

NÖROLOJİK MUAYENE, İNCELEME VE HASTALIKLARI

Editörler

Refik KUNT
Selma TEKİN

© Copyright 2020

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.

ISBN

978-605-258-940-3

Sayfa ve Kapak Tasarımı

Akademisyen Dizgi Ünitesi

Kitap Adı

Nörolojik Muayene,
İnceleme ve Hastalıkları

Yayıncı Sertifika No

25465

Editörler

Refik KUNT
Selma TEKİN

Baskı ve Cilt

Sonçağ Matbaacılık

Bisac Code

MED056000

Yayın Koordinatörü

Yasin Dilmen

DOI

10.37609/akya.411

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 dayanak oluşturmaya, 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

Yenişehir / Ankara

Tel: 0312 431 16 33

siparis@akademisyen.com

www.akademisyen.com

ÖNSÖZ

Nöroloji, tıbbi olarak sinir sistemini inceleyen bir bilim dalı olmakla birlikte günlük hayatımızda düşüncelerimizin oluşturulması, bir eylemin planlanması, harekete geçirilmesi vb. gibi daha birçok alanda oldukça önemli bir yere sahip olan vazgeçilmez bir klinik bilim dalıdır. Amacımız; tıp fakültesinde eğitim gören nöroloji hakkında aklında soruları olan öğrencilerimiz, nöroloji alanında uzmanlaşma yolunda ilerleyen Asistan Doktorlarımız, hasta yoğunluğu ile karşı karşıya olan Uzman Doktorlarımız ve yararlanmak isteyen tüm bilim camiası için bilimsel ve pratik bir eser ortaya koymaktı. Bu amaçla yazarları uzman hekimler ve öğretim üyelerinden oluşan, bilim dili Türkçe'nin sade bir şekilde kullanıldığı, güncel kaynaklar ışığında kullanımı kolay NÖROLOJİK MUAYENE, İNCELEME VE HASTALIKLAR isimli kitabımızı sizler için hazırladık.

Eserimizin oluşumunda yoğun iş hayatına rağmen bilim dünyasına faydalı olabilmek adına emekleri geçen tüm yazarlarımıza ve editörlük süreci boyunca desteklerini, güvenlerini, sevgilerini daima hissettiren ailelelerimize teşekkürler ederiz.

Değerli hekim arkadaşımız Dr.Can Özlü'nün teşviki ve katkısı sonucunda hazırladığımız NÖROLOJİK MUAYENE, İNCELEME VE HASTALIKLAR kitabımızın tüm hekim arkadaşlarımıza yararlı olması dileğiyle...

Editör

Selma TEKİN

Refik KUNT

İÇİNDEKİLER

A) NÖROLOJİK MUAYENE

Bölüm 1	Bilinç ve Yüksek Kortikal Fonksiyonlar Muayenesi	1
	<i>Esra ACIMAN DEMİREL</i>	
Bölüm 2	Kranyal Sinir Sistemi ve Muayenesi	13
	<i>Damla KIZILTAN ÇELİK</i>	
Bölüm 3	Motor Sistem Muayenesi	21
	<i>Özlem ŞAHİN</i>	
Bölüm 4	Duyu Muayenesi	27
	<i>Caner BAYDAR</i>	
Bölüm 5	Yürüme ve Koordinasyon Muayenesi	37
	<i>Özge ÖCEK</i>	
Bölüm 6	Refleks Muayenesi	53
	<i>Duygu ARAS SEYİT</i>	
Bölüm 7	Nörolojik Muayenede İnceleme	59
	<i>Özge YAĞCIOĞLU YASSA</i>	
Bölüm 8	Komalı Hasta Muayenesi ve Beyin Ölümü	65
	<i>Yıldız TEZEL BAYDAR</i> <i>Pınar AYVAT</i>	

B) NÖROLOJİK İNCELEMELER

Bölüm 9	Elektroensefalografi	79
	<i>Demet ŞEKER</i>	
Bölüm 10	Sinir İleti İncelemeleri, Elektromiyografi, Uyandırılmış Potansiyeller	99
	<i>Gönül AKDAĞ</i>	
Bölüm 11	Nöroradyoloji	103
	<i>Merve YAZOL</i> <i>Halil ÖZER</i>	
Bölüm 12	Beyin Omurilik Sıvısı (Bos) İncelemesi	115
	<i>Selma AKSOY</i>	

Bölüm 13	Polisomnografi	121
	<i>Sevgi FERİK</i>	

C) NÖROLOJİK HASTALIKLAR

Bölüm 14	Baş Ağrısı	129
	<i>Ayşe Seda EREN</i>	
Bölüm 15	Baş Dönmesi.....	145
	<i>Onur YİĞİTASLAN</i>	
Bölüm 16	Geçici İskemik Atak	159
	<i>Refik KUNT</i>	
Bölüm 17	İskemik İnme.....	165
	<i>H. Armağan UYSAL</i>	
Bölüm 18	Hemorajik İnme.....	179
	<i>İrem İLGEZDİ</i>	
Bölüm 19	Serebral Venöz Tromboz	195
	<i>Levent ÖCEK</i>	
Bölüm 20	Epilepside Tanı, Klinik Sınıflandırma ve Epileptik Sendromlar	207
	<i>Bahar SAY</i>	
Bölüm 21	Epilepside Tedavi ve İzlem Prensipleri	221
	<i>Ulufar ÇELEBİ</i>	
Bölüm 22	Demans ve Kognitif İşlev Bozuklukları.....	239
	<i>Görkem TUTAL GÜRSOY</i>	
Bölüm 23	Hareket Bozuklukları	253
	<i>Fatma AKKOYUN ARIKAN</i>	
Bölüm 24	Multipl Skleroz.....	265
	<i>Cennet Nalan KUŞ SOYDER</i>	
Bölüm 25	Santral Sinir Sisteminin Diğer İdiyopatik İnflamatuvar Demiyelizan Hastalıkları ve Multipl Skleroz Varyantları.....	301
	<i>Cennet Nalan KUŞ SOYDER</i>	
Bölüm 26	Polinöropatiler	327
	<i>Fatma ALTUNTAŞ KAYA</i>	
Bölüm 27	Nöropatik Ağrı ve Periferik Nöropatiler	341
	<i>Tuğçe TOPTAN</i>	
Bölüm 28	Motor Nöron Hastalığı	357
	<i>Tehran ALİYEVA</i>	
Bölüm 29	Miyopatiler	365
	<i>Meltem Hale GÖKMEN</i>	

Bölüm 30	Nöromusküler Bileşke Bozuklukları ve Miyastenia Gravis.....	375
	<i>Mustafa ÇETİNER</i>	
Bölüm 31	Serebellar Hastalıklar	389
	<i>Orhan SÜMBÜL</i>	
Bölüm 32	Otonom Sinir Sistemi	413
	<i>Mehlika PANPALLI ATEŞ</i>	
Bölüm 33	Uyku Bozuklukları	427
	<i>Selma TEKİN</i>	
Bölüm 34	Beyin ve Medulla Spinalis Travmaları.....	435
	<i>Ramazan PAŞAHAN</i>	
Bölüm 35	Santral Sinir Sistemi Enfeksiyonları	441
	<i>Güven ARSLAN</i> <i>Meryem Tuba GÖKSUNGUR</i>	
Bölüm 36	Santral Sinir Sisteminin Metabolik Hastalıkları.....	451
	<i>Fatma ŞİMŞEK</i>	
Bölüm 37	Sinir Sisteminin Nutrisyonel ve Toksik Hastalıkları	465
	<i>Adnan Burak BİLGİÇ</i>	
Bölüm 38	Kafa İçi Basıncı Değişiklikleri	479
	<i>Nuray BİLGE</i>	
Bölüm 39	Nöro-Onkoloji	491
	<i>Ali KARADAĞ</i>	
Bölüm 40	Sistemik Hastalıklara İkincil Nörolojik Hastalıklar	505
	<i>Ahmet YILDIRIM</i>	
Bölüm 41	Nörogenetik Hastalıklar	521
	<i>Bülent YAPRAK</i> <i>Sibel ÇIPLAK</i> <i>Serhat SEYHAN</i>	

Bölüm 1

BİLİNÇ VE YÜKSEK KORTİKAL FONKSİYONLAR MUAYENESİ

Esra ACIMAN DEMİREL¹

GİRİŞ

Santral sinir sistemi hastalıklarında nörolojik muayenenin önemi büyüktür. Nörolojik muayene bilinç muayenesi ile başlar. Bilinç bireyin uyanık, kendinden ve çevresinden haberdar olması durumudur. Bilinç muayenesi mental durum muayenesi, uyanıklık ve uyanıklığın sürdürülmesi, dikkat, oryantasyon ve yönelim gibi işlevleri değerlendirmeye yönelik olmalıdır.

Yüksek kortikal fonksiyonlar konuşma, anlama, tekrarlama, isimlendirme, okuma ve yazma, praksi ve gnozi yetenekleridir. Yüksek kortikal fonksiyon muayenesinde tüm bu alanlar değerlendirilmelidir.

BİLİNÇ MUAYENESİ

Bilinç: Bilinç, tarihin ilk çağlarından tanımlanması zor bir kavram olmuştur. Felsefe, din ve pozitif bilimler gibi farklı alanlarda çalışan bilim adamları için bilinç farklı anlamlar taşımıştır (1,2). Bilinç temel olarak beynin bir işlevidir. Farkında olma durumu olarak tanımlanır. Bilinç sözcüğü latin kökenli olup “cum” ve “scio” köklerinden oluşmaktadır. Bu latin köken “bireyin kendisi ve çevresiyle paylaşılan bilgi” anlamında kullanılmaktadır (3). Bilinç bireyin uyanık, kendinden ve çevresinden haberdar olması durumudur.

Bilinç 2 temel durum olarak ele alınmaktadır. 1-Uyanıklık durumu: Uyanıklık, çevreden gelen

uyaran ve duyuşal girdilere verilen yanıtlılık ve bununla ilişkili süreçler olarak tanımlanmaktadır. Uyanıklık; uykudan komaya kadar değişebilen ve normal uyanıklığı içeren süreçleri kapsamaktadır. 2- Algısal farkındalık durumu; Farkındalık iç ve dış uyaranları ayırt edebilmekle ilişkilidir Algısal farkındalığın 3 temel özelliği vardır; 1) Kişiye özeldir 2) Anıların, deneyimlerin devamlılığı ve birbirleriyle bağlantısı vardır, 3) Amaca yönelik tutum vardır. (3) 3- Yönelim: Bireyin kişi, yer ve zamanın farkında olmasıdır (2).

Bilincin komponentleri farklı nöroanatomik sistemler ile yürütülür. Uyanıklık retiküler aktivasyon sistemi (RAS) ile yürütülür. RAS, beyin sapına yerleşmiş, orta pons düzeyinden başlayıp talamus ve hipotalamus yapılarına uzanan yükselen kolonlardan oluşur. RAS aracılı uyarılar talamustaki retiküler nükleuslardan çıkan liflerle serebral kortikal fonksiyonlarına katılır. RAS'ın uyanıklık üzerindeki rolü ve anatomik yerleşimi, 1949 yılında Moruzzi ve Magoun tarafından geniş çaplı araştırılmalar sonucu ortaya konmuştur. Beyin sapında bilinç aktivasyonunu sağlayan nükleuslar olduğu gösterilmiştir. RAS'ın beyin sapında bulunduğu ve bu yapının talamus ve hipotalamusa kadar uzandığı tespit edilmiştir. Daha sonra yapılan çalışmalar ile retiküler formasyonun sensoriyal sistemlerden kollateraller olarak talamusa ulaştığı, buradaki intralaminar çekirdekler ile

¹ Dr. Öğretim Üyesi Esra Acıman Demirel, Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji ABD, esraaciman@yahoo.com

zoryantasyon ile karakterizedir.

Minör hemisferin parietal lob lezyonlarında hastada vücut şemasına ait bozukluklar görülebilir. **Ototopagnozi:** Hasta vücudunun bir yarısını bir parçasını tanımaz, kendisinin olduğunu algılamaz. Başkasına ait olduğunu ileri sürebilir. **Anozognozi:** Hasta nörolojik defisitinin farkında değildir. Anozognozinin ileri derecede olduğu vakalarda inkar eder. Bu iki tablo hemen daima sol hemiplejili hastalarda görülür.

Gerstmann Sendromu: Hasta kendi veya başkasının parmaklarını tanımaz. Örneğin işaret, yüzük parmağını seçip göstermesi istendiğinde göstermez, ayırımını yapamaz. Buna **parmak agnozisi** adı verilir. Ayrıca sağ-sol dezoriyantasyonu vardır, hesap yapması bozuktur (akalküli) ve agrafisi vardır. Parieto-temporo -okspital bölgedeki lezyonlarda görülür (14).

Sonuç

Kapsamlı bir bilinç değerlendirmesi uyanıklık ve kısa mental durum muayenelerinin bütünüdür. En yaygın kullanılan GKS' dir. Four skor da bilinç değerlendirilmesi açısından kullanılmaya başlamıştır. Afazi, apraksi, agnozi, aleksi, agrafi yüksek kortikal işlev bozukluklarıdır ve yüksek kortikal fonksiyon muayenesinde bu alanlar değerlendirilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Bilinç, Afazi, Apraksi, Agnozi, Agrafi, Aleksi

KAYNAKLAR

- Özmenoğlu M, Altunayoglu V. Bilinç Bozukluğuna Yol Açan Mekanizmalar. Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences, 2007;3.5: 4-9.
- Tanrıdağ O. Bilinç Kavramının Nöroloji Pratiği Açısından İrdelenmesi. Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences, 2007;3.5: 1-3.
- Kocaman A. Bilinç Bozukluklarının Sınıflandırılması ve Komada Nörolojik Değerlendirme. Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Science. 2007; 3.5: 10-23.
- Parvizi J, Damasio AR. Neuroanatomical correlates of brainstem coma. Brain. 2003;126:1524-36.
- Zeman A, Grayling AC, Cowey. Contemporary theories of consciousness J Neurology, Neurosurgery and Psychiatry. 1997;62:549-52.
- Saip S. Bilinç Bozukluğunda İlk Yaklaşım ve Tedavi. Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences. 2007; 3.5: 104-110.
- Laureys S, Owen AM, Schiff ND. Brain function in coma, vegetative state, and related disorders. Lancet Neurol 2004;3: 537-46.
- Bahar SZ, Aktin E. Koma ve Komalı Hastanın Muayenesi. Nöroloji 2009 : (Editörler: A.Emre.Öge, Betül Baykan, Başar Bilgiç). (elektronik adres: itfnoroloji)
- Arlı ŞK. Bilinç Durumunu Değerlendirmek İçin Kullanılabilecek Yeni Bir Ölçek: Four Skor. ACU Sağlık Bil Derg. 2018; 9(3):220-222
- Wijdicks EF, Bamlet WR, Maramattom BV, Manno EM, McClelland RL. Validation of a new coma scale: The FOUR score. Annals of Neurology 2005; 58:585-93.
- Örken DN, Sağduyu AK, Şirin H, Işı kara CT, Gökçe M, Sütlaş N ve ark. Yeni bir koma değerlendirme ölçeği olan FOUR Skorun Türkçe çevirisinin güvenilirlik çalışması. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2010;27:28-31.
- Wijdicks EF, Rabinstein AA, Bamlet WR, Mandrekar JN. FOUR score and Glasgow Coma Scale in predicting outcome of comatose patients: A pooled analysis. Neurology 2011; 77:84-5.
- Campbell, WW (2008).Dejong's The Neurologic Examination. (Neşe Çelebisoy) içinde (s. 71-79) İstanbul: Güneş Tıp Kitabevleri.
- Öktem Ö, Bahar SZ, Aktin E. Afazi, Apraksi, Agnozi. Nöroloji 2019 : (Editörler: A.Emre.Öge, Betül Baykan, Başar Bilgiç). (elektronik adres: itfnoroloji)
- Tanrıdağ O (2016). Dil ve Afazi.Oğuz Tanrıdağ.Davranış Nörolojisi içinde (sayfa 53-61). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri.
- Öktem Ö. Dil Şebekelerine Güncel Yaklaşım 2016 (elektronik adres: <http://noropsikoloji.org/dil-sebekelerine-guncel-yaklasim/>)
- Mesulam, MM, Rogalski EJ., Wieneke C, et al. Primary progressive aphasia and the evolving neurology of the language network. Nature Reviews Neurology 2014;10: 554-569.
- Mesulam MM, Thompson CK, Weintraub S, et al. The Wernicke conundrum and the anatomy of language comprehension in primary progressive aphasia. Brain 2015; 138(8): 2423-2437.
- Mesulam MM, Rader, BM, Sridhar J, et al. Word comprehension in temporal cortex and Wernicke area: A PPA perspective. Neurology 2019; 92.3: 224-233.
- Catani M, Jones DK, Ffytche DH. Perisylvian language networks of the human brain. Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society 2005 ;57(1), 8-16.
- Friederici AD, Gierhan SME. The language network. Current opinion in neurobiology 2013;23: 250-254.
- Gierhan SME. Connections for auditory language in the human brain. Brain and Language 2013; 127: 205-211.
- Kumral E (2018). Klinik Nöropsikoloji ve Nöropsikiyatrik Hastalıklar içinde (sayfa 293-295). Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri.
- Öktem Ö. Afazi Muayenesi. Nöroloji 2019 : (Editörler: A.Emre.Öge, Betül Baykan, Başar Bilgiç). (elektronik adres: itfnoroloji)
- Torun Ş (2016). Yazı Yazma ve Agrafile. Oğuz Tanrıdağ Davranış Nörolojisi içinde (sayfa 73-80). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri.
- Bakar M (2016).Okuma ve Aleksiler. Oğuz Tanrıdağ.

- Davranış Nörolojisi içinde (sayfa 63-71). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri.
27. Campbell, WW (2008).Dejong's The Neurologic Examination. (Neşe Çelebisoy) içinde (sayfa 91-96) İstanbul: Güneş Tıp Kitabevleri.
 28. Algin Dİ, Adapınar DÖ (2016).Programlı Beceri ve Apraksi. Oğuz Tanrıdağ.Davranış Nörolojisi içinde (sayfa 115-119). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri.
 29. Demirci S (2016). Nesne Tanıma ve Agnoziler. Oğuz Tanrıdağ.Davranış Nörolojisi içinde (sayfa 121-132). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri.
 30. Kumral E (2018). Klinik Nöropsikoloji ve Nöropsikiyatrik Hastalıklar içinde (sayfa 40-41). Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri.
 31. Bahar SZ, Aktin E. Nörolojik Muayene. Nöroloji 2001 : (Editörler: A.Emre.Öge, Betül Baykan, Başar Bilgiç). (elektronik adres: itfnoroloji)

Bölüm 2

KRANYAL SİNİR SİSTEMİ VE MUAYENESİ

Damla KIZILTAN ÇELİK¹

GİRİŞ

Beyinden çıkarak kafatasında bulunan deliklerden ve yarıklardan geçen 12 çift kranyal sinir vardır. N.(nervus) Olifactorius ve N. Opticus dışında kalan kranyal sinirler beyinsapı (mezensefalon, pons ve bulbus) içinde yer alan bir motor nukeustan başlar veya beyinsapındaki duysal bir çekirdekte sonlanır (1).

Tablo-1 Kranyal sinirlerin numaraları ve adları

I. kranyal sinir	N. Olfactorius
II. kranyal sinir	N. Opticus
III. kranyal sinir	N. Oculomotorius
IV. kranyal sinir	N. Trochlearis
V. kranyal sinir	N. Trigemius
VI. kranyal sinir	N. Abducens
VII. kranyal sinir	N. Facialis
VIII. kranyal sinir	N. Vestibulocochlearis
IX. kranyal sinir	N. Glossopharyngeus
X. kranyal sinir	N. Vagus
XI. kranyal sinir	N. Accessorius
XII. kranyal sinir	N. Hypoglossus

Toraks ve abdomende yer alan yapıları inner ve eden N. Vagus hariç diğer bütün kranyal sinirler baş ve boyunda dağılır. Kranyal sinirlerin üç tanesi (I., II. ve VII. sinirler) özel duyuyla ilgilidir. Beş tanesi (III., IV., VI., XI. ve XII. sinirler) saf motor sinirlerdir. Diğer dördünün ise hem motor

hem de duysal görevleri vardır, mikst sinirlerdir. Kranyal sinirlerin dört tanesi (III., VII., IX. ve X. sinirler) otonomik fonksiyonlarla ilgili parasempatik lifler de içerir (1).

I. Kranyal sinir (N. Olfactorius)

Koku duyusu siniridir. Sinir lifleri burun mukozasından başlar, etmoid kemikten geçerek bulbus olifactoriusa ulaşır. Buradan kalkan aksonlar frontal lobun alt yüzünde tractus olifactoriusu oluşturur. Olifaktor sinir lezyonları koku duyusu kaybına (anosmi) veya azalmasına (hiposmi) neden olur (1).

I. Kranyal sinir muayenesi

Muayene sırasında hastadan gözlerini kapatması istenir, burun deliklerinden biri kapatılır, diğerinin önüne irritan olmayan herkesçe bilinen bir koku yaklaştırılır. En sık kullanılan kokular limon ve kahvedir. Aynı muayene diğer burun deliği için de tekrarlanır.

En sık anosmi/hiposmi nedenleri üst solunum yolu enfeksiyonu, burun ve sinüs hastalıkları, travma ve idiyopatik nedenlerdir. Beynin orbital yüzeyini içeren lezyonlar tek taraflı anosmiye neden olabilir. Multiple Skleroz, Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığında da hiposmi/anosmi görülebilir. Hiposmi Parkinson hastalığında motor belirtilerden önce, Alzheimer hastalığında bilişsel belirtilerden önce ortaya çıkabilir. Klasik olarak olfaktor oluk menegiomu gibi orbitofrontal bölge-

¹ Uzman Doktor, Isparta Şehir Hastanesi Nöroloji Kliniği, d.kiziltancelik@gmail.com

XII. Kranyal Sinir (N. Hypoglossus)

Nukleusu bulbustadır. Kafatasını canalis nervi hypoglossiden terk ederek dilin motor kontrolü sağlar. Saf motor bir sinirdir.

Muayenede hastanın ağzı açık durumda iken dilin pozisyonu, atrofi ve fasikülasyon bulunup bulunmadığı incelenir. Sonra hastadan dilini çıkarması istenir. Tek taraflı XII. kranyal sinir paralizisinde dil paretik tarafa kayar. Supranükleer lezyonlarda atrofi görülmez. Nükleer ve infranükleer lezyonlarda etkilenen tarafta atrofi görülür. Motor nöron hastalığı gibi progresif nükleer lezyonlarda güçsüzlüğe fasikülasyon eşlik eder. İki taraflı paraliziler en sık psödobulber paralizi ve motor nöron hastalığında görülür (1, 4).

Sonuç

Günlük nöroloji pratiğinde kranyal sinir hastalıkları ile sık karşılaşmaktadır. Nörofizyolojik testler ve görüntüleme yöntemleri yaygınlaşmış, ulaşımı kolaylaşmıştır. Tanı için çok yardımcı ol-salar da, iyi bir nörolojik muayene ve doğru lokalizasyon hızlı bir şekilde tanıya yönlenmek için halen önemini korumaktadır. Yardımcı tanı yöntemlerinin eksiksiz bir nörolojik muayene eşliğinde kullanılması en akılcı yaklaşımdır.

Anahtar Kelimeler: Nörolojik muayene, kranyal sinir, kafa çiftleri

KAYNAKLAR

1. Bahar, S. R., Aktin, E. (2011). Kranyal Sinirler. A. Emre Öge, Betül Baykan (Ed.), *Nöroloji* içinde (s. 37-55). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi
2. Brazis P.W., Masdeu J.C., Biller J. (2009). *Nörolojide Klinik Lokalizasyonlar*. (Murat Emre, Çev. Ed.). Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri
3. Komsuoğlu, S. Ş., Alemdar, M. (2008). Kranial Sinirler. (Neşe Çelebisoy, Çev. Ed.), *DeJong's The Neurologic Examination* içinde (s. 111-296). Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri
4. Campbell W.W, (2010). *DeJong Nörolojik Muayene El Kitabı*, (Candan Gürses, Çev. Ed.).Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri
5. Taşçılar, N. F. (2008) Göz Hareketi Bozuklukları: Diplopi, Nistagmus ve Diğer Oküler Osilasyonlar. (Ersin Tan, Sevim Erdem Özdamar Çev. Ed.) *Neurology in Clinical Practice* içinde (s.197-224). Ankara: Veri Medikal Yayıncılık
6. Çevik, I. Ü. (2008) Kranial Nöropatiler. (Ersin Tan, Sevim Erdem Özdamar Çev. Ed.) *Neurology in Clinical Practice* içinde (s.2063-2080). Ankara: Veri Medikal Yayıncılık

Bölüm 3

MOTOR SİSTEM MUAYENESİ

Özlem ŞAHİN¹

GİRİŞ

Nöroloji pratiğinde kuralına uygun ve objektif olarak yapılan bir nörolojik muayene klinisyeni kesin tanıya ulaştırmada en önemli basamaktır. Doğru uygulandığında nörolojik muayenenin hastalıkların lokalizasyon ve lateralizasyonuna en fazla yardımcı olan aşaması, olmazsa olmazı motor sistem muayenesidir.

Fizyolojik sınırlarda çalışan bir motor sistem ve normal hareketler için ön boynuz refleks arkı, kas-sinir kavşağı ve kasların yanında kemik, eklemler ve yumuşak dokuların da sağlam olmasını gerektirir.

Motor sistem serebral korteksten başlayan medulla spinaliste alfa motor nöron ve sonrasında spinal sinir, plexus, trunkus, periferik motor sinir ve kası içeren geniş bir anatomiye kapsar.

Ayrıntılı bir motor muayene kas gücü, kas tonusu, istem ve kas hacim değişikliklerinin değerlendirilmesini içerir.

MOTOR SİSTEM ANATOMİSİ

Motor sistem serebral motor kortekste bulunan fonksiyonel önemlerine göre somatotopik bir organizasyon içinde bulunan kortikospinal nöronlarla başlar. Bu somatotopik organizasyon **motor homunkulus** olarak bilinmektedir. Motor el alanı santral sulkusun ön duvarının orta alt bölümün-

de(Brodmann'ın 3a ve 3b alanları), ayak , bacak ve uyluğun kaslarını innerve eden motor nöronlar motor korteksin medial yüzünde ve anterior parasantral girusda yer alır. Presantral girusun ventrolateral kısmındaki nöronlar kortikobulber traktusu oluşturarak kranio-fasio-oral kasların kontrolünü sağlar(1).

