7.
3. Tharin BD, Kini JA, York GE, Ritter JL. Brachial plexopathy: a review of traumatic and nontraumatic causes. AJR American journal of roentgenology. 2014;2021:W67-75.
4. Ferrante MA. Brachial plexopathies. Continuum (Minneapolis, Minn). 2014;20(5 Peripheral Nervous System Disorders):1323-42.
5. O'Berry P, Brown M, Phillips L, Evans SH. Obstetrical Brachial Plexus Palsy. Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care. 2017;477:151-5.
6. Preston, D. C. and B. E. Shapiro (2013). 30 - Brachial Plexopathy. Electromyography and Neuromuscular Disorders (Third Edition). D. C. Preston and B. E. Shapiro. London, W.B. Saunders: 468-486.
7. Gaudino, W. (2004). Chapter 18 - Brachial Plexopathies. Easy EMG. L. Weiss, J. Silver and J. Weiss. Edinburgh, Butterworth-Heinemann: 171-180.
8. Emre M. Nöroloji Temel Kitabı (Book of Basic Neurology). Ankara, Turkey: Güneş Publishing; 2013.
9. Siao, Peter & Cros, Didier & Vucic, Steve. (2011). Practical Approach to Electromyography. 10.1891/9781617050053.

# BÖLÜM 143

## PEDİATRİK PERİFERİK SİNİR TRAVMALARI VE CERRAHİ YÖNETİMİ

Şükrü ORAL<sup>1</sup>  
Ahmet KÜÇÜK<sup>2</sup>

### TANIM-ETYOLOJİ

Periferik sinir, bağ dokusu ile çevrenmiş sinir lifleri demetidir. Periferik sinir sistemi, beyinden ayrılan kraniyal sinirler (12 çift), medulla spinalisten ayrılan 31 çift spinal sinir ve bu sinirlerin oluşturduğu ganglionlardan oluşur. Toplamda 43 çift periferik sinir vardır. Periferik sinirler duyu, motor ve otonomik sinir liflerinden oluşur. Tüm travma hastalarında periferik sinirlerin etkilenme oranı %2,8'dir.<sup>1</sup> Periferik sinir yaralanmaları, genellikle enjeksiyon, keskin nesnelere yaralanmalar, kırıklar, hayvan ısırılmaları, sıkışmaya ve gerilmeye sekonder künt travmalar sonucu oluşmaktadır.<sup>1-3</sup>

### ANATOMİ-HİSTOLOJİ

Nöronlar sinir sisteminin en küçük fonksiyonel birimidir. 3 bölümden oluşur (Resim 1). Bunlar;

1. Dendrit: Çevreden gelen impulsları alan, sayıca çok ve kısa olan hücre gövdelerindeki uzantılardır.
2. Akson: hücreye gelen uyarıları başka bir hücreye ileten uzun ve tek olan yapıdır.

Akson distal kısmı dallanmış ve genişlemiştir. Buraya sinaptik yumru adı verilir ve

burası nörotransmitter salgılar. Periferik sinir aksonları iç kısımda miyelin kılıf ile sarılmışlardır. Miyelin kılıf dışında nörolemma ya da schwann kılıfı olarak adlandırılan ince bir tabaka bulunur. Miyelin kılıflar arasında bulunan geçiş bölgelerinde Ranvier Boğumu denir. Akson ve schwann hücreleri endonöryum olarak adlandırılan bağ dokusu ile çevrenmiştir.

3. Perikaryon (Hücre Gövdesi): Nükleus ve membran ile çevrili sitoplazmasını içeren ana bölümdür. Organeller bu bölümde bulunur.

Birkaç sinir lifinden oluşan sinir demeti yapısında fasikül adı verilir ve perinöryum olarak isimlendirilen bağ dokusu ile çevrilidir. Tam bir periferik siniri saran bağ dokusu ise epinöryum adını alır. Epinöryum çevresinde mezonöryum denilen ve sinirin beslenmesini sağlayan gevşek bağ dokusu bulunur.

### FİZYOPATOLOJİ

Periferik sinir hasarından sonra metabolik ve morfolojik birçok fizyopatolojik olay meydana gelir. Seddon sinir hasarını şiddetine göre üç bölüme ayırmıştır.<sup>4</sup> (Tablo 1)

<sup>1</sup> Doç.Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroşirürji AD., sukruor@yahoo.com

<sup>2</sup> Doç. Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroşirürji AD., drahmekucuk@hotmail.com

**Vaka 2**

2 ay önce 15 yaşında erkek hasta kesici aletle yaralanma sonrasında sol ulnar sinirde Evre III yaralanma görülmektedir (Resim 4-A-B-C). Sol ulnar sinir trasesinde hipoestezi ve 4-5 parmakta 4/5 kuvvet kaybı kliniği ile polklinikte değerlendirildi. EMG de rejenerasyon ve sinir aksiyon potansiyeli izlenmeyen hastaya cerrahi planlandı. Hasta sonrasında ameliyata alınarak mikrocerrahi ile 8/0 sütür ile epinöral onarım yapıldı (Resim 4-D) ve tüm kol ateli yapıldı. Takiplerde 4 ayda kuvvet kazanımları oldu.

**KAYNAKLAR**

1. Bhandari PS. Management of peripheral nerve injury. *Journal of clinical orthopaedics and trauma* 2019;10:862-866.
2. Costales JR, Socolovsky M, Sánchez Lázaro JA, Álvarez García R. Peripheral nerve injuries in the pediatric population: a review of the literature. Part I: traumatic nerve injuries. *Child's nervous system : ChNS : official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery* 2019;35:29-35.
3. Devi BI, Konar SK, Bhat DI, Shukla DP, Bharath R, Gopalakrishnan MS. Predictors of Surgical Outcomes of Traumatic Peripheral Nerve Injuries in Children: An Institutional Experience. *Pediatric neurosurgery* 2018;53:94-99.
4. SEDDON HJ. THREE TYPES OF NERVE INJURY. *Brain* 1943;66:237-288.
5. Sunderland S. The anatomy and physiology of nerve injury. *Muscle & nerve* 1990;13:771-784.
6. Ho ES. Evaluation of pediatric upper extremity peripheral nerve injuries. *Journal of hand therapy : official journal of the American Society of Hand Therapists* 2015;28:135-142; quiz 143.
7. Langridge B, Griffin MF, Akhavani MA, Butler PE. Long-Term Outcomes following Pediatric Peripheral Nerve Injury Repair. *Journal of hand and microsurgery* 2020;12:27-31.
8. Kamble N, Shukla D, Bhat D. Peripheral Nerve Injuries: Electrophysiology for the Neurosurgeon. *Neurology India* 2019;67:1419-1422.
9. Wang E, Inaba K, Byerly S, et al. Optimal timing for repair of peripheral nerve injuries. *The journal of trauma and acute care surgery* 2017;83:875-881.
10. Myckatyn TM, Mackinnon SE. Microsurgical repair of peripheral nerves and nerve grafts. . *Grabb Plastic Surgery*, 6th edition, eds: Aston SJ, Beasley RW, Thorne CHM, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia2007: 73.
11. Harris D. Microsurgical methods in peripheral nerve repair. *Journal of the Royal Society of Medicine* 1980;73:48-53.