İnen motor sistem serebral korteksten internal kapsüle sonrasında beyinsapında serebral pediküller,pons ,medulla oblongata ve medulla spinalise doğru uzanan piramidal traktusla devam eder.

Bazal gangliyonlar postür ve hareketlerin kontrolünde motor korteksle olan karşılıklı bağlantıları sayesinde özellikle motor planlama işlevinde rol alır(1).

KAS GÜCÜ MUAYENESİ

Kas gücünün tam olması durumu kasın maksimal kontraksiyon ile elde edilen güç olarak tanımlanır. Kas gücünde ortaya çıkan bir zaaf 1.motor nöron, 2.motor nöron sinir kas kavşağı ya da doğrudan çizgili kasın oluşturduğu piramidal yolda meydana gelen bir patolojiye bağlıdır.

Kas gücünün tam olmayan kaybı parezi, tam olarak kaybı ise pleji olarak tanımlanır. Tek yanlı kol ve bacağı tutan güçsüzlük hemiparezi/hemipleji daha çok serebral suprapontin lezyonlarda; her iki alt ekstremitede güçsüzlük paraparezi/

¹ Uzman Doktor, Eskişehir Şehir Hastanesi Nöroloji Kliniği, dr.ociftcioglu@gmail.com

pseudohipertrofi ortaya çıkar. Bu bulgu Duchen ve Becker musküler distrofi gibi hastalıklarda sık gözlenir.

Sonuç

Nörolojik muayene ile kısa sürede patolojiyi lokalize etme ve bizleri tanıya götürmede, motor sistem muayenesi nöroloji alanında bir klinisyenin vazgeçilmezidir. Günümüz pratiğinde yaygınlaşan görüntüleme yöntemlerine rağmen pratik, hızlı ve ulaşılabilir olması nedeni ile önemini muhafaza etmektedir. Hiçbir zaman unutmamak gerek ki bir nöroloğun en önemli silahı objektif, doğru ve ayrıntılı bir şekilde yapılmış nörolojik muayenedir.

Anahtar Kelimeler: Nörolojik muayene, motor sistem, kas gücü, kas tonusu, kas erimesi

KAYNAKLAR

1. Ropper A.H., Brown R.H., (2006), Adams and Victor's Principles of Neurology, (8.baskı), (Emre M., Çev.Ed.), Ankara, Güneş Tıp Kitabevi 2. Brazis P.W., Masdeu J.C., Biller J., (2016) , Nörolojide Klinik Lokalizasyonlar, (6.baskı), (Yığiter R. , Elçi M.A.Çev Ed.), Ankara, Güneş Tıp Kitabevi
3. Öge E. Baykan B. (2011), İTF Nöroloji (2.baskı), İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi Yayıncılık
4. Schwartzman R.J. (2006), Neurologic Examination.(İlk basım), Massachusetts A.B.D., Blackwell Publishing
5. Campbell W.W., (2010), DeJong Nörolojik Muayene El Kitabı, (Gürses C.Çev.Ed.) , Ankara, Güneş Tıp Kitabevi
6. Gelb D.J., (2005), Klinik Nörolojiye Giriş, (3.baskı), (Saraçoğlu M. Çev.Ed.) İstanbul, Sigma Publishing Danışmanlık
7. Tawil R.N.,Venance S., (2015), Pratikte Nöroloji: Nöromusküler Hastalıklar (Erdoğan O.O., Çev. Ed.) İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi Yayıncılık

Bölüm 4

DUYU MUAYENESİ

Caner BAYDAR¹

GİRİŞ

Nörolojik muayene kapsamı içinde önemli bir yer tutan bir o kadar da zor olan duyu muayenesi, birçok klinisyene göre en zor ve görece en subjektif muayene bölümüdür. Bu görüşün ana sebebi yapılan bu muayenenin birebir hasta iletişimi ve hastanın hislerini yorumlama yeteneği ile ilgili olmasıdır. Bu durum hastanın bilinç düzeyi, yaşı, zekası ve hekimle işbirliği yapmasıyla doğrudan ilişkilidir. Duyu muayenesinde hastanın yaşı ayrıca önem gösterilmesi gereken bir özelliktir. İnsan yaşı ilerledikçe doğal olarak birçok fonksiyonda gerileme görüldüğü gibi duysal algılamada da ilerleyici bir bozulma gözlenir. Yaşlanma etkisi ile en fazla titreşim duyusu bozulma gösterirken propriosepsiyon, dokunma duyusu, vazomotor refleksler ve terleme de azalır. Özel duyu organları (tat ve koku) ve derideki reseptörler de yaşla birlikte değişim gösterir.

GENEL ÖZELLİKLER:

Duyu sistemi çevremizle olan ilişkimizde rol alan sistemdir. Bu sistem bilinçli ve bilinçsiz olarak fonksiyon görebilir. Duyu sistemi içinde; interoseptif, eksteroseptif ve proprioseptif duyuları barındırır. Özel duyuları ve somatosensoriyel fonksiyonları içeren eksteroseptif duyular dış çevre ile olan ilişkilerimizi yönetir. İnteroseptif sistem ise internal (iç çevre) fonksiyonları yönetir. Proprio-

septif duyu sistemi uzayda vücudumuz ve ekstremitelerimizin oryantasyonunu yönetir.

Yüzeysel duyular (Eksteroseptif duyular): Dokunma, ağrı ve ısı (sıcak, soğuk) duyularını içerir.

Derin duyular (Proprioseptif duyular): Pozisyon, pasif hareket, vibrasyon ve derin ağrı duyularını kapsar.

Kortikal duyular: Pariyetal kortekste entegre edilip sunulan duyulardır. Stereognozi, grafestezi, taktıl lokalizasyon, iki nokta ayırımı bu duyuları oluşturur.

Visseral (interoseptif) duyular seröz ve müköz membranlardan, düz kaslardan kaynaklanan neredeyse tümü bilinç dışı yönetilen genel duyulardır. Görme, işitme, tad ve koku alma gibi özel duyu şekilleri kranial sinir muayeneleri bölümünde ayrıca ele alınacaktır.

Duyusal Yollar ve Özellikleri:

Duyusal bozuklukların ve nerden kaynaklandığının anlaşılabilmesi için duysal işlevsel anatominin iyi bilinmesi gerekir. Bu anatomide deri ve daha derin yapılarda bulunan duysal reseptörler, periferik sinirler ve kökler, duysal uyarıların periferden omurilik ve beyin sapı yoluyla talamus ve serebral kortekste iletildiği yollar bilinmelidir. Duyusal reseptörler iki tiptir: deride yerleşmiş yüzeysel duyularla ilişkili olanlar (eksteroseptörler) ve derin somatik yapılarda yer alanlar (proprio-

¹ Uzm. Dr. Caner Baydar, T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği, canerbaydar@hotmail.com

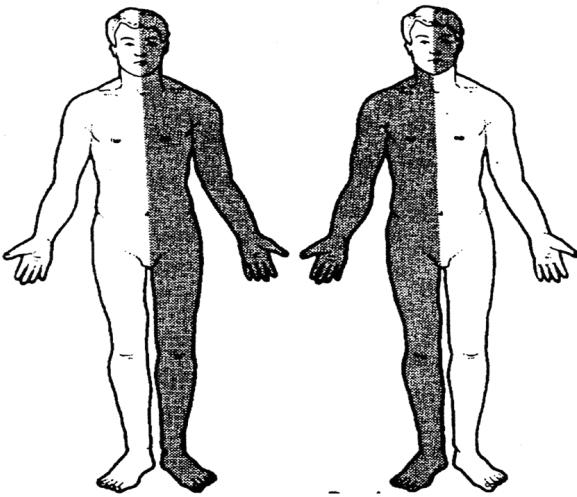
Sjögren sendromu, diyabetes mellitus, Friedreich ataksisi, toksinler (piridoksin, sispaltin), kar-sinomatöz nöropati ve arka kord dejenerasyonu yapan otoimmün hastalıklarda benzer tablo ile prezente olabilirler.

Talamus lezyonları:

Çoğunlukla vasküler bir lezyon ya da tümöral bir oluşum, talamus VPL (ventral posterolateral) ve VPM (ventral posteromedial) çekirdeklerini tutarak; karşı taraf yüz bölgesini de içeren vücut yarısını ortadan ikiye bölen bir çizgi gibi (Şekil 7a) tüm duyu modalitelerinde kayba yol açar (Dejerine-Roussy Sendromu). Duyu kusurunun gözlen-diği tarafta sıklıkla hemiparazi nadiren de hemi-ataksi, koreatetozis tabloya eşlik edebilir. Talamik lezyonlarda ilk olarak alt ekstremit e tkilenir ve motor defisit duyu defisitinden önce düzelir.

Beyin sapı lezyonları:

Çarpaz sendromlar olarak da ifade edilirler. Yüzün bir yarısında ve vücudun karşı tarafında-ki kol, bacak ve gövdede ağrı-ısı duyusu kaybolur (Şekil 7b). Dokunma duyusu korunmuştur. Sık-lıkla posterior inferior serebellar arterin oklüzyo-nu sonucu gelişir. Bulbus yan tarafı tutulumu ile ortaya çıkar. (lateral medullar sendrom= Wallen-berg sendromu). Çarpaz duyu kusuru trigeminal sinirin inen duyuusal traktusu ile lateral spino-tala-mik lezyona bağlıdır.



Şekil 7a-7b-Talamik Duyu Kusuru ve Beyin Sapı Lezyonu

Histerik duyu kusuru:

Bilinen nöroanatomik bağlantılarla açıklana-mayan tablolardır. Muayene esnasında hasta dik-kati dağıtıldığında bu tablo değişkenlik gösterebi-lir. Kas tonusunda ve derin tendon reflekslerinde değişiklik olmaması ayırt edici özellik açısından önemlidir. Anksiyetede gözlenen parestezik bo-zukluklar ise biraz daha farklı bir mekanizmaya dayanır. Hiperventilasyon, karbondioksitte azal-ma ve iyonize kalsiyum düzeyinde düşme sonucu dudaklar ve ellerde parestezi gelişebilir. Bu şika-yetler geçicidir organik bozukluklarda görülen parestezi ile karıştırılmamalıdır.

Sonuç:

Sonuç olarak nörolojik muayenede duyu mua-yenesi özetlenecek olursa; teorik olarak muayene prensipleri karmaşık görünse de pratikte bütün duyu ve algı modalitelerini incelemek nadiren gerekli olur. Tek periferik sinir lezyonlarında en önemli bilgi yüzeysel dokunma ve ağrı muayene-sinden elde edilen bilgidir. Medulla spinalis has-talıklarında iğne teması ve termal uyarılar lateral kolon lezyonlarının tespitinde kıymetlidir. Vibras-yon pozisyon ve hareket duyularının muayenesi ise posterior kolon lezyonlarının güvenli bir şekil-de tespitinde faydalıdır. En az yararlı olan dokun-ma duyusudur. Beyin sapı lezyonlarında, dokun-ma da dahil olmak üzere tüm duyu modaliteleri etkilenebilir ve bu durum talamik lezyonlar için de geçerlidir. Buna göre uygulanacak muayene testinin seçimi, kuşku duyulan hastalığın yerleş-i-mine bağlıdır.

Anahtar Kelimeler: Duyu Muayenesi, duyuusal yolaklar, dermatom, duyuusal bozukluklar

KAYNAKLAR

1. Ropper, A.H, Samuels M.A.(2011). Adams and Victor's Principles of Neurology (Dokuzuncu Baskı).(Murat Emre, Çev. Ed.) Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri
2. Campbell, WW. (2008). N. Dejons's The Neurologic Examination (Altıncı Baskı). (Neşe Çelebisoy, Çev. Ed.) An-kara: Güneş Tıp Kitapevleri
3. Schwartzman, RJ. (2006). Nörolojik Muayene (Birinci Baskı). (Yaşar Zorlu, Çev. Ed.) İstanbul: Sigma Publis-hing Danışmanlık ve Organizasyon Dış Tic. Ltd. Şti.
4. Birde LA, Perl ER. Cutaneous sensory receptors. J Clini-

cal Neurophysiol 1994; 11: 534-552.

5. Emre, M. (2013). Nöroloji Temel Kitabı (Birinci Baskı). Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri
6. Smith MC, Deacon P. Topographic anatomy of the posterior columns of the spinal cord in man. The long ascending fibres. Brain 1984; 107:671-698
7. Öge, E. Baykan B. (2011). Nöroloji (İkinci Baskı). İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri Ltd. Şti.
8. Mumenthaler M. Disorder of sensations. in: Neurologic Differential Diagnosis.2nd ed. Stuttgart: George Thieme Verlag; 1992.p. 137-145
9. Tracy JA, Dyck PJ, The spectrum of diabetic neuropathies. Phys Med Rehabil Clin N Am. 2008;19(1): 1-26,v.
10. Alberstone, CD. Benzel, EC. Najm, IM. Steinmetz, MP. (2012).Nörolojik Tanının Anatomik Temelleri (Birinci Baskı). (Yakup Sarıca, Çev. Ed.) Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri

Bölüm 5

YÜRÜME VE KOORDİNASYON MUAYENESİ

Özge ÖCEK¹

GİRİŞ

Bir hastanın polikliniğine ilk girişinden itibaren kendisi farkında olmadan duruşunu ve yürüyüşünü takip ederek nörolojik durumu hakkında bilgi sahibi olabiliriz. Yürüyüş bozuklukları kötü hayat kalitesi ile yakından ilişkili olduğundan ve mortaliteyi arttırdığından günlük pratiğimizde daha detaylı incelenmelidir. Yürüyüş ve duruş bozuklukları nörolojik ya da nörolojik olmayan pek çok nedenden kaynaklanabilir. Nörolojik hastalıkların çoğunda farklı yürüyüş ve duruş paternleri vardır. Ayırıcı tanı için hastanın öyküsü ve diğer klinik muayene bulguları da önem taşır.

DURUŞ

Duruş, kişinin ayakta durma esnasındaki iskelet sisteminin aldığı şekildir. Yaş, duygusal durum, vücut tipi, alışkanlıklar, kalıtım ve kas dengesi gibi birçok faktör tarafından belirlenir. İnsanlar yürümeye başlamadan önce doğru bir postür edinirler. Doğru postür baş dik, göğüs önde, karın içe çekik ve ayak araları 15 cm aralık olacak şekilde ayakta durmaktır. Postür proprioseptif, vestibüler ve görsel sistemden gelen impulslar ile düzenlenir. Bir hastanın duruşu pek çok nörolojik hastalığın tanısında yol gösterici olabilir. Duruş muayenesi hasta ayakları bitişik olarak ayakta dururken, ayak parmak ucundayken, topukları üzerinde du-

rumken ve hastanın topuğu diğer parmak ucuna gelecek şekilde tandem pozisyondayken gözleri açık ve kapalı olarak yapılır. Lordoz, kifoz veya skolyozunun bulunup bulunmadığı değerlendirilir. Hastanın gözleri kapalı iken her iki yana hafif itilerek dengesini devam ettirip ettiremediği takip edilir (Romberg belirtisi). Derin duyu bozukluğu olan bir hasta gözleri kapalı iken dengesini devam ettiremez. Serebellar lezyonu olan bir hasta ise hem gözü kapalı hem de açıkken dengesini sağlayamaz ve ayaklarını daha aralıklı tutarak geniş tabanlı durur. Histerik bozukluklarda ise hasta dengesini kaybeder gibi görünür ancak düşmez, kendini korur ve yalancı Romberg izlenebilir. Yalancı Romberg'de hasta kalçadan itibaren her iki yana sallanırken gerçek Romberg'de ki sallanma ayak bileklerinden itibaren olur. Kore, atetoz, balismus gibi hareket bozuklukları da duruş muayenesi sırasında ortaya çıkabilir. Parkinson hastaları antefleksiyon postüründe dururlar. Kas hastalıklarından musküler distrofilere lomber lordozda artış izlenir. Hemiparetik hastalar üst ekstremitelerindeki fleksiyon ve alt ekstremitelerindeki ekstansiyon kontraktürleri ile tanınabilirler. Yaşlılarda dorsal kifoz artar servikal ve lomber lordoz azalır. Bu durum fleksiyon postürünün gelişmesine neden olur. Bunu kompanze etmek için kalça ve diz eklemlerinde de fleksiyon gelişir. Böylece vücudun ağırlık merkezinin yeri değişmiş olur (1,2).

¹ Uzman Doktor, Uşak Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği, ozge_giray@yahoo.com

rına çarpmadan durur. Serebellar bozukluklarda ise antagonist kas koordineli kasılıp fleksiyon hareketini frenleyemez ve hastanın eli yüzüne yada göğsüne çarpabilir. Rebound fenomeni normalde vardır ve spastik ekstremitelerde aşırıdır. Anormal olan serebellar hastalıklarda tutulan bölgenin kontrol ettiği ekstremitelerde rebound olmamasıdır.

Başka bir yapılaş şeklinde ise hastadan kollarını öne doğru uzatması istenir. Hastanın her iki eline bastırılır ve sonra bası aniden kaldırılır. Hekim hasta kollarını ilk pozisyona getirmeye çalışırken olan anomali ve taşmayı takip eder. Anormal yükselme olup olmadığı gözlenir. Alt ekstremitelerde aynı değerlendirmeyi yapmak için hastanın direncine karşı diz, ayak bileği ya da kalça aniden bastırılıp bırakılabilir (1, 23).

Serebellar Hastalıklarda Oküler Muayene

Oküler anomaliler daha çok serebellumun diğer bölgelerle olan bağlantılarının tutulmasından kaynaklanır. Nistagmus vestibüloserebellar yolların lezyonu sonucu oluşabilir. Nistagmus muayenesi sırasında hekim hastadan yaklaşık 60 cm uzaktan hastanın parmağına bakmasını ister. İlk olarak gözler santral pozisyonda muayene edilmelidir. Daha sonra yukarı, aşağı ve lateral hareketler sırasında göz kürelerindeki salınımlar muayene edilmelidir. Fiksasyonu sürdürüp sürdürmediği gözlenir. Serebellar hemisferlerin birinde lezyon olduğunda istirahatte gözler etkilenmiş tarafa kayabilir. Bu durumda hasta başka bir yöne baktığında gözler fiksasyon noktasına doğru sakkad yapar ve istirahat noktasına doğru yavaşça dönme hareketi olur. Serebellar hastalıklarda görülen diğer göz hareketleri bozuklukları arasında oküler dismetri, oküler flutter, opsoklonus sayılabilir.

Sonuç

Yürüyüşü, sinir sistemindeki en küçük bir hasar bile etkileyebilir veya bozabilir. Muayene sırasında hastaların yürüyüşlerini dikkatlice incelememiz ve değerlendirmemiz, doğru tanıya varmamızı oldukça kolaylaştırabilir. Bu bölümde farklı duruş, denge ve yürüyüş bulgularının bizleri

hangi tanıya yönlendirebileceği konusu ele alınarak, klinisyenlerin günlük pratiklerinde kullanabilecekleri faydalı bilgiler sunmak amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Normal yürüyüş, duruş, koordinasyon, kadans, adım uzunluğu, ayak açısı, yürüyüş bozuklukları, ataksik yürüyüş, akinetik rijit yürüyüş, spastik yürüyüş, frontal yürüyüş bozuklukları, koreik yürüyüş, distonik yürüyüş, miyopatik yürüyüş, histerik yürüyüş bozuklukları.

KAYNAKLAR

1. Schwartzman RJ.(2006). *Nörolojik Muayene*.(Yaşar Zorlu, Çev Ed.). İstanbul: Sigma Publishing
2. Yaltkaya K. (2005). *Nörolojik Muayene*. Ankara: Palme Yayıncılık.
3. Jankovich J.&Tolosa E.(2007). *Parkinson Hastalığı ve Hareket Bozuklukları Beşinci Baskı*. (Hülya Apaydın, Çev. Ed.). İstanbul: Sigma Publishing.
4. Rose, J. and J. Gamble (2006). *Human walking* (Third edit). USA: Lippincott Williams & Wilkins.
5. Macpherson, C., Purcell C, Bulley C. Energy expended when walking 10,000 steps at different speeds. *Advances in Physiotherapy*. 2009;11:179-185.
6. Perry J.(1992). *Gait Analysis: Normal and Patalogical Function thorofare*. NJ: SLACK Incorporated.
7. Şeker A, Talmaç MA, Sarıkaya İ. Yürüme Biyomekaniği. *TOTBİD Dergisi* 2014; 13:314-324.
8. Sarıca Y, Kızıltan ME, Demirkıran M, et al (2013). Yürüme Bozuklukları ve Düşme. Murat Emre (Ed.). *Nöroloji Temel Kitabı Birinci Baskı* içinde (s199-234).Ankara: Güneş Tıp Kitapevi.
9. Fasano A, Bloem BR. Gait disorders. *Continuum (Minneapolis Minn)*. 2013;19:1344-1382.
10. Burke RE. The central pattern generator for locomotion in mammals. *Adv Neurol*. 2001;87:11-24.
11. Takakusaki K. Functional Neuroanatomy for Posture and Gait Control. *J Mov Disord*. 2017;10(1):1-17.
12. Murray MP, Drought AB, Kory RC. Walking patterns of normal men. *J Bone Joint Surg*. 1964;46 :335-360.
13. Demirkıran, M. (2008). *Dejong's The Neurologic Examination* (Neşe Çelebisoy, Çev. Ed). Ankara: Güneş Kitabevi
14. Aboutorabi A, Arazpour M, Bahramizadeh M, et al. The effect of aging on gait parameters in able-bodied older subjects: a literature review. *Aging Clin ExpRes*,2016; Jun;28(3):393-405.
15. Yalçın, S., Nadire, Ö. (2001). *Yürüme analizi* (1.Baskı). İstanbul: Avrupa Tıp Kitapçılık LTD ve ŞTİ Yayınları.
16. Rewiev of Gait (2015). Review of Normal and Pathologic Gait (2015). (25. Ekim 2019 tarihinde https://uw.cloud-cme.com/assets/uw/Presentations/1140/Mon_845_Guthrie.pdf adresinden ulaşılmıştır)
17. Sudarsky L. (1997). Clinical approach to gait disorders of aging: an overview. In: Masdeu J, Sudarsky L, Wolfson L (Eds.), *Gait disorders of aging: falls and therapeutic strategies*. Philadelphia: Lippincott-Raven.
18. Sudarsky L, Simon S. Gait disorder in late-life hydrocep-

- halus. *Arch Neurol.* 1987;44(3):263-267.
19. Jankovic J, Nutt JG, Sudarsky L. Classification, diagnosis, and etiology of gait disorders. *Adv Neurol.* 2001;87:119-133.
20. Nutt JG. Classification of gait and balance disorders. *Adv Neurol.* 2001;87:135-141
21. Nutt JG, Marsden CD, Thompson PD. Human walking and higher-level gait disorders, particularly in the elderly. *Neurology.* 1993;43(2):268-279.
22. Nutt JG., Horak FB.(2004). Classification of balance and gait disorders. In: A.M. Bornstein, T. Brandt, M.H. Woollacott and J.G Nutt (Eds.). *Clinical Disorders of Balance Posture and Gait* (pp:63-73). London: Arnold.
23. Çelebisoy, N. (2008). *Dejong's The Neurologic Examination* (Neşe Çelebisoy, Çev. Ed). Ankara: Güneş Kitabevi
24. Uptodate (2019). Neurologic gait disorders of elderly people (2019).(25/10/2019 tarihinde <https://www.uptodate.com/contents/neurologic-gait-disorders-of-elderly-people/print> adresinden ulaşılmıştır)
25. Thompson P.D., Nutt J.G. (2016). Gait Disorders. In Robert B.Daroff, Joseph Jankovic, John C.Mazziotta, Scott L.Pomeroy (Eds.), *Bradley's Neurology in Clinical Practice* (7th ed., pp.:250-261. New York (NY): Elsevier.
26. Jg N, Cd M, Pd T. Human walking and higher-level gait disorders, particularly in the elderly. *Neurology.* 1993;43(2):268-279.
27. Thompson PD. Gait disorders accompanying diseases of the frontal lobes. *Adv Neurol.* 2001;87:235-241.
28. Fasano A, Baldari S, Di Giuda D, et al. Nigro-striatal involvement in primary progressive freezing gait: insights into a heterogeneous pathogenesis. *Parkinsonism Relat Disord.* 2012;18(5):578-584
29. Riad J, Haglund-Akerlind Y, Miller F. Power generation in children with spastic hemiplegic cerebral palsy. *Gait Posture.* 2008;27 (4):641-647.
30. Rodda J, Graham HK. Classification of gait patterns in spastic hemiplegia and spastic diplegia: a basis for a management algorithm. *Eur J Neurol.* 2001;8(Suppl 5):98-108.
31. de Laat KF, Tuladhar AM, van Norden AG, et al. Loss of white matter integrity is associated with gait disorders in cerebral small vessel disease. *Brain.* 2011 Jan;134(Pt 1):73-83.
32. Stolze H, Kuhtz-Buschbeck JP, Drücke H, et al. Comparative analysis of the gait disorder of normal pressure hydrocephalus and Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2001;70(3):289-297.
33. Scheiner SA, Lang AE, Moro E, et al. Characteristic head drops and axial extension in advanced chorea-acanthocytosis. *Mov Disord.* 2010;25(10):1487-1491
34. Paramanandam V, Lizarraga KJ, Soh D, et al. Unusual gait disorders: a phenomenological approach and classification. *Expert Rev Neurother.* 2019;19(2):119-132
35. Nonnekes J, Goselink RJM, Růžicka E, et al. Neurological disorders of gait, balance and posture: a sign-based approach. *Nat Rev Neurol.* 2018 Mar;14(3):183-189
36. Lee PH, Lee JH, Joo US. Thalamic infarct presenting with thalamic astasia. *Eur J Neurol.* 2005 Apr;12(4):317-319
37. Karnath HO, Broetz D. Understanding and Treating "Pusher Syndrome". *Physical Therapy.* 2003;83(12):1119-1125.
38. Davies, PM. (1985). *Steps to Follow: A Guide to the Treatment of Adult Hemiplegia*. New York, NY: Springer
39. Karnath HO, Johannsen L, Broetz D, et al. Posterior thalamic hemorrhage induces "pusher syndrome". *Neurology.* 2005 Mar 22;64(6):1014-1019
40. Fahn S. (1994). Psychogenic movement disorders. In C.D. Marsden, S. Fahn (eds). *Movement Disorders* (Third ed., pp. 359-372). Oxford: Butterworth Butterworth-Heinemann
41. Factor SA, Podskalny GD, Molho ES. Psychogenic movement disorders: frequency, clinical profile, and characteristics. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1995 Oct;59(4):406-412.
42. Thenganatt MA, Jankovic J. Psychogenic (Functional) Movement Disorders. *Continuum (Minneapolis Minn).* 2019 Aug;25(4):1121-1140.
43. Lempert T, Brandt T, Dieterich M, et al. How to identify psychogenic disorders of stance and gait. A video study in 37 patients. *J Neurol.* 1991 Jun;238(3):140-146.
44. Ziv I, Djaldetti R, Zoldan Y, et al. Diagnosis of "non-organic" limb paresis by a novel objective motor assessment: the quantitative Hoover's test. *J Neurol.* 1998;245(12):797-802.
45. Stone J, Edwards M. Trick or treat? Showing patients with functional (psychogenic) motor symptoms their physical signs. *Neurology.* 2012;79(3):282-284
46. Cha YH, Brodsky J, Ishiyama G, et al. Clinical features and associated syndromes of mal de débarquement. *J Neurol.* 2008;255(7):1038-1044
47. Cha YH. Mal de débarquement. *Semin Neurol.* 2009;29(5):520-527

Bölüm 6

REFLEKS MUAYENESİ

Duygu ARAS SEYİT¹

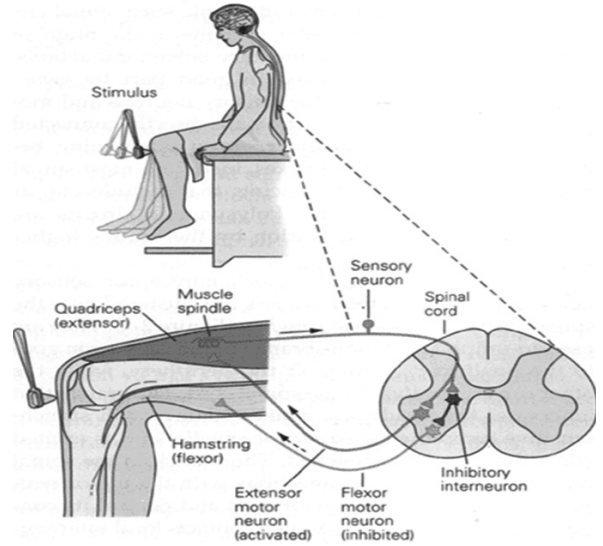
GİRİŞ

Refleks; duysal uyaranlara verilen istemsiz bir yanıttır. Duyu organından çıkan afferent uyarılar, etkilenen organda bir yanıt oluşturlar. Reflekslerin segmental ve suprasegmental bileşenleri bulunmaktadır. Segmental bileşeni; beyin sapı ve medulla spinalisdeki lokal refleks merkezi ve bunların afferent-efferent bağlantılarıdır. Suprasegmental bileşeni ise inen santral yollardır (1).

Refleks arkında uyaran; cilt, mukoza membran, kas, tendon ya da periostta duysal uçları olan reseptörler veya retina, koklea, vestibüler organ, olfaktor mukozada bulunan spesifik reseptörler aracılığıyla alınır. Reseptörün uyarılmasıyla santral sinir sistemine doğru afferent yol boyunca ilerleyen bir impuls başlar ve refleks merkezindeki sinapsta efferent nöron hücresi aktive olur. Efferent nöron impulsu efektör organa iletir ve orada yanıt meydana gelir (Şekil 1).

Refleks yanıt; motor, duyu ve otonomik olabilir. Refleks arkının herhangi bir yerinde aksama refleks azalmasına ya da kaybına yol açar (1,2).

Refleks aktivitesi, dik durma, yürüme ve ekstremitte hareketi gibi günlük işlevlerin sürdürülmesinde önemlidir. Refleksler; görüldüğü yere, refleks katılan kaslara, eklem ve sinire, görülen harekete göre çeşitli şekillerde isimlendirilmişlerdir.



Şekil 1

Yüzlerce refleks belirlenmiş olmasına rağmen bu bölümde sadece klinik tanıda önemli olanlar ve test edilmesi pratik olanlardan bahsedilecektir.

A) DERİN TENDON (KAS GERİLME) REFLEKSLERİ

Tendon veya eklem, kemik ve fasya gibi yapılara uygulanan gerilme uyarıları ile oluşan reflekslere derin tendon ya da kas gerilme refleksleri adı verilir. Refleks, tendona vurma sonucu oluşan ani kas gerilmesi ile ortaya çıkar. Gerilme refleksleri, özellikle ayağa kalkma ve yürümede koruyucu iş-

¹ Uzm.Dr.Duygu Aras Seyit, Servergazi Devlet Hastanesi, Nöroloji Kliniği, duyguaras76@hotmail.com

Sonuç

Refleks muayenesi, nörolojik muayenenin önemli bir parçasını oluşturmaktadır. Diğer muayene bileşenleri ile birlikte değerlendirildiğinde nörolojik hastalıklarla ilgili önemli bilgiler sağlamaktadır. Özellikle patolojik refleksler dikkatle yorumlanıp klinik bağlamda değerlendirilmeleri gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Campbell W. William. Dejong's The Neurologic Examination. 2008: 469-99.
2. Dick JP. The deep tendon and the abdominal reflexes. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2003; 74: 150-3.
3. Yngve D. Abdominal reflexes. J Pediatr Orthop 1997; 17: 105-8.
4. Robert J. Schwartzman. Nörolojik Muayene. 2006: 189-206.
5. Lanska DJ. The Babinski reflex hammer. Neurology 1999; 53: 653-655.
6. Berger JR, Fannin M. The 'bedsheet' Babinski. South Med J 2002; 95: 1178-79.

Bölüm 7

NÖROLOJİK MUAYENEDENİN İNPEKSİYON

Özge YAĞCIOĞLU YASSA¹

GİRİŞ

Hastanın muayene odasına girişinden itibaren genel görünümü, hareketleri, postürü ve yürüyüşü nörolojik durumu hakkında fikir verir. Bu nedenle inspeksiyon nörolojik muayenenin en önemli parçasıdır. Nöroloji polikliniğine başvuran veya konsültasyon sırasında görülen hasta popülasyonunun yaş ortalaması büyüktür ve genellikle eşlik eden birçok komorbiditeler mevcuttur. Bu sebeple hastaları ilk andan itibaren baştan aşağı iyi gözlemek gerekmektedir.

İnspeksiyonu genel olarak hasta ile ilk karşılaşma anındaki bulgular, anamnez alma esnasında ve muayenede elde edilen bulgular olmak üzere üçe ayırabiliriz.

İlk karşılaşma

Yaşa, hava durumuna ve bulunan ortama (poliklinik ziyaretine) uygun olmayan giysiler ve kişisel hijyenin bozukluğu, bunama gibi mental bozukluklarda veya psikiyatrik hastalıkların varlığında görülebilir.

Muayene odasına giren bir hastada görülen denge bozuklukları o hastada serebellar problemleri veya ataksileri akla getirmelidir.

Spesifik paterne sahip yürüyüş şekilleri ve postür bozuklukları hastada Parkinson hastalığı, par-

kinsonizm ile birlikte olan klinik durumları veya hemipareziyi düşündürebilir. Sıklıkla doğumsal kalça displazisinde görülen ördek-vari yürüme, spinal kök lezyonlarında görülebilen düşük ayak, hemiplejide görülebilen oraklayıcı tarzda yürüyüş, Parkinsonian yürüyüş de denilen öne eğik postürde ve küçük adımlarla yürüme, normal basınçlı hidrocefalide geniş adım aralığı ve azalmış adım yüksekliği şeklinde görülen magnetik yürüyüş inspeksiyonda tanıya götüren spesifik yürüyüşlere örneklerdir.

Yatak başında değerlendirmede ise hastaya birkaç adım mesafeden genel bir bakış yine nörolojik açıdan ipuçları verebilir.

Örneğin; yatak kenarındaki tekerlekli sandalye veya bastonun varlığı yürüme problemi olduğunu, üriner kateterin varlığı spinal patolojileri, spirometrenin olması respiratuvar disfonksiyona yol açabilecek Guillain-Barre gibi hastalıkları akla getirmelidir.

2. Anamnez esnasında inspeksiyon

Hasta ile dikkatli bir tokalaşma nörolojik tanı için ilk ipuçlarını taşır:

- Hasta elinizi bulamamışsa bu hastada görme bozukluğu veya ihmal (neglect),
- Hasta elini tokalaşmak için kaldıramıyorsa paralizi veya kas güçsüzlüğü,

¹ Doktor Öğretim Üyesi, Bahçeşehir Üniversitesi, Göztepe Medical Park Hastanesi, dr.ozgeyagcioglu@gmail.com

Tremor bir vücut parçasının antagonist kaslarındaki eş zamanlı kasılma nedeniyle oluşan istemsiz, ritmik, osilatuvar hareketlerdir. Tremorun çok sayıda alt tipi vardır. İnspeksiyon ile birçok alt tipi etkin şekilde tanımlanabilir. Örneğin; hap-yapma manevrası gibi ritmik, baş ve işaret parmağın karşı karşıya sirküler hareketleri şeklinde elde görülen tremor inspeksiyon ile tanınabilen istirahat tremoruna bir örnektir. Baş ve gövdenin ritmik sallanması veya sendeleme-titubasyon şeklinde kendini gösteren tremor serebellar tremoru akla getirir.

Sonuç

Nörolojik muayenede inspeksiyon, anamnez, bilinç, kraniyal sinir, motor, duyu, ekstrapiramidal, serebellar, otonom sistem muayeneleri ile birlikte bir bütündür. İnspeksiyon bazen tek başına birçok nörolojik ve nöroloji ile ilişkili hastalık hakkında fikir verir. Ek olarak iyi bir inspeksiyon ayırıcı tanıda kolaylık ve istenecek laboratuvar ve görüntüleme tetkiklerinde seçicilik sağlar.

Anahtar Kelimeler: İnspeksiyon, nörolojik muayene, hareket bozuklukları, nörokütanöz sendromlar

KAYNAKLAR

1. Yalıtıkaya, K. (2005). Nörolojik Muayene. Palme Yayıncılık.
2. Hurko O, Provost T. T. Neurology and the skin. Journal of Neurology, Neurosurgery&Psychiatry. 1999;66(4):417-430.
3. Roger P. S, Aminoff M., Greenberg D. A. (2018). Clinical Neurology (10th ed.). NY: Lange Medical Books/McGraw-Hill.
4. Brust JCM. (2018). Current Diagnosis and Treatment Neurology (3rd ed.). NY: McGraw Hill Medical.
5. Kuks JBM, Snoek JW. (2018). Textbook of Clinical Neurology. Bohn Stafleu van loghum; Wolmolen I.
6. Öge E., Baykan B. (2004). Nöroloji. İstanbul Tıp Fakültesi Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitapları; Nobel Tıp Kitabevleri.

Bölüm 8

KOMALI HASTA MUAYENESİ VE BEYİN ÖLÜMÜ

Yıldız TEZEL BAYDAR¹

Pınar AYYAT²

GİRİŞ

Koma, retiküler aktive edici sistemin ya da serebral korteksin diffüz -bilateral hasarına bağlı olarak görülen bilinç kaybı durumudur. Bilinç bozukluğunun en ağır şekli olan koma, güçlü bir uyarana rağmen, hastanın uyandırılmadığı cevapsızlık durumu olarak da tanımlanabilir. Koma durumunda uyanıklık ve farkındalık kaybolmuştur (1). En hafif şeklinde ağırlı uyaranlara lokalizasyon değeri taşıyan bir yanıt alınabilirken, durum derinleştikçe motor yanıtlar anlamlılığını kaybetmekte ve kaba segmenter bazı cevaplar görülebilmektedir. Ağır koma durumunda ise gözler kapalı durumda, sözel cevap ve hiçbir motor yanıt alınmamaktadır (2).

Bilinç bozukluğuna yol açabilen intrakranyal ve sistemik pek çok etiyolojik neden vardır. Tedavinin düzenlenmesi için etiyolojik nedenin en kısa sürede belirlenmesi gerekmektedir (1). Ayırıcı tanıda, nörolojik ve dahili hastalıkların yanında, travma öyküsü, serebrovasküler hastalık, intoksikasyon veya metabolik bozukluklar dikkatle araştırılmalı, hastanın CPR (kardiyopulmoner resüstasyon) sonrası ve epilepsi nöbeti sonrası postiktal dönemde olabileceği de akılda tutulmalıdır. Metabolik ve toksik nedenler için laboratuvar testleriyle ayırıcı tanı yapılabilirken, nörolojik nedenler ise

nörolojik muayene ile saptanabilmektedir. Nörolojik muayene sırasında, bilinç düzeyinin belirlenmesi, pupiller muayene, oftalmoskopik inceleme, okülomotor ve motor muayene yapılmalıdır (3).

Locked in sendromu, akinetik mutizm ve psikojenik yanıtsızlık gibi durumlar koma hali ile karışabildiğinden, klinik muayenede akılda tutulmalıdır.

LOCKED İN SENDROMU

Pons tabanında sıklıkla baziler arterin embolik olarak tıkanması nedeniyle bölgesel lezyonlara bağlı gelişen bu durumda, hasta uyanık olmasına rağmen bazı göz hareketleri (spontan göz kırpmaya ve vertikal göz hareketleri) dışında motor hareket bulunmamaktadır. Detaylı nörolojik muayene ile ciddi üst spinal yaralanmalar, motor nöropatiler, miyopatiler, nöromusküler kavşak hastalıkları ve kas rijiditesine yol açan diğer patolojilerle ayrımı yapılabilir (3).

Akinetik Mutizm

Hareketin başlatılmasından sorumlu prefrontal ve premotor bölgelerin hasarına bağlı olarak görülen motor yanıt yokluğu olarak tanımlanmaktadır. Hasta gözleri ile cisimleri takip edebilmekte, tonüs ve refleksler sağlam olmasına rağmen, diğer hareketlere başlayamayıp ve emirleri yerine getirememektedir (3).

¹ Uz. Dr. İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, yildiztezel@hotmail.com

² Dr. Öğr. Üyesi, İzmir Demokrasi Üniversitesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, pinar.ayvat@idu.edu.tr

göz önünde bulundurularak, organ donör bakımı yapılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Koma, hasta muayenesi, beyin ölümü.

KAYNAKLAR

- Atamer AK, Krespi Y. Komanın Nedenleri ve Nörofizyopatolojisi. *Turkish J Neurol*. 2012;18:126-134.
- Demirkaya Ş. Komalı Hastaya Yaklaşım.(2003). 5 *Ulusal İç Hastalıkları Kongresi, 26-30 Eylül 2003, Antalya-Türkiye* (<http://www.tihud.org.tr/uploads/content/kongre/5/5.2.pdf> adresinden 29/10/2019 tarihinde ulaşılmıştır)
- Küçükardalı Y. Komaya Yaklaşım. *Yoğun Bakım Dergisi*. 2008;8(3):121-130.
- Siva A. Komalı Hastaya Yaklaşım. *İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Acil Hekim Sempozyumu 16 -17 Ekim 1997, İstanbul, (113-136)*.
- Teive H.A.G. *Neurological Examination: History, Problems and Facts in the 21st Century*. Arquivos de Neuro-Psiquiatria. 2015; 73(2). Doi:10.1590/0004-282X20140241
- Fritz D, Musial MK. Neurological Assessment. *Home Healthcare Now*. 2016; 34(1) :16-22. Doi: 10.1097/NHH.0000000000000331
- Arlı ŞK. Bilinç Durumunu Değerlendirmek İçin Kullanılabilir Yeni Bir Ölçek: Four Skor. *ACU Sağlık Bil Derg*. 2018;9(3):220-222. Doi:10.31067/0.2018.35
- Keskin KK. Akut Beyin Hasarlı Olgularda Eş Zamanlı Bispektral İndeks Ve Glaskow Koma Skalası Karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi.2008.İstanbul.
- Karabıyık L. Yoğun Bakımda Skolama Sistemleri. *Yoğun Bakım Dergisi*. 2010;9(3):129-143.
- Şahin AS, Şahin M, Öztürk NK, Kızılateş E,Karlı B. Yoğun Bakım Ünitelerinde Nörolojik Durumun Değerlendirilmesinde Kullanılan GKS ve FOUR Skorlarının Karşılaştırılması. *Çağdaş Tıp Dergisi* 2015;5(3): 167-172. Doi:10.16899/ctd.99371
- Evcili G, Utku U. Subaraknoid Kanama:Tanı,Tedavi ve Yönetimi. *Kocaeli Med J*. 2016;5(2):58-62.
- Ülker M, Dayan C, Hoşver Y, Dirican A, Günaydin S, Arpacı B. İskemik İnmede Başlangıç National Institute of Health (NIH) Skorunun Erken Dönem Prognozu Belirlemedeki Değeri: Geniş Hasta Gruplu Retrospektif Bir Çalışma. *Düşünen Adam*. 2004;17(3):154-157.
- Türk Nöroloji Derneği Beyin Damar Hastalıkları Çalışma Grubu Akut İskemik İnme Cep Kılavuzu*. https://www.noroloji.org.tr/TNDDData/Uploads/files/TND_kilavuz_02-2007.pdf. Accessed October 29, 2019.
- Sabancı P.A, Karasu A, Karadereler S, Barlas O. Beyin Ölümü Tanısı. *Sinir Sistemi Cerrahisi Derg*.2008;1(2):81-85.
- İzdeş S, Erkilic E. Beyin Ölümü. *Turkish Med J*. 2007;1:173-179.
- Arsava EM, Demirkaya Ş, Dora B. Türk Nöroloji Derneği Beyin Ölümü Tanı Kılavuzu. *Türk Nöroloji Derneği Beyin Ölümü Tanı Kılavuzu* http://www.journalagent.com/tjn/pdfs/TJN_20_3_101_104.pdf. 2014:101-104.
- Erdoğan A. Yoğun bakım ünitelerinde beyin ölümünün teşhisi. *SDÜ Tıp Fak Derg*. 2014;21(4):158-162.
- Uludağ Ö. Derleme Beyin Ölümü Tanısının Önemi. *Adıyaman Üniv Sağlık Bilim Dergisi*. 2015;1(1):34-38.
- Özcan A, Özçam G, Özcan N, Hatıl Y, Kaymak Ç, Başar H. Beyin Sapı Ölümü. *Türkiye Klinikleri Anesteziyoloji Reanimasyon Dergisi*. 2011;9(3):226-229.
- Ünal A, Dora B. Beyin Ölümü Tanısında Destekleyici Bir Test Olarak Transkranial Doppler Ultrasonografisi. *Türk Beyin Damar Hastalıkları Dergisi* 2012; 18 (3): 49-58.

Bölüm 9

ELEKTROENSEFALOGRAFİ

Demet ŞEKER¹

GİRİŞ

Elektroensefalografi (EEG) nöroloji alanında kullanılan en eski yardımcı laboratuvar testlerinden biridir. Beyin, fonksiyonlarını elektriksel sinyallerle gerçekleştirir ve EEG en sık kullanıldığı şekliyle saçlı deriye yerleştirilen elektrotlarla kaydedilen bu biyoelektriksel aktivitenin çoğaltılması ve analiz edilmesidir. İnsanda ilk defa 1929 yılında psikiyatrist Hans Berger tarafından kayıtlanmıştır (1). O dönemden günümüze kadar meydana gelen teknolojik gelişmelere ve nöroradyolojik görüntüleme yöntemlerine rağmen beyindeki anlık fonksiyonel resmi göstermesi nedeniyle nöroloji pratiğinde EEG halen önemini korumaktadır.

EEG'nin en önemli ve sık kullanım alanı epilepsi tanısının desteklenmesi ve epilepsi sendromlarının sınıflandırılmasıdır. Aynı zamanda, epilepsi hastalarının takibinde, tedavi seçiminde, prognoz hakkında bilgi sahibi olma ve epilepsi cerrahisi göz önüne alındığı hastalarda epileptik zonun belirlenmesinde kullanılmaktadır (2). EEG'nin diğer kullanım alanları olan ensefalopati tanısının desteklenmesi ve izlemi ile diğer santral sinir sistemi bozukluklarında elektrofizyolojik süreçlerin analizinde önemli rol almaya devam etmektedir. Örnek olarak Creutzfeldt-Jakob hastalığındaki tipik periyodik keskin dalga aktivitesi veya metabolik ensefalopatilerdeki trifazik morfo-

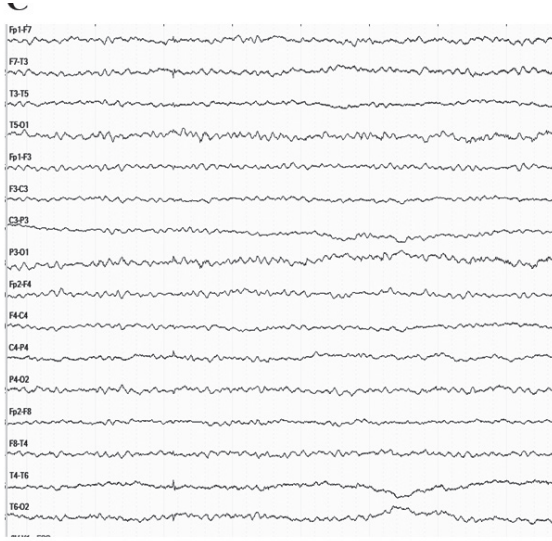
lojideki periyodik dalgalar ile beyin ölümü tanısının desteklenmesinde gözlenen elektroserebral inaktivite verilebilir (3)(4)(5).

Nöroradyolojik olarak henüz patolojik bir bulgu olmadan bile EEG'de fonksiyonel bozukluğun gösterilebiliyor olması EEG'nin klinikte kullanımının önemini arttırmaktadır. Aynı zamanda birçok kez tekrarlanabilmesi, noninvaziv oluşu, kolay gerçekleştirilebilmesi ve uygun fiyatlı oluşu da nöroloji pratiğinde sıkça kullanılmasını sağlamaktadır.

FİZYOLOJİK EEG AKTİVİTESİNİN TEMELİ VE EPİLEPTİFORM AKTİVİTENİN FİZYOLOJİSİ

EEG'de kayıtlanan elektriksel aktivitenin kaynağı korteksin dış katmanındaki piramidal nöronların vertikal dizimli apikal dendritlerindeki eksitator ve inhibitör postsinaptik potansiyellerin (EPSP ve İPSP) toplamından oluşur. Bu potansiyeller subkortikal yapılar tarafından kontrol edilmektedir. Ritmik EEG aktivitesine neden olan durumun kortekste spontan ritm oluşturan nöronal ağ ile talamusun medial, intralaminar ve lateral çekirdekleri arasındaki projeksiyonlardan kaynaklandığı düşünülmektedir (6). Ancak direk olarak subkortikal yapılardan, horizontal kortikal nöronlardan veya sulkusların derinliklerindeki yapılar-

¹ Dr.Öğr.Üyesi Demet Şeker, Giresun Üniversitesi Prof. Dr. A. İlhan Özdemir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, demet.seker@giresun.edu.tr



C

Şekil 28. A, Yoğun bakım ünitesinde yatan ve sedasyon almamasına rağmen bilinci açılmaması üzerine nöroloji konsültasyonu istenen, 76 yaşında erkek hastanın NKSE ön tanısı ile kayıtlanan EEG'sinde jeneralize, keskin ve yavaş dalga deşarjları. B, Aynı hastanın midazolam infüzyonu başladıktan sonraki EEG'sinde tanımlanan deşarjların suprese olmaya başladığı dikkati çekmekte C, Aynı hastanın NKSE'dan çıktıktan sonraki EEG'si.

EEG'NİN DİĞER KULLANIM ALANLARI

EEG'nin epilepsi dışında birçok kullanım alanı vardır, bunlardan birisi de beyin ölümü ve metabolik ensefalopatilerin tanısının desteklenmesidir.

SONUÇ

EEG nöroloji pratiğinde en sık olarak klinik korelasyon yani klinik olarak epilepsi tanısı düşünülen hastalarda tanıyı desteklemek, epilepsi ayırıcı tanılarında epilepsi tanısını dışlamak ve epileptik hastalarda prognoz tespiti için kullanılmaktadır. Burada dikkat çekilmesi gereken önemli bir nokta EEG'de epileptiform aktivite saptanması epilepsi kliniği olmayan bir kişinin epilepsi hastası olduğunu göstermemesi gibi, her epilepsi hastasında, özellikle ilk EEG'de epileptiform aktivite yakalanamayabileceğidir (33,34). Epileptiform aktivitenin yakalanabilmesi birçok etmene bağlıdır (31). Özellikle kayıt elektrodu ile beyindeki patolojik alan arasındaki mesafe çoksa veya lezyon küçükse EEG kaydına yansımayaabilir (8). Buradan çık-

ılan sonuç normal bir EEG'nin epilepsi tanısını dışlamayacağıdır.

Klinisyen tarafından istenen EEG, değerlendirilerek raporu yazılırken klinik sorunla ilgili EEG anormalliği veya normalliği ifadesi, saptanan anormalliğin tarifi bulunmalıdır. Raporda Uluslararası EEG ve Klinik nörofizyoloji derneklerinin önerdiği terimler kullanılmalıdır. Rapor-da uyku kaydı ve/ veya uyku deprivasyonlu EEG gibi EEG'nin tekrarı dışında diğer klinik testlerin istenmesinin önerilmesi veya hastanın kullandığı ilaçlarda değişiklik yapılması gibi gereksiz ve fazla yönlendirmelerden kaçınılmalıdır.

Anahtar kelimeler: EEG, Elektroensefalografi, interiktal epileptiform deşarj, epileptiform aktivite, artefakt

KAYNAKLAR

1. Tudor M, Tudor L, Tudor KI. [Hans Berger (1873-1941)-the history of electroencephalography]. Acta Med Croatica.2005;59(4):307-13.
2. Noachtar S, Rémi J. The role of EEG in epilepsy: A critical review. Epilepsy and Behavior. 2009;15:22-33.
3. Wieser HG, Schindler K, Zumsteg D. EEG in Creutzfeldt-Jakob disease. Clinical Neurophysiology. 2006;117:935-51.
4. Foreman B, Mahulikar A, Tadi P, et al. Generalized periodic discharges and "triphasic waves": A blinded evaluation of inter-rater agreement and clinical significance. Clin Neurophysiol. 2016;127(2):1073-80.
5. Stecker MM, Sabau D, Sullivan L, et al. American Clinical Neurophysiology Society Guideline 6. J Clin Neurophysiol. 2016;33(4):324-7.
6. Sazgar, M., Young, M.G., Sazgar, M. et. al. (2019). Overview of EEG, Electrode Placement and Montages. In Absolute Epilepsy and EEG Rotation Review. (pp. 117-125). Switzerland: Springer International Publishing.
7. Niedermeyer, E. (1993). Electroencephalography: basic principles, clinical applications, and related fields. (3rd ed.). Baltimore: Williams&Wilkins.
8. Fisch, B.J. (2002). Fisch and Spehlmann's EEG Primer. (2nd ed.) New York: Elsevier Science P. C.
9. Aminoff, M. (1992). Electroencephalography: general principles and clinical applications. In Aminoff's Electrodiagnosis in Clinical Neurology. (3rd ed., pp. 41-91). New York: Elsevier Saunders.
10. American Electroencephalographic Society. Guideline seven: a proposal for standard montages to be used in clinical EEG. J Clin Neurophysiol. 1994;11(1):30-6.
11. Koenig, M.A., Kaplan, P.W. (2019). Brain death. In K.H. Levin, P. Chauvel (Eds.), Clinical Neurophysiology: Diseases and Disorders (pp. 89-102). Elsevier B.V.
12. Bora, İ., Yeni, N. (2012). EEG Atlası. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri.

13. Dash D, Dash C, Primrose S, et al. Update on minimal standards for electroencephalography in Canada: A review by the Canadian Society of Clinical Neurophysiologists. *Canadian Journal of Neurological Sciences*. 2017;44:631–42.
14. Frey, L.C., Spitz, M.C. (2013). *Electroencephalography*. In D.B. Arciniegas, C.A. Anderson, C.M. Filley (Eds.), *Behavioral Neurology and Neuropsychiatry*. (pp. 442-58). Cambridge: Cambridge University Press.
15. Juhl CB, Højlund K, Elsborg R, et al. Automated detection of hypoglycemia-induced EEG changes recorded by subcutaneous electrodes in subjects with type 1 diabetes-The brain as a biosensor. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010;88:22–8.
16. Flink R, Pedersen B, Guekht AB, et al. Guidelines for the use of EEG methodology in the diagnosis of epilepsy. *International League Against Epilepsy: Commission report. Commission on European Affairs: Subcommission on European guidelines. Acta Neurologica Scandinavica*. 2002;106:1–7.
17. American Clinical Neurophysiology Society. Guideline 1: Minimum Technical Requirements for Performing Clinical Electroencephalography. *J Clin Neurophysiol*. 2006;46(3):198–204.
18. Rossi G, Colicchio G, Pola P. Interictal epileptic activity during sleep: a stereo-EEG study in patients with partial epilepsy. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. 1984;58:97-106.
19. Giorgi F, Perini D, Maestri M, et al. Usefulness of a simple sleep-deprived EEG protocol for epilepsy diagnosis in de novo subjects. *Clinical Neurophysiology*. 2013;124:2101-7.
20. Malmivuo, J., Plonsey, R. (1995). *Electroencephalography*. In *Bioelectromagnetism*. (pp. 365-74). New York: Oxford University Press.
21. Kellaway, P. (2003). *Orderly Approach to Visual Analysis: Elements of the Normal EEG and Their Characteristics in Children and Adults*. In J. Ebersole, T. Pedley (eds), *Current Practice of Clinical Electroencephalography* (3rd ed., pp. 100-59). Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins.
22. Santamaria J, Chiappa KH. The EEG of Drowsiness. *J Clin Neurophysiol*. 1987;4(4):327–82.
23. Neufeld MY, Chistik V, Chapman J, et al. Intermittent rhythmic delta activity (IRDA) morphology cannot distinguish between focal and diffuse brain disturbances. *J Neurol Sci*. 1999;164(1):56–9.
24. Ranjan R, Arya R, Fernandes SL, et al. A fuzzy neural network approach for automatic K-complex detection in sleep EEG signal. *Pattern Recognit Lett*. 2018;115:74–83.
25. American Clinical Neurophysiology Society. Guideline 7: guidelines for writing EEG reports. *J Clin Neurophysiol*. 2006;46(3):231–5.
26. Kaplan PW, Benbadis SR. How to write an EEG report: Dos and don'ts. *Neurology*. 2013;80:43–6.
27. Lüders, H.O., Noachtar, S. (2000). *Atlas and classification of electroencephalography*. (1st edit). Philadelphia: Saunders
28. Noachtar S, Binnie C, Ebersole J, et al. A Glossary of Terms Most Commonly Used by Clinical Electroencephalographers and Proposal for the Report Form for the EEG Findings. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1999;52:21–41.
29. Pedley TA. Interictal Epileptiform Discharges: Discriminating Characteristics and Clinical Correlations. *Am J EEG Technol*. 1980;20(3):101–19.
30. Walczak T, Radtke R, Lewis D. Accuracy and interobserver reliability of scalp ictal EEG. *Neurology*. 1992;42(12):2279–2279.
31. Pillai J, Sperling MR. Interictal EEG and the diagnosis of epilepsy. *Epilepsia*. 2006;47:14–22.
32. Foldvary N, Klem G, Hammel J, et al. The localizing value of ictal EEG in focal epilepsy. *Neurology*. 2001;57(11):2022–8.
33. Jabbari B, Russo MB, Russo ML. Electroencephalogram of asymptomatic adult subjects. *Clin Neurophysiol*. 2000;111(1):102–5.
34. Blume WT, Williams L. Current trends in electroencephalography., *Current Opinion in Neurology*. 2001;14:193-7.

Bölüm 10

SİNİR İLETİ İNCELEMELERİ, ELEKTROMİYOGRAFI, UYANDIRILMIŞ POTANSİYELLER

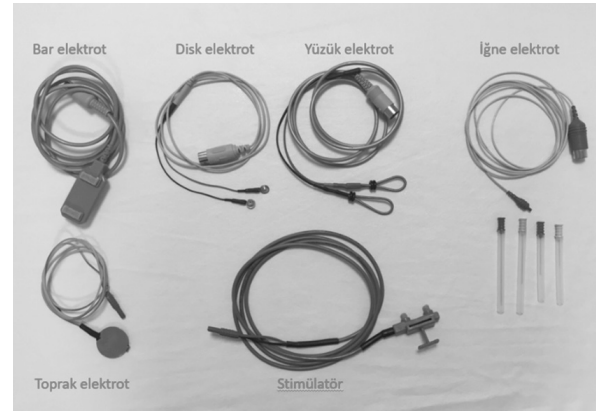
Gönül AKDAĞ¹

GİRİŞ

Periferik sinir sisteminde bir sorun olup olmadığını, varsa sorunun nerede olduğunu ve şiddetini, sorunun üstünden ne kadar zaman geçtiğini tespit etmek amacıyla elektrofizyolojik testlerden (sinir ileti incelemeleri ve iğne elektromiyografiden (EMG)) faydalanılır. Ancak iyi bir anamnez ve nörolojik muayene ardından yapılan elektrofizyolojik testlerle doğru tanıya ulaşılabileceğini unutmamak gerekir.

Elektromiyografi cihazı; uyarı ve kayıt elektrotu, amplifikatör, filtreler, analog, dijital çevirici, mikro işlemci, odio, bellek ve video monitörden oluşur. Bu devre içinde biyolojik sinyallerin görüntülenmesi ve değerlendirilmesi esasına dayanır. Rutin sinir ileti incelemelerinde kullanılan elektrotlar; bar, disk, yüzük ve tek kullanımlık yüzey/yüzük elektrotlardır. EMG’de kullanılan elektrotlar ise konsantrik iğne, monopolar iğne, tek lif iğne elektrotlarıdır. Şekil 1’de kullanılan elektrotlar gösterilmiştir. Sinir ileti incelemelerinde kullanılan elektrotların özelliklerine göre tuzlu su ya da iletken jel/pasta kullanılır. Elektrotların cilde sıkı temas etmesine, kısa devre olmaması için aktif ve referans elektrot arasının kuru olmasına özen gösterilmelidir. Hastanın yaşı, boyu, cilt sıcaklığı, mesafenin doğru ölçümü, uyarının şiddeti (supramaksimal uyarı) gibi sinir ileti incelemelerini etkileyen durumlara dikkat etmek gereklidir. Supramaksimal

uyarı; çalışılan periferik sinirin tüm aksonlarını uyarmak için yeterli olan şiddet ve süredeki uyarının biraz üzerinde olan uyarıdır. Ayrıca; derinin iyi temizlenmesi, uyarı artefaktının, elektrostatik ve elektromanyetik artefaktların önlenmesi, topraklamanın iyi yapılması ile yapılan incelemedeki hatalar en aza indirgenir. Koagülopati, heparin veya oral antikoagülan kullanımı varlığında kar-zarar oranına göre iğne EMG yapılabilir (1-3).



Şekil 1:

SİNİR İLETİM İNCELEMELERİ

Duysal Sinir İleti İncelemeleri

Duysal sinir ileti incelemeleri ortodromik veya antidromik metod ile yapılabilir. Duysal iletimin yönü fizyolojik olarak periferden merkeze şeklin-

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD gonulakdag@yahoo.com.tr

değerler ile karşılaştırılarak uyarani taşıyan liflerin iletimi hakkında bilgi verir (12).

Sonuç

Elektrofizyolojik incelemelerin doğru yorumlanması; klinik, muayene ve artefaktan arınmış uygun inceleme yöntemlerinin çalışılarak birlikte değerlendirilmesi ile mümkündür.

Anahtar Kelimeler: EMG, sinir ileti inceleme-leri, uyandırılmış potansiyeller

KAYNAKLAR

1. Misulis KE. Essentials of Clinical Neurophysiology. Newton, Massachusetts: Butterworth-Heinemann.1997
2. Preston DC, Shapiro BE. Electromyography and Neuromuscular Disorders. Newton, Massachusetts: Butterworth-Heinemann.1998
3. Baslo, MB. Membran Potansiyelleri ve Kayıtlanması. (1. Baskı). Ankara: Klinik Nörofizyoloji EEG-EMG Derneği Yayınları.2014
4. Aykut-Bingöl C, Çelik M, Gürtekin Y. Klinik Nörofizyoloji Laboratuvarları Uygulama El Kitabı.(1. Baskı). İstanbul: Namaş AŞ.2006
5. Öge, E. Elektromiyografi ve Sinir İletim İncelemeleri. Murat Emre (Ed.) *Nöroloji Temel Kitabı*. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri.2013;29-36
6. Stålberg E, Karlsson L. Simulation of EMG in pathological situations. Clin Neurophysiol 2001;112:869-878.
7. Stålberg E, Karlsson L. Simulation of the normal concentric needle electromyogram by using a muscle model. Clin Neurophysiol. 2001;112:464-471.
8. Lorente de No ' R. A study of nerve physiology. Michael J. Aminoff, François Boller and Dick F. Swaab (Ed.) *Handbook of Clinical Neurology* New York: Rockefeller Institute for Medical Research. 1947; 466-470
9. Okajima Y, Tomita Y, Ushijima R, Chino N. Motor unit sound in needle electromyography: assessing normal and neuropathic units. Muscle Nerve. 2000;23:1076-1083.
10. Daube JR, Rubin DI. Needle electromyography. Muscle Nerve. 2009;39(2):244-270.
11. Preston DC, Shapiro BE. Needle electromyography. Fundamentals, normal and abnormal patterns. Neurol Clin. 2002;20(2):361-396.
12. Öge, E. Uyandırılmış Potansiyeller. Murat Emre (Ed.) *Nöroloji Temel Kitabı* Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri. 2013;36-41.

Bölüm 11

NÖRORADYOLOJİ

Merve YAZOL¹

Halil ÖZER²

GİRİŞ

Teknoloji ile giderek gelişim gösteren görüntüleme yöntemleri ile nöroradyoloji günümüzde sinir sistemi hastalıklarının tanısında ve tedavisinde son derece değerli konuma gelmiştir. Yapısal nörogörüntüleme sinir sistemi ile ilişkili patolojilerin yerleşimi ve önemli anatomik yapılarla komşuluklarını değerlendirmek için ilk başvurulacak görüntüleme yöntemidir. Etiyoloji belirlenmesi, hem de tedavinin seçimi konusunda ileri bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans (MR) görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır. Bu tetkikler ile doku perfüzyonu, doku hakkında moleküler ve fonksiyonel bilgiler edinilmesi mümkün olup; tanı, takip ve tedavide oldukça önem arz etmektedir. Nöroradyolojide kullanılan yöntemler şunlardır:

1. Doppler ve B-Mode ultrasonografi (USG)
2. Bilgisayarlı Tomografi
3. Manyetik rezonans görüntüleme
4. Kateter anjiyografi (Dijital Subtraksiyon Anjiyografi-DSA)
5. Direkt grafidir.

Görüntülemenin değerlendirme aşaması ve ayırıcı tanıda; oldukça geniş etiyolojik spektrum nedeniyle nörolojik muayene bulguları ve klinik öykü son derece önemli olup elde edilebilen eski tetkiklerde lezyon varlığı, takipte lezyon boyut ve konfigürasyonu tanıyı değiştirebilmektedir.

DOPPLER VE B-MOD ULTRASONOGRAFİ

USG hızlı, ucuz, non- invaziv, tekrarlanabilir bir vasküler değerlendirme yöntemidir. Erişkinde serebrovasküler hastalığın çoğu iskemik kaynaklı olup; karotis aterosklerozu iskemik inmelerin yaklaşık %20'sinden sorumludur (1). Aterosklerotik değişikliklerin büyük kısmı karotis bulbos ve bifurkasyon düzeyindedir.

İnme tedavisinde; USG ile karotis bifurkasyon düzeyindeki ateroskleroz ve oklüziv hastalık erken tespiti, derecesi, karotis ve vertebral arter ekstrakranial segmentlerini, subaraknoid kanama (SAK) sonrası serebral vazospazmın seyrini değerlendirmek klinik kararı oldukça etkilemektedir (2).

İnceleme B Mod/ Gri skala, Renkli Doppler (RDUS) ve spektral Doppler USG' den oluşur. Gri skala karotis intima- media kalınlığı (İMK), plak varlığı ve plak yapısı gibi morfolojik özellikleri değerlendirmek için kullanılır. İMK normalde 0,8' den küçük olup, 1,0 mm' yi aşması patolojik kabul edilir. RDUS 'ta ana, eksternal, internal karotid arterlerin proksimalden distale açıklığı değerlendirilirken, kritik düzeyli darlıklar/ oklüzyonlar ile ana karotis arter (AKA) diseksiyonlarına tanı konabilir (3). Yapısal olarak homojen ve heterojen olarak ikiye ayrılan plak saptanması durumunda RDUS ve spektral USG' de plak düzeyinde renk karmaşası artefaktı, plak distalinde jet akıma bağlı

¹ Uzman Dr. Merve Yazol, Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, myazol@gmail.com

² Uzman Dr. Halil Özer, Ankara Şehir Hastanesi, drhalilozer@gmail.com

kullanılır (24). Dismyelinize, peroksizomal, mitokondriyal hastalıklar pediatrik yaş grubunda, bilateral, simetrik, diffüz patern görülür. Akut dissemine ensefalomyelit (ADEM) lezyonları multipl, büyük, T2 hiper, ring ya da noduler kontrastlanma paternindedir.



Resim 9: MS'de demyelinizan lezyonların değişik yerleşimleri A. Lateral ventriküle dik seyirli hiperintens lezyonlar (içi boş ok). B. Posterior fossada 4. ventrikül komşuluğunda T2 hiperintens lezyonlar C. Servikal düzeyde spinal kordda sağ posterolateralde hiperintens noduler lezyon spinal kord tutulumunu düşündürüyor (içi boş ok).

Spinal görüntüleme

Spinal değerlendirmede sıklıkla MR görüntüleme kullanılır. Kord kalibrasyonu ve sinyali en iyi sagittal T2 ve Short tau inversion recovery (STIR) sekanslarında değerlendirilir. Lezyon varlığında ayırıcı tanı açısından ilk yapılması gereken ekstradural/ intradural ve intramedüller/ ekstramedüller yerleşimini saptamaktır. Tek intramedüller lezyonlarda tümör akılda tutulmalıdır. Kitle ayırıcı tanısında diffüz infiltrate ise astrositom; sinyal kaybı odakları içeren hipervasküler hemanjioblastom, Nörofibromatozis tip 2, yaşlı, filum tutulumunda ependimom akla gelebilir. İntradural ekstramedüller lezyonlarda menenjiyom servikal- lomber tutulum, dural kuyruk veya kalsifikasyon içermemesi, skleroza neden olmaması ile beyinden farklıdır (16).

Kontrastlanma paterni tümörde fokal- noduler iken, demyelinizasyon ve inflamatuvar hastalıklarda diffüz ve benekli patern izlenir (Resim 9). Bununla ADEM, herpes Zoster ve kollajen doku hastalıkları, tüberküloz tümör görünümünü taklit edebilir. MS'de kord tutulumu kısa segment iken (1 veya 2 vertebra), transvers myelit (TM) ve kord iskemisi, kord neoplazileri uzun segment tutulum

yapar (Resim 10). Aksiyel görünümde MS üçgeni posterior/lateral kord tutulumu, arteriyel iskemik anterior kord, TM tüm kord tutulumu yapar (25) Menenjit spinal bölgede kranial bölgeye göre daha az olup; meninkslerde lineer, diffüz ve noduler kontrastlanma, lomber bölgede sinir kılıflarında kalınlaşma izlenir. Bulgular spesifik olmayıp sarkoidoz, TBC, leptomeningeal metastazlarda da izlenebilir.



Resim 10: A. Torakal düzeyde kordu uzun segment tutan kistik alanlar barındıran kord kitlesi. B. Malignite tanılı hastada postkontrast görüntülemelerde ekstradural alanda metastatik noduler lezyonlar izleniyor (ok uçları). C. Myelit kliniği olan hastada torakal kord anteriorda T2'de diffüz sinyal artışı dikkati çekiyor.

Sonuç

Nöroloji pratiğinde morbidite ve mortalitye azaltmak için ivedilikle tanı konulmalı ve hastaya optimal tedavi uygulanmalıdır. Radyoloji alanındaki teknolojik gelişmeler; nörolojik hastalıkların erken dönemde ve daha doğru teşhisine katkı sağlamaktadır. Nöroradyologlar tanı ve tedavi sürecinde klinisyen ile iş birliği içinde ve etkin bir şekilde rol almalıdır.

Anahtar Kelimeler: Nörogörüntüleme, MR, BT

KAYNAKLAR

1. Lukanova DV, Nikolov NK, Genova KZ, et al. The accuracy of noninvasive imaging techniques in diagnosis of carotid plaque morphology. Open access Macedonian journal of medical sciences. 2015;3(2):224.
2. Zwiebel WJ, Pellerito JS. Tricky and interesting carotid cases. Ultrasound quarterly. 2005;21(2):113-22.
3. Hingwala D, Kesavadas C, Sylaja PN, et al. Multimodality imaging of carotid atherosclerotic plaque: Going

- beyond stenosis. The Indian journal of radiology & imaging. 2013;23(1):26.
4. Von Reutern G-M, Goertler M-W, Bornstein NM, et al. Grading carotid stenosis using ultrasonic methods. Stroke. 2012;43(3):916-21.
 5. Furie D, Tien RD. Fibromuscular dysplasia of arteries of the head and neck: imaging findings. AJR American journal of roentgenology. 1994;162(5):1205-9.
 6. Mehdi E, Aralasmak A, Toprak H, et al. Craniocervical Dissections: Radiologic Findings, Pitfalls, Mimicking Diseases: A Pictorial Review. Current medical imaging reviews. 2018;14(2):207-22.
 7. Ramasundara S, Mitchell P, Dowling R. Bone subtraction CT angiography for the detection of intracranial aneurysms. Journal of medical imaging and radiation oncology. 2010;54(6):526-33.
 8. Lee EK, Lee EJ, Kim S, et al. Importance of contrast-enhanced fluid-attenuated inversion recovery magnetic resonance imaging in various intracranial pathologic conditions. Korean journal of radiology. 2016;17(1):127-41.
 9. Kastrup O, Wanke I, Maschke M. Neuroimaging of infections. NeuroRx. 2005;2(2):324-32.
 10. Tung GA, Evangelista P, Rogg JM, et al. Diffusion-weighted MR imaging of rim-enhancing brain masses: is markedly decreased water diffusion specific for brain abscess? American Journal of Roentgenology. 2001;177(3):709-12.
 11. Rollin N, Guyotat J, Streichenberger N, et al. Clinical relevance of diffusion and perfusion magnetic resonance imaging in assessing intra-axial brain tumors. Neuroradiology. 2006;48(3):150-9.
 12. Öz G, Alger JR, Barker PB, et al. Clinical proton MR spectroscopy in central nervous system disorders. Radiology. 2014;270(3):658-79.
 13. Maudsley AA, Domenig C, Ramsay RE, et al. Application of volumetric MR spectroscopic imaging for localization of neocortical epilepsy. Epilepsy research. 2010;88(2-3):127-38.
 14. Karimzadeh P, Jafari N, Biglari HN, et al. The clinical features and diagnosis of Canavan's Disease: A case series of Iranian patients. Iranian journal of child neurology. 2014;8(4):66.
 15. Sohn C-H, Sevick RJ, Frayne R. Contrast-enhanced MR angiography of the intracranial circulation. Magnetic Resonance Imaging Clinics. 2003;11(4):599-614.
 16. Yousem DM, Grossman RI. (2010). Neuroradiology: the requisites (Third edition). Philadelphia. Elsevier Health Sciences.
 17. Kaufman JA, Lee MJ. (2013). Vascular and Interventional Radiology: The Requisites E-Book (Second edition). Philadelphia. Elsevier Health Sciences.
 18. Tomura N, Uemura K, Inugami A, et al. Early CT finding in cerebral infarction: obscuration of the lentiform nucleus. Radiology. 1988;168(2):463-7.
 19. Srinivasan A, Goyal M, Azri FA, et al. State-of-the-art imaging of acute stroke. Radiographics. 2006;26(suppl_1):S75-S95.
 20. Sade R, Oğul H. Serebrovasküler Olay. Trd Sem 2016; 4: 198-210 DOI: 10.5152/trs.2016.413
 21. Efendi H, Kuşcu DY. (2018). Multipl Skleroz Tani ve Tedavi Kılavuzu. İstanbul: Galenos Yayınevi
 22. Katdare A, Ursekar M. Systematic imaging review: multiple sclerosis. Annals of Indian Academy of Neurology. 2015;18(Suppl 1):S24.
 23. Abidi Z, Faeghi F, Mardanshahi Z, et al. Assessment of the diagnostic accuracy of double inversion recovery sequence compared with FLAIR and T2W_TSE in detection of cerebral multiple sclerosis lesions. Electronic physician. 2017;9(4):4162.
 24. Haacke EM, Makki M, Ge Y, et al. Characterizing iron deposition in multiple sclerosis lesions using susceptibility weighted imaging. Journal of Magnetic Resonance Imaging: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine. 2009;29(3):537-44.
 25. Jacob A, Weinshenker BG. An approach to the diagnosis of acute transverse myelitis. Semin Neurol. 2008 Feb;28(1):105-20. doi: 10.1055/s-2007-1019132. Review.

Bölüm 12

BEYİN OMURİLİK SIVISI (BOS) İNCELEMESİ

Selma AKSOY¹

GİRİŞ

Beyin-omurilik sıvısı (BOS), beyin ve spinal kordun etrafındaki subaraknoid aralığı ve serebral ventrikülleri doldurarak santral sinir sistemini olası travmalardan ve akut venöz basınç değişikliklerinden koruyan; aynı zamanda metabolik atıkların boşaltımını sağlayan bir sıvıdır (1).

BOS'un ana üretim yeri serebral ventriküllerin içinde bulunan koroid pleksuslar olmakla birlikte koroid pleksuslar çıkarıldıktan sonra bile meninksler tarafından bir miktar BOS yapılır. Sağlıklı erişkin bireylerde BOS hacmi 125-150 ml olup, BOS üretimi ortalama 0.35 mL/ dakika hızındadır. BOS'un yaklaşık 500 ml/gün üretilerek günde 4-5 defa tamamen yenilediği kabul edilmektedir (2).

Koroid pleksuslarda üretildikten sonra aşağıya doğru önce foramen Monro'dan üçüncü ventriküle, sonrasında aqueductus sylvii'den dördüncü ventriküle akar. Ardından foramen Magendie ve foramen Luschka'dan geçerek perimedüller ve perispinal subaraknoid boşluklara ulaşır, dolaşımını tamamladıktan sonra son olarak serebral hemisferlerin üst ve yan yüzeyinde, spinal köklerin etrafında yer alan araknoid villuslardan (paki-ni granülasyonları) kana drene olur. BOS'un kan akımına geçişi araknoid granülasyonlarda yer alan tek yönlü kapaklar sayesinde gerçekleşir (2).

Beyin-omurilik sıvısı incelemesi düşük mali-

yetli tanısal testlerden biri olup uygun bir şekilde yapıldığında nörolojik hastalıkların tanı ve tedavisinde önemli ve eşsiz bir yere sahiptir.

Lomber Ponksiyon

Lomber ponksiyon (LP); bakteriyel menenjit, ensefalit gibi merkezi sinir sistemi infeksiyonlarının, diğer inflamatuvar sinir sistemi hastalıklarının, subaraknoid kanama ve idyopatik intrakraniyal hipertansiyon gibi kafa içi basıncı değiştiren hastalıkların tanısında en önemli inceleme yöntemlerinden biridir (3).

Lomber Ponksiyon Endikasyonları

LP, hasta klinik olarak değerlendirildikten sonra işlemin risk ve fayda analizi göz önüne alınarak yapılmalıdır. Günümüzde LP için en yaygın endikasyon; hücresel, sitolojik, biyokimyasal inceleme ve daha ileri analizler için BOS numuneleri alınarak teşhis prosedürü olarak kullanılmasıdır. Tedaviye yardımcı olmak amacıyla intrakraniyal basıncı düşürmek için BOS alınması ve spinal anestezi, nadiren antibiyotik veya anti tümoral ajan uygulanması diğer önemli LP endikasyonlarıdır. Daha az sıklıkla miyelografide olduğu gibi radyopak madde veya radyonüklid sintigrafide olduğu gibi radyoaktif ajan enjekte etmek için kullanılmaktadır (2,4).

¹ Doktor Öğretim Üyesi, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, selmayucel@comu.edu.tr

bir tetkik olarak değerlendirilebilir. Bu nedenle yapılacak işlemin ve gerekliliğinin hastanın tam olarak anlayabilmesinin sağlanması ve hastanın kaygısının azaltılması önemlidir. Böylece işlemi yapacak kişinin deneyim ve becerisi ile birlikte işlem komplikasyon potansiyeli en aza indirgenerek gerçekleştirilecektir.

LP, uygun hasta seçimi ile birlikte doğru teknik kullanılarak etkin bir şekilde yapıldığında; komplikasyon oranı düşük olup nörolojik hastalıkların tanısında önemli bir yere sahip inceleme yöntemlerinden biridir.

Anahtar kelimeler: Beyin omurilik sıvısı (BOS), lomber ponksiyon, menenjit, ensefalit

KAYNAKLAR

1. Yaltkaya K, Balkan S., Oğuz Y. (2000) Nöroloji Ders Kitabı (Dördüncü Baskı) Palme Yayıncılık Ankara.
2. Ropper AH, Samuels MA. (2011). Adams and Victor's Principles of Neurology (Dokuzuncu Baskı) Türkçe çevirisi. Murat Emre (Çev. Ed.) Ankara: Güneş Kitabevi.
3. Rowland RP. (2008). Merritt's Neurology (Onbirinci Baskı). Türkçe çevirisi. Barış Baslo, Candan Gürses (Çev. Ed.) Ankara: Güneş Kitabevi.
4. Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J. (2008). Neurology in Clinical Practice (Beşinci Baskı). Türkçe çevirisi. E. Tan, S.E. Özdamar (Çev. Ed.) Veri Medikal Yayıncılık.
5. Akman Demir G. (2013) Beyin Omurilik Sıvısı İncelemeleri. Emre M. (Ed.). Temel Nöroloji Kitabı (Birinci Baskı) İçinde (52-53) Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri.
6. Roos KL. Lumbar puncture. Semin Neurol 2003; 23(1): 105-114 DOI: 10.1055/s-2003-40758.
7. Wright BLC, Lai JTF, Sinclair AJ. Cerebrospinal fluid and lumbar puncture: a practical review. J Neurol 2012;259: 1530-1545 DOI 10.1007/s00415-012-6413-x.
8. Zarko Bahar S, Akman Demir G. (2011). Lomber Ponksiyon ve Beyin Omurilik Sıvısı İncelemesi. Öge AE, Baykan B (Ed.) Nöroloji (İkinci Baskı) İçinde (127-128) İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri
9. Thompson EJ. Advances in CSF protein research and diagnosis. 1987 Klüver, London
10. Thompson EJ. Proteins of the cerebrospinal fluid. Elsevier. 2005 London

Bölüm 13

POLİSOMNOGRAFİ

Sevgi FERİK¹

GİRİŞ

Polisomnografi (PSG), uyku sırasında eş zamanlı olarak çok sayıda fizyolojik parametrenin kaydedilmesi, verilerin değerlendirilmesi ve yorumlanmasıdır. PSG, uykunun anlaşılması ve uyku sırasında ortaya çıkan anormal durumların saptanması amacıyla yapılır (1). Bu anlamda PSG, uyku apnesi, uykuda periyodik bacak hareketleri, uykusuzluk, horlama gibi durumların tanısında kullanılmaktadır.

Uyku gece boyunca farklı evrelerden oluştuğundan ve her evrenin özellikleri farklı olduğundan, PSG kaydının uykunun tamamı hakkında bilgi verebilmesi için en az 6 saat süreyle yapılması gereklidir. Standart PSG’de genellikle bütün gece boyunca devamlı olarak kayıt yapılır (1). Özelleşmiş hemşire, teknisyen ve hekimler ile gerçekleştirir. Dolayısıyla pahalı, zaman alıcı, özel donanım gerektiren bir tetkiktir.

Günümüzde PSG uyku hastalıklarında hem klinik hem de araştırma uygulamalarında dünya çapında bir altın standart haline gelmiştir (2). Yine de öykü ve fizik muayenenin devamı olarak kabul edilmeli, çekim öncesi ayrıntılı öykü ve fizik muayene ve uyku bozuklukları ile ilişkili olabilecek diğer tıbbi durumlar (hipotiroidi, demir eksikliği anemisi, hipertansiyon, kullandığı ilaçlar vs.) belirlenmelidir. Ayrıca hastalar çekim öncesi

PSG ve ortam hakkında bilgilendirilmelidir.

Polisomnografinin Kaydedilmesi:

PSG ile insan vücudundan çeşitli sinyaller, elektrot ve sensörler yardımı ile kaydedilir. Her hastada aynı standartta PSG kaydı yapılabilmesi için Amerikan Uyku Tıbbi Akademisi (AASM) tarafından standart polisomnografi çekimi için gerekli olan elektrotlar, sensörler ve bunların yerleştirileceği yerler belirtilmiştir (3). PSG’de ideal olarak, elektroensefalografi (EEG), elektrookülografi (EOG), çene ve ekstremita elektromiyografisi (EMG), elektrokardiyografi (EKG), nazal ve/veya oral hava akımı, abdominal ve torasik solunum hareketleri, oksijen satürasyonu, vücut pozisyonu, trakeal sesler, video kaydı yapılmalıdır (Şekil 1). Doktorun isteğine göre bu elektrotlar ve sensörlere özefagus balonu, penil tümesans gibi özel teknikler eklenebilir (4,5).

Elektroensefalografi Kaydı:

EEG elektrodları ile tüm gece boyunca kortikal serebral potansiyeller kaydedilir. EEG elektrotlarının yerleri uluslararası 10-20 anatomik yerleşim sistemine göre belirlenir (3). Elektrotlar EEG pastası ve kolodyum ile uygun şekilde uyku boyunca çıkmayacak şekilde yapıştırılır (6). Multiple EEG kanalı ile kayıt, olası epileptiform deşarjların ve çeşitli uyku evreleri, uyanmalar ve mikro uyanık-

¹ Uzm. Dr. Sevgi Ferik Dokuz Eylül Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı, Nörofizyoloji Bilim Dalı, sevgi.ferik@deu.edu.tr

hipopne kriterlerine uymayan en az 10 saniye süren solunum olayıdır (3). Saatte meydana gelen apne ve hipopnelerin toplam sayısı (Apne-Hipopne İndeksi-AHI); 5 veya 5'in altında ise normal kabul edilir. AHI skoru 5-15 hafif OSAS, 16-29 orta OSAS, 30 ve üzeri ise şiddetli OSAS olarak kabul edilir (7). OSAS hastalarında uyku latansında kısalma, REM uykusunda azalma gibi uyku yapısında değişiklikler de görülebilir. Yine horlama OSAS hastalarında sık görülen bir bulgudur. İlk gece PSG çalışması ile OSAS tanısı alan ve tedavide PAP cihazı kullanmasının uygun olduğuna karar verilen hastalarda, PAP cihazının basıncı her hasta için özel olarak belirlenir. Bu amaçla hasta ikinci kez uyku laboratuvarına yatırılır. Gece boyunca basınç artırılarak anormal solunum olaylarının ve horlamanın ortadan kalktığı optimum basınç belirlenir. OSAS tanısıyla takip edilen hastalarda yukarıda endikasyonlar başlığı altında da belirtildiği gibi cerrahi ya da ağız içi araç kullanımı gibi durumlarda takip amaçlı PSG tetkiki planlanabilir. Ancak PAP tedavisi altında semptomları düzelen hastaların rutin takip PSG endikasyonu yoktur.

Narkolepside PSG bulguları kısa uyku latansı, SOREM (uykunun ilk 15 dakikasında görülen REM uyku periyodu) ve sık uyanıklık reaksiyonları ile bölünmüş uyku yapısıdır (7). Ek olarak narkolepsi tanısında PSG, diğer uyku ile ilişkili hastalıkların dışlanması amacıyla da önemlidir. Ancak narkolepsi tanısı için tüm gece PSG çekimi sonrası multiple uyku latans testi (MSLT) de yapılmalıdır. MSLT gündüz aşırı uykululuğu ortaya koyan objektif bir testtir. Laboratuvar şartlarında, uykuya elverişli bir ortamda uykuya dalmaya yatkınlığı ölçmeyi hedefler. PSG çekiminin ertesi günü yapılan 4 veya 5 kısa uyku periyodundaki ortalama uyku latansı ve SOREM sayısı değerlendirilir. MSLT'de ortalama uyku latansındaki kısalma ve iki veya daha fazla SOREM varlığı narkolepsi tanısını destekler (11).

Nöromüsküler hastalık durumlarında kramp ağrı gibi durumlara bağlı uyku bölünmesi, uyku organizasyon bozukluğu, oksijen satürasyon dü-

şüklüğünün eşlik ettiği anormal solunum olayları gözlenebilir (12).

Sonuç:

Uyku bozuklukları nöroloji pratiğinde oldukça önemli bir yer tutmaktadır. Polisomnografi de uykunun anlaşılabilmesi, uyku bozukluklarının teşhis edilmesi ve kapsamlı bir tedavi stratejisinin oluşturulabilmesi için kritik bir araçtır.

Anahtar Kelimeler: Polisomnografi, Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi uyku

KAYNAKLAR

1. Aksu M. (2011). Uykunun Kaydedilmesi ve Skorlanması. Hakan Kaynak, Sadık Ardic (Ed.), Uyku Fizyolojisi ve Hastalıkları içinde (s. 431-439). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri
2. Billings M. E., Watson N.F. (2014). Subjective and Objective Sleep Testing. In Douglas B. Kirsch (Ed.), Sleep Medicine in Neurology. (pp. 21-30). West Sussex: John Wiley & Sons
3. Berry R.B., Albertario C.L., Harding S.M., et al.; for the American Academy of Sleep Medicine. (2018). The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications. Version 2.5. (pp.1-91). Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine
4. Haba-Rubio J., Krieger J. (2012) Evaluation Instruments for Sleep Disorders: a Brief History of Polysomnography and Sleep Medicine. In Chiang R.P.-Y. and Kang S.-C.J. (Eds.), Introduction to Modern Sleep Technology. (pp.19-32). New York London: Springer
5. Chokroverty S., Bhatt M., Goldhammer T. (2005) Polysomnographic recording technique. In Chokroverty S., Thomas J.T., Bhatt M. (Eds.), Atlas of Sleep Medicine. (pp. 1-28) Philadelphia: Butterworth-Heinemann
6. Butkov N. (2017). Polysomnography Technique and indications. In Chokroverty S, Ferini-Strambi L. (Eds.) Oxford Textbook of Sleep Disorders. (pp. 55-71). United Kingdom: Oxford University Press
7. Chokroverty S. (2008) Uyku ve Uyku Bozulukları. Neurology in Clinical Practice (Ersin Tan, Sevim Erdem Özdamar, Çev. Ed.). (5nd ed., pp.1947-2011). İstanbul: Veri Medikal Yayıncılık
8. Natteru P., Bollu P.C. (2018). The Basics of Polysomnography. Govindarajan R., Bollu P. C., (Eds.) Sleep Issues in Neuromuscular Disorders A Clinical Guide (pp. 1-24). Cham: Springer
9. Riha R. (2012) Polysomnography. In Simond A.K., Baker W (Eds.) ERS Handbook Respiratory Sleep Medicine. (pp.120-130) . UK: European Respiratory Society
10. Hirshkowitz M., Sharafkhan A. (2014) Diagnostic Assessment Methods in Adults. In Kryger M. H., Avidan A.Y., Berry R.B. (Eds.) Atlas of Clinical Sleep Medicine. (2nd ed., pp.370-395.). Philadelphia: Elsevier

11. Dauvilliers Y., Barateau L. (2017) Narcolepsy and Other Central Hypersomnias. In Louis E.K.S. (Ed.). Continuum: Lifelong Learning in Neurology -Sleep Neurology. (Volume 23, Issue 4, August 2017, pp: 989-1005.) American Academy of Neurology.
12. Ju Y.S., Videnovic A., Vaughn B.V. (2017) Comorbid Sleep Disturbances in Neurologic Disorders. In Louis E.K.S. (Ed.). Continuum: Lifelong Learning in Neurology -Sleep Neurology. (Volume 23, Issue 4, August 2017, pp: 1117-1132.) American Academy of Neurology.

Bölüm 14

BAŞ AĞRISI

Ayşe Seda EREN¹

GİRİŞ

Baş ağrısı çoğu insanda ortaya çıkabilen bir durumdur ve yaygınlığının yaşam boyu, erişkin nüfusta %96 olduğu tahmin edilmektedir (1). Bu bölümde baş ağrısı epidemiyolojisi, risk faktörleri, genetik özellikleri, patogenez, sınıflandırması ve tedavileri ele alınacaktır.

BAŞ AĞRISI EPİDEMİYOLOJİSİ, GENEL RİSK FAKTÖRLERİ VE GENETİK ÖZELLİKLER

Migren dünyada üçüncü sıklıkta görülen medikal durum olup, dizabiliteye neden olan en sık ikinci nörolojik hastalıktır. Migren prevelansı genel popülasyonda %12 olup, Türkiye 'de 16'dır (2). Gerilim tipi baş ağrısı (GTBA) yaygınlığına yönelik çalışmaların az sayıda olduğu düşünülse de GTBA'nın genel nüfusta yaşam boyu yaygınlığının %30 ile %78 arasında değiştiği belirtilmektedir (3). Migren sıklığı yapılan çalışmalarda kadınlarda yaklaşık 3 kat fazla bulunmuştur ancak gerilim tipi için böyle bir fark bulunmamıştır (4). Migren prevelansı genç erişkin yaşlardan 40' lı yaşlara kadar artış göstermekte olup 40 yaşından sonra azalmaktadır. Genel olarak ekonomik üretkenlik çağı olan 25-50 yaş arasında en yüksek prevelansa erişmektedir, bu da çeşitli sorunlara yol açmaktadır (5). Migren sıklığı coğrafi dağılıma göre de değişmektedir. En sık Amerika ve Avrupa' da görülür-

ken Afrika ve Asya da sıklığı azalmaktadır (6). Bu bulgulara paralel olarak beyaz ırkta daha sık görülmekte olup, sosyoekonomik düzey düşüklüğü ve eğitim seviyesi gibi durumlarla da ilişkilendirilmektedir (7). Ayrıca en çok anksiyete bozuklukları, inme, epilepsi, alerji ve astım gibi hastalıklarla ilişkili bulunmuştur (8).

Son yıllarda baş ağrısı genetik incelemeleri konusunda önemli gelişmeler olmuştur. Özellikle migren genetiğini içine alan çalışmalarda, yaygın görülen migren formlarının (auralı ve aurasız migren gibi) kompleks genetik profile sahip olduğu; genetik faktörlerle çevresel faktörlerin etkileşim gösterdiği gösterilmiştir (9). Ancak sorumlu loküsler ve yatkınlık genlerinin hangilerinin olduğu ve sayısı henüz bilinmemektedir. Buna karşın otozomal dominant geçiş gösteren, nadir görülen bir migren alt tipi olan, klinik olarak tipik auralı migren atakları ve hemipleji ile seyreden Familial Hemiplejik Migren (FHM) genleri bulunabilmiştir. Bunlar CACNA1A (kalsiyum kanalı), ATP1A2 (Na-K-ATPaz pompası) ve SCNA1A (sodyum kanalı) ilişkili genleridir. Bu veriler migrenin bir kanalopati olduğu görüşünü desteklemektedir (10,11,12).

BAŞ AĞRISI SINIFLAMASI

Baş ağrısı insanlık tarihi kadar eski olup toplumda en sık görülen yakınmalardandır. Herhangi bir

¹ Uzm. Dr. Ayşe Seda EREN Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Algoloji Bölümü
asedaeren06@hotmail.com

öncelikle baş ağrısına neden olan durumun tespit edilmesi ve buna yönelik tedavi planlaması yapılması önem arz etmektedir (40).

Sonuç

Baş ağrısı patogenezinde ortaya çıkan yeni gelişmeler eşliğinde her geçen gün farklı tedavi seçenekleri ortaya konulmaktadır. Toplumda sık görülen primer baş ağrılarından migren, gerilim tipi baş ağrısı ve trigeminotonomik sefaljileri sekonder baş ağrılarından ayırt edebilmek, uygun ve etkin tedavi edebilmek iş gücü kaybını azaltmayı ve hayatı risk taşıyan durumlara hızlı müdahale edebilmeyi sağlamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Baş ağrısı, Uluslararası Baş ağrısı Derneği, Baş ağrısı sınıflaması

KAYNAKLAR

1. Rasmussen, B.K., Jensen, R., Schroll, M. et al. Epidemiology of headache in a general population – a prevalence study. *Journal of Clinical Epidemiology*, 1991, 44, 1147-1157.
2. Ertas M., Baykan B., Kocasoy Orhan E, et al. One-year prevalence and the impact of migraine and tension-type headache in Turkey: a nationwide home-based study in adults. *J Headache Pain*. 2012 Mar; 13(2): 147-157.
3. Evans R.W., Mathew N.T. 2004, *Handbook of Headache* (Lippincott Williams & Wilkins Handbook Series) Second Edition, LWW
4. Scher AI, Stewart WF, Lipton RB. Migraine and headache: a meta-analytic approach. In: Crombie IK, ed. *Epidemiology of Pain*. Seattle, Washington: IASP Press, 1999:159-170.
5. Stewart WF, Simon D, Shechter A et al. Population variation in migraine prevalence: a meta-analysis. *J Clin Epidemiol* 1995; 48:269-280.
6. Tepper SJ, Dahlof CG, Dowson A, et al. Prevalence and diagnosis of migraine in patients consulting their physician with a complaint of headache: data from the Landmark Study. *Headache* 2004; 44(9):856-864.
7. Steiner T, Scher A, Stewart W, et al. The prevalence and disability burden of adult migraine in England and their relationships to age, gender and ethnicity. *Cephalalgia* 2003; 23(7):519-527.
8. Lipton R.B., Bigal M.E., *Migraine and Other Headache Disorders*, 2006, New York, Taylor & Francis Group, LLC.
9. Gasparini, C.F., Sutherland, H.G., Griffiths, L.R., Studies on the pathophysiology and genetic basis of migraine. *Curr. Genomics*, 2013, 14, 300-315.
10. Ophoff, R.A., Terwindt, G.M., Vergouwe, M.N., et al., Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type-2 are caused by mutations in the Ca2+ channel gene *CACNL1A4*. *Cell* 1996, 87, 543-552.
11. De Fusco, M., Marconi, R., Silvestri, L., et al., Haploinsufficiency of ATP1A2 encoding the Na+/K+ pump alpha2 subunit associated with familial hemiplegic migraine type 2. *Nat. Genet.* 2003, 33, 192-196.
12. Dichgans, M., Freilinger, T., Eckstein, G., et al., Mutation in the neuronal voltage-gated sodium channel *SCN1A* in familial hemiplegic migraine. *Lancet*, 2005, 366, 371-377.
13. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition *Cephalalgia* 2018;38:1-211.
14. Penfield W, McNaughton F. Dural headache and innervation of the dura mater. *Arch Neurol Psychiatr* 1940; 44: 43-75.
15. Ray B, Wolff HG. Experimental studies on headache: pain sensitive structures of the head and their significance in headache. *Arch Surg* 1940; 41: 813-856.
16. Mayberg M, Langer RS, Zervas NT et al. Perivascular meningeal projections from cat trigeminal ganglia: possible pathway for vascular headaches in man. *Science*, 1981;213(4504): 228-230.
17. Bolay H, Moskowitz MA. The neurobiology of migraine and transformation of headache therapy. In 'Neuroscience, Molecular Medicine and the Therapeutic Transformation of Neurology', Elsevier, 2004; 107- 123.
18. Johnson K, Bolay H. 2006; Neurogenic inflammatory mechanisms in migraine. In Olesen J, Goadsby P, Ramadan N, Tfelt-Hansen P, and Welch KA. (Eds). *The Headaches* (3. ed., pp. 309-319) Philadelphia: Lippincott-Williams and Wilkins
19. Bolay H, Moskowitz MA. Mechanisms of Pain Modulation in Chronic Syndromes. *Neurology*, 2002, 59(5 Suppl 2): S2-7.
20. Bolay H, Moskowitz MA. The emerging importance of cortical spreading depression in migraine headache. *Rev Neurol* 2005;161(6-7): 655.
21. Robbins, M.S., Lipton, R.B. The epidemiology of primary headache disorders. *Semin. Neurol.* 2010;30, 107-119.
22. Daroff RB, Jankovic J, Mazziotta JC, Pomeroy SL. 2016, *Bradley's Neurology in Clinical Practice*, volume 1 (seventh edition pp 196-204) London: Elsevier
23. De Luca, G.C., Bartleson, J.D. When and how to investigate the patient with headache. *Semin. Neurol.*, 2010; 30, 131-144.
24. Sandrini, G., Friberg, L., Jänig, W., et al., Neurophysiological tests and neuroimaging procedures in non-acute headache: guidelines and recommendations. *Eur. J. Neurol.* 2004; 11, 217-224.)
25. Dodick DW. Migraine. *The Lancet* March 2018; 1-15
26. Silberstein SD, Holland S, Freitag F, et al. Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. Evidence-based guideline update: Pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. *Neurology* 2012; 78:1337-1345.
27. Rizzoli PB. Acute and Preventive Treatment of Migraine. *Continuum Lifelong Learning Neurol* 2012; 18:764-782.
28. Holland PR, Goadsby PJ. Targeted CGRP Small Molecule Antagonists for Acute Migraine Therapy. *Neurotherapeutics* 2018; 15:304-312. doi: 10.1007/s13311-018-0617-4.

29. Türkiye Klinikleri Nöroloji Dergisi; Başağrısı Özel Sayısı. 2018;11.sayı 1
30. Calhoun AH. Migraine Treatment in Pregnancy and Lactation. Curr Pain Headache Rep 2017; 21:46. doi: 10.1007/s11916-017-0646-4.
31. Damen L, Bruijn J, Koes BW et al. Prophylactic treatment of migraine in children. Part 1. A systematic review of non-pharmacological trials. Cephalalgia. 2005; 26:373–383.
32. MacGregor EA. Migraine Management During Menstruation and Menopause. Continuum (Minneapolis Minn) 2015; 21(990-1003. doi: 10.1212/CON.0000000000000196.
33. Bendtsen L, Evers S, Linde M. et al. EFNS guideline on the treatment of tension-type headache –Report of an EFNS task force. Eur J Neurol 2010; 17:1318-1325. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03070.
34. Dodick DW, Campbell JK. (2001), Cluster headaches: Diagnosis, Management and treatment. In Silberstein SD, Lipton RB, Dalessio DJ, (Eds). *Wolff's Headache and other head pain*. (7th ed. pp. 283-309), Oxford: Oxford University press,
35. Rozen TD. Trigeminal Autonomic Cephalalgias. Neurol Clin 2009; 27: 537–556.
36. Halker R, Vargas B, Dodick DW. Cluster Headache: Diagnosis and Treatment Seminars in Neurol. 2010; 30(2):175-185.
37. May A, Leone M, A'fra J, et al. EFNS guidelines on the treatment of cluster headache and other trigeminalautonomic Cephalalgias. European Journal of Neurology 2006; 13: 1066–1077.
38. Prakash S, Rathore C. Side-locked headaches: an algorithm-based approach. J Headache Pain 2016; 17:95
39. Viana M, Tassorelli C, Allena M et al. Diagnostic and therapeutic errors in trigeminal autonomic cephalalgias and hemicrania continua: a systematic review. J Headache Pain 2013; 14
40. Garza I, Schwedt TJ, Robertson CE, Smith JH. (2016). Headache and other craniofacial pain. In Daroff RB, Jankovic J, Mazziotta JC, Pomeroy SL. (Eds.), *Bradley's Neurology in Clinical Practice*. (7th edition. pp. 1686-1719) London: Elsevier Inc

Bölüm 15

BAŞ DÖNMESİ

Onur YİĞİTASLAN¹

GİRİŞ

Baş dönmesi, nöroloji pratiğinde baş ağrısından sonra poliklinik şartlarında karşılaşılan en sık şikayettir. Hastaların çoğunun ifade ettiği baş dönmesi şikayeti ile onu dinleyen hekimin anladığı arasında çoğu zaman ciddi farklar olabilmektedir. Bunun için hastadan her zaman ayrıntılı bir anamnez alınması gerekmektedir. Hepimizin bildiği gibi anamnez ve fizik muayene ile hastalıkların çoğunun tanısı yüksek oranda konulabilmektedir. Fakat Türkiye şartlarında hastaya ayrılan zamanın kısıtlı olması, hekimlik mesleğini yapan kişiler için büyük bir sorun oluşturmaktadır. Bu sebeple tanımları iyi bilmek ve hastanın neyi ifade ettiğini anlamak bizim için kritik önemdedir. Baş dönmesi genellikle hayatı tehdit eden hastalıkların ender olarak semptomu olmaktadır. İyi gidişli olmakla birlikte otonomik bulgular ve hareket illüzyonunun verdiği nahoş his, hayat kalitesini ciddi olarak düşürmektedir. Ayrıca altta yatan bir psikiyatrik bozukluk (anksiyete bozukluğu ve bipolar bozukluk gibi) olması durumunda baş dönmesi bu psikiyatrik bozuklukları alevlendirebilir(1). Daha sonra bahsedeceğimiz ve sıklıkla atlanan fobik postural vertigo, psikiyatrik alt yapısı olan hastaların bir vertigo atağı geçirmesi sonrasında dizziness atakları ile klinik veren nörotoolojik muayene ve laboratuvar testlerinin normal oldu-

ğu bir hastalıktır. Buradan da anlaşılacağı gibi iyi bir anamnez ve özgeçmiş sorgulaması, sıklıkla atlanan hastalıklara rahatlıkla tanı konmasını sağlayabilmektedir. Anamnezin önemine yeterli vurguyu yaptığımız için artık baş dönmesi şikayeti ile başvuran hastaların anlatmak istediği vertigo ve dizziness terimlerini açıklayabiliriz.

Baş dönmesi ya da vertigo, her iki vestibüler sistemden beyin sapındaki vestibüler çekirdeklere gelen uyarılardaki uyumsuzluktan ve farklılıktan kaynaklanır. Normalde her iki vestibüler sistemin bazal aktivitesi simetrik ve eşit olup hareket ile ortaya çıkan farklılıklar, diğer sistemlerden gelen uyarılar ile birleştirilerek uzaysal farkındalık ve oryantasyon sağlanmaktadır. Eğer vestibüler çekirdeklerden başlayarak beyin sapını da içine alan vestibüler sistem içinde tek taraflı ve özellikle de akut etkilenmelerde hasta, çevrenin ya da gövdesinin hareket illüzyonu olarak tarif ettiği nahoş hissi yaşar. Genellikle vertigoya bulantı, kusma, solukluk, terleme gibi otonomik, anksiyete ve bazen ölüm korkusunu bile tetikleyebilecek emosyonel semptomlar eşlik edebilir.

Dizziness tabiri daha çok anglo-sakson literatüründe sık kullanılmakta ve Türkçeye sersemlik ve baş dönmesi olarak çevrilmektedir. Hastalar daha çok bu terimi; “sersemlik”, “başında ağırlık ya da hafiflik hissi”, “ süngerin ya da bulutların üstünde

¹ Uzm.Dr.Onur Yiğitaslan, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği, onur.yigitaslan@gmail.com

KAYNAKLAR

- Best C., Henn-Eckhardt A., Tschan R., et al. Psychiatric morbidity and comorbidity in different vestibular vertigo syndromes. *J Neurol* (2009) 256:58–65. DOI:10.1007/s00415-009-0038-8
- Muridin L., Schilder A.G. Epidemiology of balance symptoms and disorders in the community: a systematic review. *Otology & Neurotology*. 36(3):387–392, March 2015. DOI:10.1097/MAO.0000000000000691.
- Şahin C. Vestibüler sistem anatomi, fizyolojisi ve bozuklukları. *Nobel Med* 2009; 5(3):5-8
- Altay E.E., Serdaroglu A., Gucuyener K. Rotational vestibular epilepsy from the temporo-parieto-occipital junction. *Neurology*, November 2005, 6516751-16752. DOI:10.1212/01.wnl.0000184518.52005.f9
- Akyılmaz N. (2018). Vertigo. *Vertigoya giriş içinde* (s. 20) İzmir: Us Akademi
- Brandt T, Dieterich M. Skew deviation with ocular torsion: A vestibular brainstem sign of topographic diagnostic value. *Ann Neurol* 1993;31:528-534. DOI: 10.1002/ana.410330518
- Schubert C, Tusa R.J., Grine L.E. Optimizing the Sensitivity of the Head Thrust Test for Identifying Vestibular Hypofunction. *Physical Therapy*, Volume 84, Issue 2, 1 February 2004, Pages 151–158. DOI: 10.1093/ptj/84.2.151
- Grommes C, Conway D. The stepping test: a step back in history. *Journal of the History of the Neurosciences*, 20:29–33, 2011. DOI: 10.1080/09647041003662255
- Halmagyi G.D., Chen L, MacDougall H.G. The video head impulse test. *Front Neurol*. 2017; 8: 258. DOI: 10.3389/fneur.2017.00258.
- MacDougall H.G., Weber K.P., McGravie L.A. The video head impulse test Diagnostic accuracy in peripheral vestibulopathy. *Neurology*. 2009;73:1134 –1141. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181bacf85.
- Brevern M.V., Radtke A, Lezius F. Epidemiology of benign paroxysmal positional vertigo: a population based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:710–715. DOI: 10.1136/jnnp.2006.100420
- Neuhauser H.K. Epidemiology of vertigo. *Curr Opin Neurol* 2007 Feb;20(1):40-6. DOI: 10.1097/WCO.0b013e328013f432
- Hornibrook J. Benign Paroxysmal Positional Vertigo (BPPV): History, Pathophysiology, Office Treatment and Future Directions. *Int J Otolaryngol*. 2011; 2011: 835671. DOI:10.1155/2011/835671
- Cohen H.S. Side-Lying as an Alternative to the Dix-Hallpike Test of the Posterior Canal. *Otology & Neurotology*, Vol. 25, No. 2, 2004. DOI: 10.1097/00129492-200403000-00008
- Wolf J.S., Boyev K.P., Manokay B.J. Success of the modified epley maneuver in treating benign paroxysmal positional vertigo. *The Laryngoscope* 1999, 109(6), 900–903. DOI:10.1097/00005537-199906000-00011
- Cohen H.S., Kimball K.T. Treatment variations on the Epley maneuver for benign paroxysmal positional vertigo. *American Journal of Otolaryngology* 2004, 25(1), 33–37. DOI:10.1016/j.amjoto.2003.09.010
- Baloh R.W. Vestibular Neuritis. *New England Journal of Medicine* 2003, 348(11), 1027–1032. DOI:10.1056/nejmc021154
- Arbusow V., Schulz P., Strupp M. Distribution of herpes simplex virus type 1 in human geniculate and vestibular ganglia: Implications for vestibular neuritis. *Annals of Neurology* 1999, 46(3), 416–419. DOI:10.1002/1531-8249(199909)46:3<416::aid-ana20>3.0.co;2-w
- Strupp M., Zingler V.C., Arbusow V. Methylprednisolone, Valacyclovir, or the Combination for Vestibular Neuritis. *New England Journal of Medicine* 2004, 351(4), 354-361. DOI:10.1056/nejmoa033280
- Zingler V.C., Cnyrim C., Jahn K., Strupp, M., Causative factors and epidemiology of bilateral vestibulopathy in 255 patients. *Annals of Neurology* 2007, 61(6), 524532. DOI:10.1002/ana.21105
- Furman J.M., Marcus D.A., Balaban C.D. Vestibular migraine: clinical aspects and pathophysiology. *The Lancet Neurology* 2013, 12(7), 706–715. DOI:10.1016/s1474-4422(13)70107-8
- Moubayed, S.P., Saliba, I. Vertebrobasilar insufficiency presenting as isolated positional vertigo or dizziness: A double-blind retrospective cohort study. *The Laryngoscope* 2009, 119(10), 2071–2076. DOI:10.1002/lary.20597
- Hewett, R., Guye, M., Gavaret, M., & Bartolomei, F. Benign temporo-parieto-occipital junction epilepsy with vestibular disturbance: An underrecognized form of epilepsy? *Epilepsy & Behavior* 2011, 21(4), 412–416. DOI:10.1016/j.yebeh.2011.05.017
- Brandt, T. Phobic Postural Vertigo. *Neurology* 1996, 46(6), 1515-1519. DOI:10.1212/wnl.46.6.1515
- Akdal G. (2015) Vertigo ve Dengesizlik, A. Emre Öge, Betül Baykan(Ed), Nöroloji (s.395-402). İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri
- Brandt T., Dieterich M., Strupp M. (2004) Vertigo ve Dizziness Sık Yakınmalar (Neşe Çelebisoy Çev. Ed.) İstanbul: Springer
- Akyıldız N., Balkan E, Ahmed A, Tutar VB. (2018) Vertigo (1.basım) İzmir: US Akademi
- Çelebisoy N., Çelebisoy M. (2005) Vertigo (1. basım) İzmir: Güven Kitabevi

Bölüm 16

GEÇİCİ İSKEMİK ATAK

Refik KUNT¹

GİRİŞ

Geçici iskemik atak (GİA); görüntüleme ile akut infarkt bulgusunun olmadığı, klinik semptomların bir saatten kısa sürdüğü, fokal serebral, spinal ya da retinal iskemiye bağlı gelişen nörolojik disfonksiyon olarak tanımlanmıştır (1). Yıllar boyunca GİA, belirtileri 24 saatten kısa süren herhangi bir vasküler sistem iskemisine bağlı gelişen fokal beyin disfonksiyonu olarak tanımlandı. Ancak özellikle diffüzyon ağırlıklı manyetik rezonans görüntülemenin (MRG) acil servislere kullanımının yaygınlaşmasıyla, GİA tanımı bilimsel bir dayanağı olmayan 24 saatlik keyfi zaman eşiğinden yukarıdaki güncel tanımlamaya evrilmiştir. Artık zaman kriterinden çok, doku patolojisi dikkate alınmaktadır. Görüntüleme ile saptanan ve kliniği açıklayan yeni bir infarkt varlığı halinde bulgular saptanması halinde süre ne olursa olsun olay GİA değil, iskemik inme (İİ) olarak kabul edilmektedir (2,3).

GİA bulguları vasküler dinamiklerdeki ani değişikliklere bağlı ortaya çıkar (4). Başlangıç anidir, maksimum şiddete hemen ulaşır ve atak süresi genellikle 5-15 dakika arasındır. Ataktan sonra hiçbir nörolojik defisit kalmaz. Yalnızca tek bir atak olabileceği gibi değişik aralıklarla (gün, hafta, ay) multipl ataklar gelişebilir (5). Bir saatten uzun süren epizodlar sıklıkla küçük infarktlarla sonuçla-

nır ve eğer nörolojik defisit bir saatten uzun süre devam ederse spontan olarak düzelme şansının %15'den düşük olduğu kabul edilir (4,6).

GİA, inme için prognostik bir belirteçtir. Tedavi edilmeyen GİA hastalarının %20'sinde ilk bir ayda %50'sinde ise ilk bir yılda inme meydana gelir (6). İnmeler en sık ilk iki günde görülmektedir (7). Bu nedenle GİA'nın acil bir durum olduğu unutulmamalıdır, hızlıca etiyolojik inceleme için tetkikleri planlanmalı ve tedavi stratejisi belirlenmelidir.

RİSK FAKTÖRLERİ

İskemik inme için belirtilen risk faktörleri ile benzer özelliktedir. Yaş ilerledikçe görülme sıklığı artar. Erkeklerde daha sık görülür. Düşük sosyoekonomik durum ve düşük eğitim düzeyi olan bireylerin riskli grubu oluşturdukları kabul edilir. Hipertansiyon, dislipidemi, diabetes mellitus, atrial fibrilasyon, karotis/vertebral ve koroner arter hastalıkları, beslenme alışkanlıkları, fiziksel inaktivite, hiperfibrinojenemi, yüksek hematokrit düzeyleri, sigara ve aşırı alkol kullanımı GİA için temel risk faktörleri olarak sıralanabilir (1,2,4).

Patogenez

Patogenezde en sık rol oynayan faktörler aşağıda sıralanmakla beraber ayrıntılı incelemelere

¹ Dr.Öğr.Üyesi Refik Kunt, Demokrasi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, email: rekunt@yahoo.com.tr

Aspirin kullanımıyla GİA dan sonra inme riski %60 oranında azalırken, disabilite oluşturan ve ölümcül inme gelişme riskinin ise %70 oranında azaldığı belirtilmektedir (4,26). Aspirin ve klopidogrel kombinasyonu ile yapılan ikili antiagregan tedavinin de etkili olduğunu birçok çalışma ile ifade edilmektedir (27-29) dipiridamolun eklenmesiyle yapılan üçlü antiagregan tedavinin ikiliye oranla belirgin bir üstünlüğü olmadığı belirtilmektedir (29).

b. Antikoagülan tedavi

Genellikle GİA'lar arteriyal tromboembolik kökenlidir. Yani pıhtı trombosit ağırlıklıdır. Antitrombositer tedavi verilmesi ağırlıklıdır. Antikoagülanlar ise fibrin komponenti üzerine etkilidirler. Bu bakımdan, antikoagülasyon ile taze miyokard infarktüsü, kardiyopati, atriyal fibrilasyon, major kalp kapağı bozukluğu veya metalik kapak gibi hastalıklardaki trombozdan gelişebilecek embolizasyon riskini azaltabilmektedir. Nonvalvüler AF'li hastalarda K vitamini antagonisti olan warfarin, valvüler AF'li hastalarda warfarin kullanımının yanı sıra yeni kuşak oral antikoagülanlar olarak isimlendirilen direkt trombin inhibitörü dabigatran ve rivoroksaban, edoksaban ve apiksaban gibi faktör Xa inhibitörleri yaygın olarak kullanılmaktadır. Antikoagülanlar nonvalvüler AF'li hastalarda tedavi uygulanmayan hastalara oranla inme riskini %67 oranında azaltmaktadır (4,6,30).

c. Arterial revaskülarizasyon

Tüm GİA'ların %10'una, erken nökslerin %50'sine neden olan karotis darlıklarının saptanması ve hızlıca tedavi edilmesi önerilmektedir. GİA'dan sonraki ilk iki hafta içinde %50 veya daha fazla semptomatik karotis arter darlığı saptanan hastalarda karotis endarterektomi yada stentleme ile erken revaskülarizasyonun yapılmasının etkili bir inmeden korunma yöntemi olduğu ve eğer hasta stabil ise mümkün olan en kısa sürede operasyonun yapılmasının önemi vurgulanmaktadır (12). Eğer GİA'nın nedeni intrakranial arter stenozu ise stentleme işleminin risk faktörleri modifikasyonu ve antitrombotik tedaviye rağmen semptomatik olan hastalara uygulanması gerektiği

hatta SAMMPRIS (Stenting and Aggressive Medical Management for Preventing Recurrent Stroke in Intracranial Stenosis) çalışmasında maksimal agresif medikal tedavi ile takip edilmeleri önerilmektedir (31,32).

Sonuç

Tüm iskemik inmelerin %20'sinin GİA'yı takiben geliştiği düşünüldüğünde, gelişebilecek potansiyel inme için ciddi bir uyarıcı olduğu bilinmelidir. GİA'nın doğru tanısı için en önemli nokta, klinik semptomlara, doğru anamnez ve öykünün eklenmesidir. GİA tanısı konulduktan sonra acil bir durum olduğu unutulmamalıdır, hızlıca etiyolojik inceleme için kardiyak ve nörovasküler görüntüleme başta olmak üzere tetkikleri planlanmalı, skorlama sistemleri ile risk derecesi belirlenmeli ve kanıta dayalı sekonder profilaktik inme önleyici tedavi stratejileri uygulanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Geçici iskemik atak, ABCD3 risk skorlaması, iskemik inme

KAYNAKLAR

1. Easton JD, Saver JL, Albers GW, et al. AHA/ASA Scientific Statement. Definition and Evaluation of Transient Ischemic Attack. *Stroke* 2009;40:2276-93.
2. Kutluk K (2009). Geçici İskemik Atak. Sevin Balkan (Ed.) *Serebrovasküler Hastalıklar* içinde (s. 63-69). Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri
3. Behrouz R. Transient ischemic attack: A diagnosis of convenience. *Am J Emerg Med*. 2017 Dec;35(12):1979-1981. doi: 10.1016/j.ajem.2017.06.045.
4. Nazliel B (2018). Geçici İskemik Atak. Mustafa Gökçe (Ed.) *İnme - I* içinde (s. 27-33). Ankara: Türkiye Klinikleri
5. Kumral K (2011). Geçici İskemik Atak. Emre Kumral (Ed.) *Santral Sinir Sisteminin Damarsal Hastalıkları* içinde (s. 323-335) Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri
6. Aktan S, Sunter G (2008). İskemik Serebrovasküler Hastalıklar. Ersin Tan, Sevim Erdem Özdamar (Çev. Ed.) *Neurology in Clinical Practice* içinde (s. 1165-1223). İstanbul: Veri Medikal Yayıncılık.
7. Smith WS, Johnston SC, Easton JD. Serebrovasküler Hastalıklar. Mustafa Çevik, Oğuzhan Kurşun (Çev. Ed.) *Harrison Nöroloji* içinde (s.233-271) İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri
8. Oğul E. (2010). Akut İskemik Beyin Damar Hastalıkları. Erhan Oğul, Kaya Aksoy (Ed.) *Acil Nörolojik ve Nöroşirürjikal Sendromlar* içinde (s. 31-53). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi.
9. Türk Hematoloji Derneği (2011). Kalıtsal Trombofili Tanı ve Tedavi Kılavuzu. (29.10.2019 tarihinde <http://www.thd.org.tr/thdData/Books/130/bolum-v-kalit>)

- sal-trombofili-tani-ve-tedavi-kilavuzu.pdf adresinden ulaşılmıştır).
10. Nadarajan V, Perry RJ, Werning DJ. Transient ischemic attack: mimics and chameleons. *Pract Neurol* 2014;14:21-3.
 11. Brazzelli M, Shuler K, Quayyum Z, et al. Clinical and imaging services for TIA and minor stroke: results of two surveys of practice across the UK. *BMJ Open* 2013;3(8). doi:10.1136/bmjopen-2013-003359.
 12. Coutts SB. Diagnosis and management of transient ischemic attack. *Continuum (Minneapolis)*. 2017 Feb;23(1, Cerebrovascular Disease):82-92. doi: 10.1212/CON.0000000000000424.
 13. Çoban O, Yeşilot N. Serebrovasküler Hastalıklar/Klinik Hastalıklar. Emre Öge, Betül Baykan (Ed.) Nöroloji içinde (s.258-264) İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri
 14. Edlow JA. Managing patients with transient ischemic attack. *Ann Emerg Med* 2018;71(3): 409-15.
 15. Lovett JK, Dennis MS, Sandercock PA, et al. Very early risk of stroke after a first transient ischemic attack. *Stroke* 2003;34:e138-e140.
 16. Johnston SC, Gress DR, Browner WS, et al. Short-term prognosis after emergency department diagnosis of TIA. *JAMA* 2000;284(22):2901Y2906. doi:10.1001/jama.284.22.2901.
 17. Wu CM, McLaughlin K, Lorenzetti DL, et al. Early risk of stroke after transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2007;167(22):2417Y2422. doi:10.1001/archinte.167.22.2417.
 18. Giles MF, Rothwell PM. Risk of stroke early after transient ischaemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2007;6(12):1063Y1072. doi:10.1016/S1474-4422(07)70274-0.
 19. Chandratheva A, Mehta Z, Geraghty OC, et al. Population-based study of risk and predictors of stroke in the first few hours after a TIA. *Neurology* 2009;72(22):1941Y1947. doi:10.1212/WNL.0b013e3181a826ad.
 20. Rothwell PM, Giles MF, Flossmann E, et al. A simple score (ABCD) to identify individuals at high early risk of stroke after transient ischaemic attack. *Lancet* 2005;366(9479):29Y36. doi:10.1016/S0140-6736(05)66702-5.
 21. Kiyohara T, Kamouchi M, Kumai Y, et al. ABCD3 and ABCD3-I scores are superior to ABCD2 score in the prediction of short and long term risks of stroke after transient ischemic attack. *Stroke* 2014;45:418-25.
 22. American College of Emergency Physicians Clinical Policies Subcommittee (Writing Committee) on Suspected Transient Ischemic Attack, Lo BM, Carpenter CR, Hatten BW, Wright BJ, Brown MD. Clinical policy: critical issues in the evaluation of adult patients with suspected transient ischemic attack in the emergency department. *Ann Emerg Med* 2016;68:354-70.
 23. Yu Q, Miao W, Han J. TIA patients with higher ABCD3-I scores are prone to a higher incidence of intracranial stenosis, unstable carotid plaques and multiple-vessel involvement. *Funct Neurol*. 2018 Oct/Dec;33(4):217-224.
 24. Amerenco P, Lavalley PC, Labreuche J, et al. One-year risk of stroke after transient ischemic attack or minor stroke. *N Engl J Med* 2016;37:1533-42.
 25. Olivot JM, Wolford C, Castle J, et al. Two cases: transient ischemic attack work-up as outpatient assessment of clinical evaluation and safety. *Stroke* 2011;42(7):1839Y1843. doi:10.1161/STROKEAHA.110.608380.
 26. Gomez CR, Schneck MJ, Biler J. Recent advances in the management of transient ischemic attacks (version 1; referees:2 approved) F1000Research 2017;6(F1000 Faculty Rev):1893 (doi:10.12688/f1000research.12358.1).
 27. Kennedy J, Hill MD, Ryckborst KJ, et al, FASTER Investigators. Fast assessment of stroke and transient ischemic attack to prevent early recurrence (FASTER): a randomised control pilot study. *Lancet Neurol* 2007;6:961-9.
 28. Wang Y, Pan Y, Zhao X, et al. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack (CHANCE) trial: One year outcomes. *Circulation* 2015;132:40-6.
 29. Hankey GJ, Johnston SC, Easto JD, et al. Effect of clopidogrel plus ASA vs ASA early after TIA and ischemic stroke: a sub-study of the CHARISMA trial. *Int J Stroke* 2011;6:3-9.
 30. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have non valvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146:857-67.
 31. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al. AHA/ASA Guideline. Executive Summary: Guidelines for prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack. A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014;45:2160-236.
 32. Derdyn CP, Chimowitz MI, Lynn MJ, et al. Aggressive medical Treatment with or without stenting in high risk patients with intracranial artery stenosis (SAMMPRIS): The final results of randomised trial. *Lancet* 2014;383:333-41.

Bölüm 17

İSKEMİK İNME

H. Armağan UYSAL¹

GİRİŞ

Milattan önce 400 yıllarında, inme ile ilgili ilk izlenimlerin Hipokrat tarafından kaleme döküldüğü zamandan bugüne kadar, aralarında devlet yöneticilerinin, sanatçıların, bilim adamlarının da bulunduğu birçok insan inme sebebi ile hayatını kaybetmiştir. Günümüzde gelişen ilaç ve cihaz teknolojilerine rağmen bu durumun devam etmesi, inmeye olan ilgiyi arttırmış, hastalıkla ilgili yeni tedavilerin gelişmesine yol açmıştır. İskemi bir organa veya vücudun bir bölümüne yetersiz kan temini anlamına gelmektedir. Bu yetersizlik beyinde gerçekleştiğinde inme adını alır. Aslında inmenin tam kelime karşılığı “aniden olan” dır. Bunun yanında inme, fokal ve sınırları belirgin olan bir beyin lezyonunun prototipi olarak da düşünülebilir ve bu tanımlama inmeyi hem hemorajik hem de iskemik olaylar sonucu kullanılan genel bir terim olarak karşımıza çıkarır. Yetişkin popülasyonda morbidite ve mortalitenin başlıca nedenlerinden birisi olan inme, trombotik ve embolik olaylara ya da hipoperfüzyona bağlı olarak gelişir ise ortaya çıkan duruma iskemik inme denir (1).

Epidemiyoloji

İnme epidemiyolojik verileri, hastalığın prevalansı, insidansı ve DALY (Disability Adjusted Life Year) kaybına göre şekillenmektedir. DALY;

hastalıktan dolayı kaybedilen, hastalık olmasaydı sağlıklı olarak yaşanacaktı dediğimiz yılları kasteder. İki bileşenden oluşur: YLL (Years of Life Lost) + YLD (Years Lived with Disability). YLL kaybedilen yaşam yılı olup bir mortalite göstergesi iken YLD engellilikle geçirilen yaşam yılıdır ve morbidite göstergesidir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda bu göstergeler ile önemli istatistiki bilgilere ulaşılmıştır.

Dünya üzerinde görülen tüm ölümlerin en sık sebebi koroner arter hastalıklarıdır. %11.8’ lik oranı ile inme ikinci sıradadır (2). İnmelerin de % 87’ sini iskemik inme oluştururken %10’ ununu intraserebral, %3’ ünü ise subaraknoid kanama oluşturur (3). Birçok gelişmiş ülkede inmeye bağlı ölüm oranlarında belirgin düşme saptansa da ülkemizde halen önde gelen ölüm ve özür lülük sebebidir (4). Dünya çapında yaklaşık 6 milyon insan her yıl inme nedeniyle ö lürken, her 6 kişiden biri yaşamlarının bir döneminde inme geçirir. Daha da önemlisi her 6 saniyede bir, bir kişi inme sebebi ile hayatını kaybetmektedir (3). Son istatistiki veriler ülkemizdeki inmeye bağlı ölümlerin dünya verilerindeki gibi ikinci sırada yer aldığını göstermektedir. Ancak sakatlık sebebi ile DALY kayıplarında inme üçüncü sırayı almaktadır. Sadece iskemik değil aynı zamanda hemorajik inmelerin de birlikte değerlendirildiği epidemiyolojik çalışmada

¹ Uzm. Dr. H. Armağan UYSAL, Medical Park İzmir Hastanesi Nöroloji Kliniği, druyusalararmagan@yahoo.com

da darlık ileri derecede olsa da medikal tedavi ile inme riskinin düşük olduğu ve girişimsel tedavilerin seçilmiş hastalarda yapılması gerektiği sonucuna varılmıştır. Bu hastalarda darlık < %60 ise BMT tedavisi verilmelidir. >%60 darlıklarda ise CEA ya da CAS için bir veya daha fazla inme riskini işaret eden durum varlığı, 5 yıldan fazla yaşam beklentisi ve anatomik olarak uygunluk aranmaktadır. Bu şartlar sağlansa bile girişimsel tedaviler için temkinli davranılmalı, tecrübeli merkezlerce revaskülarizasyon planlanmalıdır (49).

Semptomatik karotis stenozlu hastalarda ise özellikle >%70 darlığı olanlarda BMT yerine revaskülarizasyon stratejileri önerilir (49). Ancak CEA ya da CAS seçimi hasta özelinde ve deneyimli merkezlerde değerlendirilmelidir. Yapılan çalışmalarda iki yöntemin de birbirine belirgin üstünlüğü gösterilememiştir. Özellikle ciddi solunum ve kardiyak ko-morbiditesi olanlarda, boyuna radyoterapi alanlarda, kontralateral semptomatik karotis darlık ve tıkanıklığı olanlarda, hipoglossal veya laringeal nöropatisi olanlarda, C2 vertebra seviyesinin üzerinde veya klavikula altında kalan darlıklarda CEA yerine CAS önerilir.⁵⁰ %50-70 arası darlıklarda tedavi hastaya göre şekillenirken, <%50 altındaki darlıklarda revaskülarizasyon stratejileri önerilmez (49).

Sonuç

İskemik inme, morbiditesi ve mortalitesi yüksek acil bir durumdur. Risk faktörleri bilinerek primer korunma sağlanmalı, hastalık ile karşılaşıldığında klinik ve nörolojik değerlendirme hızla yapılarak inme tipi belirlenmelidir. Özellikle akut inmede tedavi olanaklarının artması, iskemik inmeye karşı olan sorumluluğumuzu da arttırmıştır. Bunun bilinciyle hareket edilmeli ve zaman ile yarışıldığı unutulmamalıdır. İnme tekrarını önlemede primer ve sekonder profilaktik tedavi için uygun tedavi seçilmeli, komorbid hastalıklar göz önüne alınarak seçim yapılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: İskemik İnme, risk faktörleri, İnme tedavisi, İnme sınıflaması

KAYNAKLAR

1. Caplan LR. (2016) Introduction and perspective. Louis R Caplan(Ed), *Stroke* (Fifth ed., pp. 1 – 19). New York: Cambridge University Press
2. Feigin VL, Krishnamurthi RV, Parmar P, et al. Update on the Global Burden of Ischemic and Hemorrhagic Stroke in 1990-2013: The GBD 2013 Study. *Neuroepidemiology* 2015;45(3):161-176.
3. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, et al. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2018 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2018;137(12):67-492.
4. Kablan Y. (2018) İnme; Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri. Mustafa Gökçe (Ed), *İnme – 1* içinde (s.1 – 19). Ankara: Türkiye Klinikleri
5. Arsava M. Beyin Damar Hastalıkları ve Demans. *Ulusal Hastalık Yükü Çalışması Sonuçları ve Çözümleri* 2017;9.
6. Krishnamurthi RV, Moran AE, Feigin VL, et al. Stroke Prevalence, Mortality and Disability-Adjusted Life Years in Adults Aged 20-64 Years in 1990-2013: Data from the Global Burden of Disease 2013 Study. *Neuroepidemiology* 2015;45(3):190-202.
7. Feigin VL, Norrving B, Mensah GA. Global Burden of Stroke. *Circ Res* 2017;120(3):439-448.
8. O'Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S, et al. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. *Lancet* 2016;388(10046):761-775.
9. Feigin VL, Roth GA, Naghavi M, et al. Global Burden of Diseases, Injuries and Risk Factors Study 2013 and Stroke Experts Writing Group. Global burden of stroke and risk factors in 188 countries, during 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet Neurol* 2016;15(9):913-924.
10. Boehme AK, Esenwa C, Elkind MS. Stroke Risk Factors, Genetics, and Prevention. *Circ Res* 2017;120(3):472-495.
11. Reboussin DM, Allen NB, Griswold ME, et al. Systematic Review for the 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension* 2017.
12. Alloubani A, Saleh A, Abdelhafiz I. Hypertension and diabetes mellitus as a predictive risk factors for stroke. *Diabetes Metab Syndr* 2018;18:1871-4021.
13. Lackland DT, Carey RM, Conforto AB, et al. Implications of Recent Clinical Trials and Hypertension Guidelines on Stroke and Future Cerebrovascular Research. *Stroke* 2018;49(3):772-779.
14. Tun NN, Arunagirinathan G, Munshi SK, et al. Diabetes mellitus and stroke: A clinical update. *World J Diabetes* 2017;8(6):235-248.
15. Mijajlovic MD, Aleksic VM, Sternic NM, et al. Role of prediabetes in stroke. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2017;13:259-267.

16. Shah RS, Cole JW. Smoking and stroke: the more you smoke the more you stroke. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2010;8:917-932.
17. Lin MP, Ovbiagele B, Markovic D, et al. Association of secondhand smoke with stroke outcomes. *Stroke* 2016;47:2828-2835.
18. Ceornodolea AD, Bal R, Severens JL. Epidemiology and Management of Atrial Fibrillation and Stroke: Review of Data from Four European Countries. *Stroke Res Treat* 2017;85:93-207.
19. Kamel H, Healey JS. Cardioembolic stroke. *Circ Res* 2017;120(3):514-526.
20. Raman G, Moorthy D, Hadar N, et al. Management strategies for asymptomatic carotid stenosis: a systematic review and metaanalysis. *Ann Intern Med* 2013;158:676-685.
21. Larsson SC, Wallin A, Wolk A, et al. Differing association of alcohol consumption with different stroke types: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med* 2016;14(1):178.
22. McDonnell MN, Hillier SL, Judd SE, et al. Association between television viewing time and risk of incident stroke in a general population: Results from the REGARDS study. *Prev Med* 2016;87:1-5.
23. TC Sağlık Bakanlığı. *Türkiye Fiziksel Aktivite Rehberi*. (2014), 2. basım; (s.1-6). Ankara
24. Lee JS, Chang PY, Zhang Y, et al. Triglyceride and HDL-C dyslipidemia and risks of coronary heart disease and ischemic stroke by glycemic dysregulation status: the Strong Heart Study. *Diabetes Care* 2017;40:529-537.
25. Peters SA, Singhathe Y, Mackay D, et al. Total cholesterol as a risk factor for coronary heart disease and stroke in women compared with men: a systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis* 2016; 248:123-131.
26. Dong H, Chen W, Wang X, et al. Apolipoprotein A1, B levels and their ratio and the risk of a first stroke: a meta-analysis and case-control study. *Metab Brain Dis* 2015;30(6):1319-1330.
27. Strazzullo P, D'Elia L, Cairella G, et al. Excess body weight and incidence of stroke: Meta-analysis of prospective studies with 2 million participants. *Stroke* 2010;41(5):418-426.
28. Zhong CK, Zhong XY, Xu T, et al. Measures of Abdominal Adiposity and Risk of Stroke: A Dose-Response Meta-analysis of Prospective Studies. *Biomed Environ Sci* 2016;29(1):12-23.
29. Aigner A, Becher H, Jacobs S, et al. Low diet quality and the risk of stroke mortality: the multiethnic cohort study. *Eur J Clin Nutr* 2018.
30. Luna JM, Moon YP, Liu KM, et al. High-sensitivity C-reactive protein and interleukin-6- dominant inflammation and ischemic stroke risk: the northern Manhattan study. *Stroke* 2014;45(4): 979-987.
31. Palm F, Urbanek C, Grau A. Infection, its treatment and the risk for stroke. *Curr Vasc Pharmacol*. 2009;7:146-152.
32. Masson P, Webster AC, Hong M, et al. Chronic kidney disease and the risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30(7):1162-1169.
33. Koo DL, Nam H, Thomas RJ, et al. Sleep Disturbances as a Risk Factor for Stroke. *J Stroke* 2018;20(1):12-32.
34. Brust JCM. *Neurological Aspects of Substance Abuse*. 2nd ed. Philadelphia, Pa: Butterworth-Heinemann; 200450
35. Booth J, Connelly L, Lawrence M, et al. Evidence of perceived psychosocial stress as a risk factor for stroke in adults: a meta-analysis. *BMC Neurol* 2015;15:233.
36. Lee KK, Miller MR, Shah ASV. Air Pollution and Stroke. *J Stroke* 2018;20(1):2-11.
37. Wolf PA, D'Agostino RB, O'Neal MA, et al. Secular trends in stroke incidence and mortality: the Framingham Study. *Stroke*.1992;23:1551-1555.
38. Qureshi AI, Giles WH, Croft JB, et al. Number of pregnancies and risk for stroke and stroke subtypes. *Arch Neurol*. 1997;54:203-206.
39. White H, Boden-Albala B, Wang C, et al. Ischemic stroke subtype incidence among whites, blacks, and Hispanics: the Northern Manhattan Study. *Circulation* 2005;111:1327-1331.
40. Mvundura M, McGruder H, Khoury MJ, et al. Family History as a Risk Factor for Early-Onset Stroke/Transient Ischemic Attack among Adults in the United States. *Public Health Genomics*. 2009 Mar 23.
41. Neurology Working Group of the Cohorts for Heart and Aging Research in Genomic Epidemiology (CHARGE) Consortium; Stroke Genetics Network (SiGN); International Stroke Genetics Consortium (ISGC). Identification of additional risk loci for stroke and small vessel disease: a meta-analysis of genome-wide association studies. *Lancet Neurol* 2016;15:695-707.
42. Ginsberg MD. Neuroprotection for ischemic stroke: past, present and future. *Neuropharmacology* 2008;55:363-389.
43. Yemisci M, Gursoy-Ozdemir Y, Vural A, et al. Pericyte contraction induced by oxidative-nitrative stress impairs capillary reflow despite successful opening of an occluded cerebral artery. *Nat Med* 2009;15:1031-1037.
44. Rosenberg GA. Ischemic brain edema. *Prog. Cardiovasc. Dis*. 1999;42:209-216.
45. Warach, S. Measurement of the ischemic penumbra with MRI: it's about time. *Stroke* 2003;34:2533-2534.
46. Amerenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, et al. Classification of stroke subtypes. *Cerebrovasc Dis* 2009;27:493-501.
47. Caplan. L.R. Large artery occlusive disease of anterior circulation. In *Stroke: A Clinical approach*. Saunders, 2009;p 221-235.
48. Gökçe M, Özgül S. (2018) Karotis Arter Hastalığında Endovasküler Tedaviler. Mustafa Gökçe (Ed) *İnme – 1 içinde* (s. 67-74). Ankara: Türkiye Klinikleri
49. Kolh P, Chakfe N, Hinchliffe RJ, et al. Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2018;55(1):3-81.
50. Mantese VA Timaran CH, Chiu D, et al. CREST Investigators. The carotid revascularization endarterectomy versus stenting trial (CREST): stenting versus carotid endarterectomy for carotid disease. *Stroke* 2010;41(10 Suppl):S31-34.
51. Freeman WD, Aguilar MI. Stroke prevention in atrial fibrillation and other major cardiac sources of embolism. *Neurol Clin* 2008;26: 1129-1160.
52. İnce B. (2018) Kardiyoembolik İnme. Mustafa Gökçe (Ed), *İnme – 1 içinde* (s.34 – 39). Ankara: Türkiye Klinikleri

53. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thrombo-embolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: The EuroHeart Survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010;137:263-272
54. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol* 2010;9(7):689-701.
55. Shi Y, Wardlaw JM. Update on cerebral small vessel disease: a dynamic whole-brain disease. *Stroke Vasc Neurol* 2016;1(3):83-92.
56. Pektezel MY, Topçuoğlu MA, Arsava EM. (2018) Serebral Küçük Damar Hastalığına Bağlı İnmeler. Mustafa Gökçe (Ed), *İnme – 1* içinde (s.40 – 45). Ankara: Türkiye Klinikleri
57. Charidimou A, Shams S, Romero JR, et al. Clinical significance of cerebral microbleeds on MRI: A comprehensive meta-analysis of risk of intracerebral hemorrhage, ischemic stroke, mortality, and dementia in cohort studies (v1). *Int J Stroke* 2018
58. Kunt R, Öztürk V. (2018) Akut ve Kronik Dönemde İskemik İnmede Medikal Tedavi. Mustafa Gökçe (Ed), *İnme – 1* içinde (s.55 – 66). Ankara: Türkiye Klinikleri
59. Kutluk K. (2014) Trombolitik Tedavi. *İskemik inme*. 1. Baskı, (s.173-190). İzmir: Nobel Tıp Kitabevleri
60. Özkan E, Arsava EM, Topçuoğlu MA. (2018) Akut İnme; Hasta Değerlendirmesi. Mustafa Gökçe (Ed), *İnme – 1* içinde (s.20 – 26). Ankara: Türkiye Klinikleri
61. Topçuoğlu MA, Arsava EM, Sarıbaş O. (2009) Akut iskemik inme tedavisi. Sevin Balkan (Ed). *Serebrovasküler Hastalıklar*. 3. Baskı. (s.225-230). Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri
62. Furie KL, Jayaraman MV. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke. *Stroke* 2018.
63. Arsava EM, Topçuoğlu MA, Dalkara T. (2013) Akut iskemik inme tedavisi. Murat Emre (Ed) *Nöroloji Temel Kitabı*. 1. Baskı içinde (s.740-747). Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri
64. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2018;49:46-110.
65. Türk Nöroloji Derneği Beyin Damar Hastalıkları Bilimsel Çalışma Grubu üyeleri. (2017) Trombolitik sonrası takip. *Akut iskemik inmede intravenöz doku plazminojen aktivatörü (tPA) kullanım cep kitabı*. 1. Baskı içinde (s24-32). İstanbul: Galenos Yayınevi
66. Giray S, İnanç Y. (2018) Akut İskemik İnmede Girişimsel Tedaviler. Mustafa Gökçe (Ed), *İnme – 1* içinde (s.46–54). Ankara: Türkiye Klinikleri
67. Jauch EC, Saver JL, Adams HP, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke. A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2013;44(3): 870-947.
68. Uludüz DU, İnce B. (2013) İskemik inmede medikal profilaksi. Murat Emre (Ed). *Nöroloji Temel Kitabı* 1. Baskı. (s.747-752). Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri
69. Kutluk K. (2016) Antiagregan tedavi. *İnme Tanı ve Tedavi*. 1. Baskı. (s.112-126). İzmir: O'Tıp Kitabevi ve Yayıncılık
70. Kutluk K. (2016) Antikoagulan tedavi. *İnme Tanı ve Tedavi*. 1. Baskı. (s.127-151). İzmir: O'Tıp Kitabevi ve Yayıncılık
71. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis* 2008;25(5):457-507.
72. Diener HC, Connolly SJ, Ezekowitz MD, et al. RE-LY study group. Dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous transient ischaemic attack or stroke: a subgroup analysis of the RE-LY trial. *Lancet Neurol* 2010;9(12):1157-1163.
73. Hankey GJ, Patel MR, Stevens SR, et al. ROCKET AF Steering committee investigators. Rivaroxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of ROCKET AF. *Lancet Neurol* 2012;11(4): 315-322.
74. Easton JD, Lopes RD, Bahit MC, et al. ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of the ARISTOTLE trial. *Lancet Neurol* 2012;11(6): 503-511.
75. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2013 Nov 28;369(22):2093-2104
76. Altavilla R, Caso V, Bandini F, et al. Anticoagulation after stroke in patients with atrial fibrillation. *Stroke* 2019;50:2093-2100
77. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014;45:2160-2236.

Bölüm 18

HEMORAJİK İNME

İrem İLGEZDİ¹

GİRİŞ

İntraserebral hemoraji (İSH), herhangi bir travma öyküsü olmaksızın beyin parankiminde meydana gelen kanamalardır. İskemik inmelerden çok daha az sıklıkta görülmesine rağmen, daha mortal seyretmesi nedeni ile risk faktörlerini tanımlamak, primer ve sekonder koruyucu yaklaşımlarını uygulayabilmek, hemoraji tedavisini yönetebilmek oldukça önemlidir. Bu bölümde İSH epidemiyolojisi, patofizyolojisi, oluşum mekanizmaları, kliniği ve tedavi yaklaşımları üzerinde durulacaktır.

Epidemiyoloji

İSH tüm inmelerin yaklaşık %10-20'sini oluşturur (1). Sık görülmesi ve mortalite oranının %50'ye varması nedeni ile önemli bir antitedir (2). Yirmi iki ülkeden 3000 hastanın alındığı INTERSTROKE çalışmasında hastaların %22'inde İSH tanısı konulurken, en yüksek Afrikalı, güney Amerikalı ve güney doğu Asyalı hastalarda saptanmıştır (1). Otuz altı çalışmanın derlendiği bir sistematik derlemede, İSH insidansı 24,6/100.000 saptanırken özellikle güney ve doğu Asya'da insidansın yüksek olduğu gözlenmiştir (3). Tüm yaş gruplarında insidansı erkeklerde daha yüksektir (4). Diğer inme tiplerinde olduğu gibi İSH görülme sıklığı da yaşla birlikte artar. Fransa'da yapılan bir çalışmada 1985 ve 2008 yıllarındaki İSH vakaları gözden geçirildiğinde < 60 yaş insidansı %50

azalırken, 75 yaş ≤ %80 artmaktadır. Bu insidans artışının özellikle lobar hemorajiler yönünde ve antitrombotik kullanım artışı ile ilişkili olduğu gözlenmiştir (5). Genetik çalışmalar serebrovasküler hastalıklar içerisinde daha çok iskemik serebrovasküler hastalıklar üzerinde yoğunlaşmıştır. Albert ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada İSH hastalarında ailesel birikim olabileceği belirtilmiştir (6). Çin'de yapılan bir çalışmada 14q22-q23 kromozomunda PRKCH geninde 1425G/A tek nükleotid polimorfizmi varlığında İSH insidansının arttığı belirtilmiştir (7). Anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) gen polimorfizminin de İSH riskini arttırdığı düşünülmektedir (8). Tip IV kollojen α1'i (COL4A1) kodlayan gende mutasyon serebral mikrokkanamalara ve sporadik İSH'a yatkınlık oluşturabilir (9-11).

Patofizyoloji

1868 yılında Charcot ve Bouchard hipertansif İSH hastalarının beyin dokusunda 'milier anevrizmaları' tanımlanmıştır. Yirminci yüzyıl başlarında Ellis İSH patogenezinde primer olarak intimal lezyonun ortaya çıktığını, eşlik eden media ve adventisya tutulumunun da olabileceğini sonuç olarak vasküler duvara kan geçişi ve disseke anevrizmaların, bu vasküler anomali nedeni ile de rüptür ve hemorajilerin ortaya çıkabileceğini öne sürmüştür (12). Ross Russell tarafından da milier anevrizma-

¹ Dr. Öğr. Üyesi İrem İlgezdi Giresun Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, iremilgezdi@yahoo.com

KAYNAKLAR

- O'Donnell, M.J., Xavier, D., Liu, L, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study, *Lancet*, 2010;376:112-123.
- Kase CS ve Shoamanesh A. (2016)İntracerebral Hemorrhage, Bradley's Neurology in Clinical Practice, 7th edit; 66:968-982. London, New York, Oxford, Philadelphia, St Louis, Sydney, Toronto, Elsevier Inc.
- van Asch, CJ, Luitse, MJ, Rinkel, GJ., Incidence, case fatality, and functional outcome of intracerebral haemorrhage over time, according to age, sex, and ethnic origin: a systematic review and meta-analysis., *Lancet Neurol*, 2010;9:167.
- Jolink W, Klijn C., Brouwers P. et al. Time trends in incidence, case fatality, and mortality of intracerebral hemorrhage., *Neurology*, 2015;85:1318-1324.
- Bejot, Y., Cordonnier, C., Durier, J. et al. Intracerebral haemorrhage profiles are changing: results from the Dijon population-based study, *Brain*, 2013;136:658.
- Alberts M., McCarron M., Hoffman K. et al. Familial clustering of intracerebral hemorrhage: A prospective study in North Carolina., *Neuroepidemiology*, 2002;21:18.
- Wu, L, Shen, Y., Liu, X. et al. The 1425G/A SNP in PRKCH is associated with ischemic stroke and cerebral hemorrhage in a Chinese population., *Stroke*, 2009;40:2973.
- Sun Y., Liu Y., Watts L. et al. Genetic Associations of Angiotensin- Converting Enzyme with Primary Intracerebral Hemorrhage: A Meta-analysis., *PLoS ONE*, 2013;8:e67402.
- Gould D., Phalan F., van Mil S. et al. Role of COL4A1 in small-vessel disease and hemorrhagic stroke, *N Engl J Med*, 2006;354:1489.
- Lanfranconi S., Markus H., COL4A1 mutations as a monogenic cause of cerebral small vessel disease: a systematic review., *Stroke*, 2010;41:e513.
- Weng Y., Sonni A., Labelle-Dumais C. et al. COL4A1 mutations in patients with sporadic late-onset intracerebral hemorrhage, *Ann Neurol*, 2012;71:470.
- Ellis A., The pathogenesis of spontaneous cerebral hemorrhage., *Proc Pathol Soc*, 1909;12:197.
- Ross Russell R., Observations on intracerebral aneurysms., *Brain*, 1963;86:425.
- Fisher C., Cerebral miliary aneurysms in hypertension., *Am J Pathol*, 1972;66:313.
- Wang J., Preclinical and clinical research on inflammation after intracerebral hemorrhage., *Prog Neurobiol*, 2010;92:463.
- Ziai W., Hematology and inflammatory signaling of intracerebral hemorrhage., *Stroke*, 2013;44:S74.
- Bekelis K., Desai A., Zhao W. et al. Computed tomography angiography: improving diagnostic yield and cost effectiveness in the initial evaluation of spontaneous nonsubarachnoid intracerebral hemorrhage., *J Neurosurg*, 2012;117:761-766.
- Delgado Almandoz J., Schaefer P., Forero N. et al. Diagnostic accuracy and yield of multidetector CT angiography in the evaluation of spontaneous intraparenchymal cerebral hemorrhage., *AJNR Am J Neuroradiol*, 2009;30:1213-1221.
- Hemphill J., Greenberg S., Anderson C et al. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage, *Stroke*, 2015;46:3023-2060.
- Al-Shahi Salman R., Hall J., Horne M. et al. Untreated clinical course of cerebral cavernous malformations: a prospective, population-based cohort study., *Lancet Neurol*, 2012;11:217-224.
- Flemming K., Link M., Christianson T. et al. Prospective hemorrhage risk of intracerebral cavernous malformations., *Neurology*, 2012;78:632-636.
- Lovelock C., Cordonnier C., Naka H. et al. Antithrombotic drug use, cerebral microbleeds, and intracerebral hemorrhage: a systematic review of published and unpublished studies., *Stroke*, 2010;41:1422-1428.
- Ruff C., Giugliano R., Braunwald E. et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials., *Lancet*, 2014;383:955-962.
- Lopes R., Guimaraes P., Kolls B. et al. Intracranial hemorrhage in patients with atrial fibrillation receiving anticoagulation therapy., *Blood*, 2017;129:2980-2987.
- National Institute of Neurological Diseases and Stroke (NINDS) rtPA Stroke Study Group, Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke., *N. Engl. J. Med*, 1995;333:1581-1587.
- National Institute of Neurological Diseases and Stroke (NINDS) tPA Stroke Study Group, Intracerebral hemorrhage after intravenous t-PA therapy for ischemic stroke., *Stroke*, 1997;28:2109-2118.
- Dannenberg S., Scheitz J., Rozanski M. et al. Number of cerebral microbleeds and risk of intracerebral hemorrhage after intravenous thrombolysis., *Stroke*, 2014;45:2900-2905.
- Diedler J., Ahmed N., Sykora M. et al. Safety of intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke in patients receiving antiplatelet therapy at stroke onset., *Stroke*, 2010;41:288-294.
- Poppe A., Majumdar S., Jeerakathil T. et al. Admission hyperglycemia predicts a worse outcome in stroke patients treated with intravenous thrombolysis., *Diabetes Care*, 2009;32:617-622.
- Butcher K., Jeerakathil T., Hill M. et al. ICH ADAPT Investigators., The Intracerebral Hemorrhage Acutely Decreasing Arterial Pressure Trial., *Stroke*, 2013;44:620-626.
- Kase C., Shoamanesh A., Greenberg S. et al. (2016) Intracerebral Hemorrhage. Kase CS, Shoamanesh A., Greenberg S.M, Caplan L.R. Stroke: Pathophysiology, Diagnosis, and Management, 6th ed.; 28:466-515. Elsevier Inc.
- Martin-Schild S., Albright K., Hallevi H. et al. Intracerebral hemorrhage in cocaine users., *Stroke*, 2010;41:680.
- Terruso V., D'Amelio M., Di Benedetto N. et al. Frequency and determinants for hemorrhagic transformation of cerebral infarction., *Neuroepidemiology*, 2009;33:261.
- Alvarez-Sabin J., Maisterra O., Santamarina E. et al. Factors influencing haemorrhagic transformation in ischaemic stroke., *Lancet Neurol*, 2013;12:689.
- Leira R., Sobrino T., Blanco M. et al. A higher body temperature is associated with haemorrhagic transformation in patients with acute stroke untreated with recom-

- binant tissue-type plasminogen activator (rtPA), Clin Sci., 2012;122:113.
36. Öcek L., Guner D., Uludag I. et al. Factors for Hemorrhagic Transformation in Patients with Acute Middle Cerebral Artery Infarction, *Noro Psikiyatr Ars.*, 2015;52:342-345.
37. Demirtas B., Ocek L., Zorlu Y. et al. Factors Associated With Hemorrhagic Transformation in Infarctions Involving the Posterior Circulation System., *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 2019;28:2193-2200.
38. Fiorelli M., Bastianello S., von Kummer R. et al. Hemorrhagic transformation within 36 hours of a cerebral infarct: relationships with early clinical deterioration and 3-month outcome in the European Cooperative Acute Stroke Study I (ECASS I) cohort., *Stroke*, 1999;30:2280.
39. Kase C., Greenberg S., Mohr J. et al. (2011), *Stroke: Pathophysiology, Diagnosis and Management*. Mohr J.P., Wolf P.A., Grotta J.C. et al. (Ed.). Intracerebral hemorrhage. Philadelphia., Elsevier Saunders.
40. Kase C.S (2010) Clinical presentation of intracerebral hemorrhage. Carhuapoma J.R., Mayer S.A., Hanley D.H. (Ed.), *Intracerebral Hemorrhage*. Cambridge, Cambridge Medicine.
41. Flint A., Roebken A., Singh V., Primary intraventricular hemorrhage: yield of diagnostic angiography and clinical outcome., *Neurocrit.*, 2008;Care 8:330-336.
42. Chalela J., Kidwell C., Nentwich L. et al. Magnetic resonance imaging and computed tomography in emergency assessment of patients with suspected acute stroke: a prospective comparison., *Lancet*, 2007;369:293-298.
43. Macellari F., Paciaroni M., Agnelli G. et al. Neuroimaging in intracerebral hemorrhage., *Stroke*, 2014;45:903-908.
44. Davis S., Broderick J., Hennerici M. et al. Hematoma growth is a determinant of mortality and poor outcome after intracerebral hemorrhage., *Neurology*, 2006;66:1175-1181.
45. Veltkamp R., Purucker J., Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage., *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 2017;17
46. Demchuk A., Dowlatshahi D., Rodriguez-Luna D. PREDICT/Sunnybrook ICH CTA Study Group., Prediction of hematoma growth and outcome in patients with intracerebral haemorrhage using the CT-angiography spot sign (PREDICT): a prospective observational study. *Lancet Neurol.*, 2012;11:307-314.
47. Rizos T., Dörner N., Jenetzky E. et al. Spot signs in intracerebral hemorrhage: useful for identifying patients at risk for hematoma enlargement?, *Cerebrovasc Dis.*, 2013;35:582-589.
48. Romero J., Brouwers H., Lu J. et al. Prospective validation of the computed tomographic angiography spot sign score for intracerebral hemorrhage., *Stroke*, 2013;44:3097.
49. Thompson A., Kosior J., Gladstone D. et al. Defining the CT angiography "spot sign" in primary intracerebral hemorrhage., *Can J Neurol Sci.*, 2009;36:456.
50. Huynh T., Demchuk A., Dowlatshahi D. et al. PREDICT/Sunnybrook ICH CTA Study Group., Spot sign number is the most important spot sign characteristic for predicting hematoma expansion using first-pass computed tomography angiography: analysis from the PREDICT study., *Stroke*, 2013;44:972-977.
51. Smith E., Shobha N., Dai D. et al. A risk score for in-hospital death in patients admitted with ischemic or hemorrhagic stroke., *J Am Heart Assoc.*, 2013;2:e005207.
52. Garrett J., Zarghouni M., Layton K., et al. Validation of clinical prediction scores in patients with primary intracerebral hemorrhage., *Neurocrit Care.*, 2013;19:329-335.
53. Hemphill J. 3., Bonovich D., Besmertis L. et al. The ICH score: a simple, reliable grading scale for intracerebral hemorrhage., *Stroke*, 2001;32:891-897.
54. Steiner T., Rosand J., Diringer M., Intracerebral hemorrhage associated with oral anticoagulant therapy: current practices and unresolved questions., *Stroke*, 2006;37:256-262.
55. Dentali F., Ageno W., Crowther M., Treatment of coumarin-associated coagulopathy: a systematic review and proposed treatment algorithms., *J Thromb Haemost.*, 2006;4:1853-1863.
56. Sarode R., Milling T. J. J., Refaai M. et al. Efficacy and safety of a 4-factor prothrombin complex concentrate in patients on vitamin K antagonists presenting with major bleeding: a randomized, plasma-controlled, phase IIIb study., *Circulation.*, 2013;128:1234-1243.
57. Andrews C., Jauch E., Hemphill J. 3. et al. Emergency neurological life support: intracerebral hemorrhage., *Neurocrit Care.*, 2012;17:S37-S46.
58. Chatterjee S., Sardar P., Biondi-Zoccai G. et al. New oral anticoagulants and the risk of intracranial hemorrhage: traditional and Bayesian meta-analysis and mixed treatment comparison of randomized trials of new oral anticoagulants in atrial fibrillation., *JAMA Neurol.*, 2013;70:1486-1490.
59. Christensen H., Cordonnier C., Körv J., et al. European Stroke Organisation Guideline on Reversal of Oral Anticoagulants in Acute Intracerebral Haemorrhage., *European Stroke Journal*, 2019.
60. Ansell J., Bakhr S., Laulicht B. et al. Use of PER977 to reverse the anticoagulant effect of edoxaban., *N Engl J Med.*, 2014;371:2141-2142.
61. Baharoglu M., Cordonnier C., Al-Shahi Salman R. et al. Platelet transfusion versus standard care after acute stroke due to spontaneous cerebral haemorrhage associated with antiplatelet therapy (PATCH): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2016;25-387:2605-2613.
62. Zazulia A., Diringer M., Videen T. et al. Hypoperfusion without ischemia surrounding acute intracerebral hemorrhage., *J Cereb Blood Flow Metab.*, 2001;21:804-810.
63. Sakamoto Y., Koga M., Yamagami H. et al. SAMURAI Study Investigators., Systolic blood pressure after intravenous antihypertensive treatment and clinical outcomes in hyperacute intracerebral hemorrhage: The Stroke Acute Management With Urgent Risk-Factor Assessment and Improvement-Intracerebral Hemorrhage Study., *Stroke*, 2013;44:1846-1851.
64. Arima H., Anderson C., Wang J. et al. Intensive Blood Pressure Reduction in Acute Cerebr., Lower treatment blood pressure is associated with greatest reduction in hematoma growth after acute intracerebral hemorrhage., *Hypertension.*, 2010;56:852-858.

65. Anderson C., Heeley E., Huang Y. et al. INTERACT2 Investigators. , Rapid blood-pressure lowering in patients with acute intracerebral hemorrhage., *N Engl J Med.*, 2013;368:2355-2365.
66. Qureshi A., Palesch Y., Martin R. et al. Effect of systolic blood pressure reduction on hematoma expansion, perihematomal edema, and 3-month outcome among patients with intracerebral hemorrhage: results from the antihypertensive treatment of acute cerebral hemorrhage study., *Arch Neurol.*, 2010;67:570-576.
67. Qureshi A., Palesch Y., Barsan W. et al. Intensive blood-pressure lowering in patients with acute cerebral hemorrhage., *N Engl J Med.*, 2016;375:1033-1043.
68. Kimura K., Iguchi Y., Inoue T. et al. Hyperglycemia independently increases the risk of early death in acute spontaneous intracerebral hemorrhage., *J Neurol Sci.*, 2007;255:90-94.
69. Stead L., Gilmore R., Bellolio M. et al. Hyperglycemia as an independent predictor of worse outcome in non-diabetic patients presenting with acute ischemic stroke., *Neurocrit Care.*, 2009;10:181-186.
70. Finfer S., Chittock D., Su S. et al. NICE-SUGAR Study Investigators. , Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients., *N Engl J Med.*, 2009;360:1283-1297.
71. Fingas M., Penner M., Silasi G. et al. Treatment of intracerebral hemorrhage in rats with 12 h, 3 days and 6 days of selective brain hypothermia., *Exp Neurol.*, 2009;219:156-162.
72. Kollmar R., Staykov D., Dörfler A. et al. Hypothermia reduces perihemorrhagic edema after intracerebral hemorrhage., *Stroke*, 2010;41:1684-1689.
73. Beghi E., D'Alessandro R., Beretta S. et al. Epistroke Group. Incidence and predictors of acute symptomatic seizures after stroke., *Neurology*, 2011;77:1785-1793.
74. De Herdt V., Dumont F., Hénon H. et al. Early seizures in intracerebral hemorrhage: incidence, associated factors, and outcome., *Neurology*, 2011;77:1794-1800.
75. Arntz R., Rutten-Jacobs L., Maaijwee N. et al. Post-stroke epilepsy in young adults: a long-term follow-up study., *PLoS One*, 2013;8:e55498.
76. The CLOTS (Clots in Legs Or sTockings after Stroke) Trial Collaboration, Thigh-length versus below-knee stockings for deep venous thrombosis prophylaxis after stroke: a randomized trial [published correction appears in *Ann Intern Med.* 2010;153:851], *Ann Intern Med.*, 2010;153:553-562.
77. Dennis M., Sandercock P., Reid J. et al. CLOTS Trial Collaboration. , Effectiveness of thigh-length graduated compression stockings to reduce the risk of deep vein thrombosis after stroke (CLOTS trial 1): a multicentre, randomised controlled trial., *Lancet*, 2009;373:1958-1965.
78. Dennis M., Sandercock P., Reid J. et al. CLOTS (Clots in Legs Or sTockings after Stroke) Trial Collaboration. , Effectiveness of intermittent pneumatic compression in reduction of risk of deep vein thrombosis in patients who have had a stroke (CLOTS 3): a multicentre randomised controlled trial., *Lancet*. 2013;382:516-524.
79. Dennis M., Sandercock P., Reid J. et al. CLOTS Trial Collaboration. , The effect of graduated compression stockings on long-term outcomes after stroke: the CLOTS trials 1 and 2., *Stroke*, 2013;44:1075-1079.
80. Paciaroni M., Agnelli G., Venti M. et al. Efficacy and safety of anticoagulants in the prevention of venous thromboembolism in patients with acute cerebral hemorrhage: a meta-analysis of controlled studies., *J Thromb Haemost.*, 2011;9:893-898.
81. Mendelow A., Gregson B., Fernandes H. et al. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial intracerebral haematomas in the International Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage (STICH): a randomized trial., *Lancet*, 2005;365:387-397.
82. Mendelow A., Gregson B., Rowan E. et al. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial lobar intracerebral haematomas (STICH II): a randomised trial., *Lancet*, 2013;382:397-408.
83. Bhattathiri P., Gregson B., Prasad K. et al. STICH Investigators. , Intraventricular hemorrhage and hydrocephalus after spontaneous intracerebral hemorrhage: results from the STICH trial., *Acta Neurochir Suppl.*, 2006;96:65-68.
84. Hallevi H., Albright K., Aronowski J. et al. Intraventricular hemorrhage: anatomic relationships and clinical implications., *Neurology*, 2008;70:848-852.
85. Huttner H., Hartmann M., Hartmann M. K. et al. Repeated digital subtraction angiography after perimesencephalic subarachnoid hemorrhage?, *J Neuroradiol*, 2006;33:87-89.
86. Webb A., Ullman N., Mann S. et al. Resolution of intraventricular hemorrhage varies by ventricular region and dose of intraventricular thrombolytic: the Clot Lysis: Evaluating Accelerated Resolution of IVH (CLEAR IVH) program., *Stroke*, 2012;43:1666-1668.
87. Yadav Y., Mukerji G., Shenoy R. et al. Endoscopic management of hypertensive intraventricular haemorrhage with obstructive hydrocephalus., *BMC Neurol*, 2007;7:1.
88. Zhang Z., Li X., Liu Y. et al. Application of neuroendoscopy in the treatment of intraventricular hemorrhage., *Cerebrovasc Dis.*, 2007;24:91-96.
89. Mayer S., Brun N., Begtrup K. et al. Recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage., *N Engl J Med.*, 2005;352:777-785.
90. Mayer S., Brun N., Begtrup K. et al. Efficacy and safety of recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage., *N Engl J Med.*, 2008;358:2127-2137.
91. Sprigg N., Flaherty K., Appleton J. et al. Tranexamic acid for hyperacute primary Intracerebral Haemorrhage (TICH-2): an international randomised, placebo-controlled, phase 3 superiority trial., *Lancet*, 2018;2107-2115391.
92. McKinney J., Kostis W., Statin therapy and the risk of intracerebral hemorrhage: a meta-analysis of 31 randomized controlled trials., *Stroke*, 2012;43:2149-2156.
93. Majeed A., Kim Y., Roberts R. et al. Optimal timing of resumption of warfarin after intracranial hemorrhage., *Stroke*, 2010;41:2860-2866.
94. Sansing L., Messe S., Cucchiara B. et al. CHANT Investigators. , Prior antiplatelet use does not affect hemorrhage growth or outcome after ICH., *Neurology*, 2009;72:1397-1402.

Bölüm 19

SEREBRAL VENÖZ TROMBOZ

Levent ÖCEK¹

GİRİŞ

Serebral venöz sinüslerin ve/veya derin serebral venöz sistemin tıkanması sonrasında ortaya çıkan, klinik semptomlar ve radyolojik bulgular ile tanısı konabilen tablo serebral venöz tromboz (SVT) olarak adlandırılır. Günümüzde yüksek duyarlı görüntüleme tetkiklerinin ve artan klinik farkındalık nedeniyle erken tanı konabilmektedir. Mortalite riski son yıllarda SVT'nin ilk tanımlandığı dönemlere oranla azalmaktadır. Klinik ve radyolojik bulguların farklılığı günümüzde de tanı ve tedavinin gecikmesine yol açabilmektedir. Mortalite ve morbidite riskinin uygun tedavi ile %10'nun altına düşürülebilmesi nedeniyle erken tedavi SVT'de önemlidir.

Serebral venöz sistem kısa anatomisi

Serebral venöz sinüsler, serebral hemisferlerin yüzeyel venlerini, korteksi ve beynin derin yapılarını drene eden, duramater yaprakları arasında bulunan anatomik boşluklardır. Serebral venler, subaraknoid boşlukta bulunan, derin serebral bölgenin sinüslere drene olmasına aracılık eden vasküler oluşumlardır. Serebral venler yapısal farklılıkları nedeniyle (özellikle kapakçık sisteminin olmaması, kas duvar yapısının ince olması) kan akışını farklı yönlerle doğru da yapabilir. Derin venler, kortikal venler ve arka fossa venleri olmak

üzere üçe ayrılır. Talamus, temporal lob, mezensefalon ve bazal ganglionların venöz akımını sağlayan derin venler Resim 1'de gösterildiği gibi Galen veni aracılığı ile sinüs rektusa dökülür. Frontal, parietal ve oksipital bölgeler süperior serebral ven aracılığı ile sagittal sinüse dökülür. Oftalmik ven ve sfenoparietal sinüs kavernöz sinüse açılır. Kavernöz sinüsler intrakavernöz sinüsler ile birbirlerine bağlanırlar. Süperior ve inferior petrosal sinüsler kavernöz sinüsten çıkar. Süperior petrosal sinüs transvers sinüse drene olurken, inferior petrosal sinüs juguler vene açılır (1, 2).

Arka çukurda serebellumun venöz drenajını sağlayan venler süperior, anterior ve posterior grup olarak üçe ayrılırlar. Bunlarla birlikte serebral venöz sistem derin ve kortikal venleri arasında birçok bağlantıda bulunmaktadır (3).

Inferior sagittal sinüs ile Galen veni birleşerek sinüs rektusu oluşturur. Süperior sagittal sinüs (SSS) falks serebrinin üst sınırında seyrederek oksipital bölgede sinüs rektus ile birleşerek konfluens sinuumu (Torkular Herophili) açılır. Resim 1'de gösterildiği gibi transvers sinüsler SSS lateralinde uzanarak oksipital petrosal bileşkede sigmoid sinüs haline dönüşür ve juguler foramenden sonra internal juguler ven olarak devam eder. Transvers sinüsler anatomik varyasyonun en sık görüldüğü sinüslerdir. Çoğunlukla sağ transvers sinüs

¹ Dr.Öğr.Üyesi, Uşak Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, leventocek66@yahoo.com

yaygınlaşması ile bu ilaçların SVT'de kullanımı tartışılmaya başlanmıştır. SVT profilaksisinde kullanımları henüz önerilmemektedir (12). Aspirin ve diğer antiplatelet ilaçların antikoagülan tedavi kullanmayan veya tolere edemeyen hastalarda kullanımı konusunda yapılan çalışmalarda bu ilaçların SVT'yi önleme açısından etkisiz oldukları saptanmıştır (12, 39)

Geçici risk faktörleri varlığında 3-6 ay aralığında antikoagülan tedavi önerilirken, provoke olmayan SVT'de bu süre 6-12 aydır. Özellikle hematolojik nedenlerin ön planda olduğu ve genetik risk faktörlerinin birlikte görüldüğü durumlarda daha uzun süre antikoagülan tedavinin devam edilebileceği belirtilmektedir (12, 39, 68). Etiyolojide vaskülitik ve immünolojik nedenler ortaya çıktığında primer hastalığın tedavi edilmesi önemlidir.

Baş ağrısı, yatak istirahati ve uygun tedaviler ile trombozun açılması sonrasında geriler. Ancak İKB artışı sonucunda ortaya çıkan baş ağrısında asetazolamid, furosemid, topiramat gibi ilaçlar kullanılabilir. Tekrarlayan LP uygulamaları, sinüs trombozunu stentleme nadiren yapılabilmekle birlikte etkinlikleri değişkendir. KİB artışı sonrası ortaya çıkan progresif görme alanı bozukluğunda optik sinir fenestrasyonunda nadiren gerekebilir.

SVT öyküsü olan kadın olgularda gebelik veya puerperium dönemde DMAH uygulanması rekürren SVT riskini azaltması nedeniyle önerilmektedir. Warfarin kullanımı terotojen etkisi olması nedeniyle gebelikte kontraendikedir. Öyküsünde SVT olan olgularda oral kontraseptif kullanımı önerilmemektedir. Özellikle östrodiol düzeyi yüksek olanlarda (>50mcg) ve bazı progestin tiplerini içerenlerde tromboz riski artmaktadır.

Prognoz

SVT olgularının yaklaşık %3-5'i akut dönemde ölüm ile sonuçlanmakla birlikte 30 günlük mortalite oranları takipte yaşa bağlı olarak %3.4-%4.3 arasında değişmektedir. İlk olaydan sonra bütün venöz sistemlerde (özellikle alt ekstremiteler) tromboz riski %4.1 iken, rekürren SVT riski %1.5 dir (69).

Akut dönemde mortalitenin en sık nedenleri, transtentorial herniasyon, büyük kitlesel hemorajik lezyon, status epileptikus, pulmoner embolidir (67, 70). Akut dönemde mortaliteyi etkileyen faktörler; bilinç değişikliği, farkındalığın azalması, derin venöz sistemde tromboz, sağ hemisfer hemorajisi ve posterior fossa lezyonları olarak belirtilmiştir. İzlemede kadın cinsiyette prognoz daha iyi seyretmektedir. Santral sinir sistemi enfeksiyonları, malignite, derin ven trombozu, hemorajik transformasyon gelişmesi, yaşın ileri olması ve erkek cinsiyet uzun dönem prognozu olumsuz etkileyen faktörlerdir (8).

SVT izleminde sinüsler veya venlerde rekanalizasyon 3-6 ay arasında ortalama %85 oranında görülür. Kadın cinsiyet, SSS trombozu rekanalizasyon için iyi sonuçlarla ilişkili iken; hormon tedavisi kullanmak, ileri yaş, birden fazla trombozun birlikte görülmesi rekanalizasyon için kötü pronoz göstergeleridir (71).

Sonuç

SVT genç erişkinlerde ve çocuklarda daha sık görülen inmenin nadir bir tipidir. KİB artışı ve fokal nörolojik bulguları olan hastalarda ayırıcı tanıda mutlaka düşünülmelidir. Arteriyel inmelere farklı seyri ve tedavisi olması nedeniyle karıştırılmamalıdır. Uygun görüntüleme modaliteleri ve laboratuvar testleri ile altta yatan geçici veya kronik nedenlerin saptanması uzun dönem antikoagülan tedavi stratejileri için önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Serebral venöz tromboz; Kranial sinüsler; Sinüs trombozu; Hemorajik infarkt, Venöz infarkt, Venöz tromboz, Antikoagülan tedavi; Derin ven trombozu; Serebral sinüs venöz tromboz.

KAYNAKLAR

1. Bonneville F. Imaging of cerebral venous thrombosis. *Diagn Interv Imaging*. 2014; 95(12):1145-50.
2. Karl K, Heling KS, Chaou iR. Ultrasound of the fetal veins part3: the fetal intracerebral venous system. *Ultrasound Med*. 2016;37:6-26.
3. Rhoton Jr AL. The cerebral veins. *Neurosurgery*.

- 2002;51:159–205.
4. Schaller B, Graf R. Cerebral venous infarction: the pathophysiological concept. *Cerebrovasc Dis.* 2004;18:179–188.
5. Rottger C, Bachmann G, Gerriets T, et al. A new model of reversible sinus sagittalis superior thrombosis in the rat: magnetic resonance imaging changes. *Neurosurgery.* 2005;57:573–580.
6. Leach JL, Meyer K, Jones BV, et al. Large arachnoid granulations in involving the dorsal superior sagittal sinus: findings on MR imaging and MR venography. *Am J Neuroradiol.* 2008;29:1335–1339.
7. Ueda K, Nakase H, Miyamoto K, et al. Impact of anatomical difference of the cerebral venous system on microcirculation in a gerbil superior sagittal sinus occlusion model. *Acta Neurochir (Wien).* 2000;142:75–82.
8. Ferro JM, Canhão P, Stam J, ISCVT Investigators, et al. Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT). *Stroke.* 2004;35:664–670.
9. Stam J. Thrombosis of the cerebral veins and sinuses. *N Engl J Med.* 2005;352:1791–1798
10. Devasagayam S, Wyatt B, Leyden J, et al. Cerebral Venous Sinus Thrombosis Incidence Is Higher Than Previously Thought: A Retrospective Population-Based Study. *Stroke.* 2016; 47:2180–2182.
11. Ferro J, Lopes M, Rosas M, et al. Long-term prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis. *Cerebrovasc Dis.* 2002;13:272–278.
12. Ferro JM, Boussier MG, Canhão P, et al. European Stroke Organization guideline for the diagnosis and treatment of cerebral venous thrombosis - endorsed by the European Academy of Neurology. *Eur J Neurol.* 2017 Oct;24(10):1203–1213.
13. Coutinho JM, Ferro JM, CanhãoP, et al. Cerebral venous and sinus thrombosis in women. *Stroke.* 2009; 40:2356–2361.
14. deVeber G, Andrew M, Adams C, et al. Cerebral sinovenous thrombosis in children. *N Engl J Med.* 2001; 345:417–423.
15. Duman T, Uluduz D, Midi I, et al. VENOST Study Group. Multicenter study of 1144 patients with cerebral venous thrombosis: The VENOST Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2017;26:1848–1857.
16. Marjot T, Yadav S, Hasan N, et al. Genes associated with adult cerebral venous thrombosis. *Stroke.* 2011;42:913–918.
17. Dobbs TD, Barber ZE, Squier WL, et al. Cerebral venous sinus thrombosis complicating traumatic head injury. *J Clin Neurosci.* 2012; 19(7):1058–1059.
18. Martinelli I, Sacchi E, Landi G, et al. High risk of cerebral-vein thrombosis in carriers of a prothrombin-gene mutation and in users of oral contraceptives. *N Engl J Med.* 1998; 338:1793–1997.
19. Ichord RN, Benedict SL, Chan AK, et al. Paediatric cerebral sinovenous thrombosis: findings of the International Paediatric Stroke Study. *Arch Dis Child.* 2015; 100:174–179.
20. Dentali F, Crowther M, Ageno W. Thrombophilic abnormalities, oral contraceptives, and risk of cerebral vein thrombosis: a metaanalysis. *Blood.* 2006;107(7): 2766–2773.
21. Wang JW, Li JB, Song YL, et al. Clinical characteristics of cerebral venous sinus thrombosis. *Neurosciences (Riyadh).* 2015;20:292–295.
22. Laugesaar R, Kahre T, Kolk A, et al. FactorV Leiden and prothrombin 20210G>A mutation and paediatric ischemic stroke: a case-control study and two meta-analyses. *Acta Paediatr.* 2010; 99:1168–1174.
23. Lauw MN, Barco S, Coutinho JM, et al. Cerebral venous thrombosis and thrombophilia: a systematic review and meta-analysis. *Semin Thromb Hemost.* 2013;39:913–927.
24. Gouveia LO, CanhãoP. MTHFR and the risk for cerebral venous thrombosis a meta-analysis. *Thromb Res.* 2010;125:153–158.
25. Ferro JM, Canhão P. Cerebral Venous Sinus Thrombosis: Update on Diagnosis and Management. *Curr Cardiol Rep.* 2014;16(9):523. Doi: 10.1007/s11886-014-0523-2.
26. Falanga A, Marchetti M, Vignoli A. Coagulation and cancer: biological and clinical aspects. *J Thromb Haemost.* 2013; 11:223.
27. Wilder-Smith E, Kothbauer-Margreiter I, Lammle B, et al. Dural puncture and activated protein C resistance: risk factors for cerebral venous sinus thrombosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1997;63:351–6.
28. Boussier MG, Russell RR (1997). Cerebral venous thrombosis. In: Warlow CP, Van Gijn J (Eds.), *Major Problems in Neurology* (pp.27–104). London: WB Saunders
29. Biousse V, Ameri A, Boussier MG. Isolated intracranial hypertension as the only sign of cerebral venous thrombosis. *Neurology.* 1999; 53:1537–1542.
30. Paciaroni M, Palmerini F, Bogousslavsky J. Clinical presentations of cerebral vein an sinus thrombosis. *Front Neurol Neurosci.* 2008;23:77–88.
31. Wasay M, Bakshi R, Bobustuc G, et al. Cerebral venous thrombosis: analysis of a multicent cohort from the United States. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2008;17:49–54.
32. Slioter AJ, Ramos LM, Kappelle LJ. Migraine like headache as the presenting symptom of cerebral venous sinus thrombosis. *J Neurol.* 2002; 249:775–776.
33. Long B, Koyfman A, Runyon MS. Cerebral Venous Thrombosis: A Challenging Neurologic Diagnosis. *Emerg Med Clin North Am.* 2017;35(4):869–878.
34. Agostoni E. Headache incerebral venous thrombosis. *Neurol Sci.* 2004; 25(Suppl 3):206–210.
35. Mahale R, Mehta A, John AA, et al. Acute seizures in cerebral venous sinus thrombosis: what predicts it?. *Epilepsy Res.* 2016;123:1–5.
36. Ferro JM, Canhão P, Boussier MG, et al. Early seizures in cerebral vein and dural sinus thrombosis: risk factors and role of antiepileptics. *Stroke.* 2008; 39:1152–1158.
37. Geisbüsch C, Lichy C, Richter D, et al. Clinical course of cerebral sinus venous thrombosis. Data from a monocentric cohort study over 15 years. *Nervenarzt.* 2014;85:211–220.
38. English JD, Fields JD, Le S, et al. Clinical presentation and long-term outcome of cerebral venous thrombosis. *Neurocrit Care.* 2009;11:330–337.
39. Saposnik G, Barinagarrementeria F, Brown RD Jr, et al. Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis: a statement for healthcare professionals from the

- American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011; 42:1158-1192.
40. Sakaida H, Kobayashi M, Ito A, et al. Cavernous sinus thrombosis: linking a swollen red eye and headache. *Lancet*. 2014; 384:928.
41. van den Bergh WM, van der Schaaf I, van Gijn J. The spectrum of presentations of venous infarction caused by deep cerebral vein thrombosis. *Neurology*. 2005;65:192-196.
42. Bousser MG, Ferro JM. Cerebral venous thrombosis: an update. *Lancet Neurol*. 2007; 6:162-170.
43. Waldvogel D, Mattle HP, Sturzenegger M, et al. Pulsatile tinnitus are view of 84 patients. *J Neurol*. 1998; 245:137-142.
44. Kuehnen J, Schwartz A, Neff W, et al. Cranial nerve syndrome in thrombosis of the transverse/sigmoid sinuses. *Brain*. 1998; 121 (Pt 2):381-388.
45. Lee EJ. The empty delta sign. *Radiology*. 2002;224:788-789.
46. Walecki J, Mruk B, Nawrocka-Laskus E, et al. Neuroimaging of Cerebral Venous Thrombosis (CVT) - Old Dilemma and the New Diagnostic Methods. *Pol J Radiol*. 2015;80:368-373.
47. Bousser MG. Cerebral venous thrombosis: diagnosis and management. *J Neurol*. 2000;247:252-258.
48. Boukobza M, Crassard I, Bousser MG. When the "dense triangle" in dural sinus thrombosis is round. *Neurology*. 2007; 69:808.
49. Oppenheim C, Domigo V, Gauvrit JY, et al. Subarachnoid hemorrhage as the initial presentation of dural sinus thrombosis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2005; 26:614-617.
50. Casey SO, Alberico RA, Patel M, et al. Cerebral CT venography. *Radiology*. 1996;198(1):163-170.
51. Selim M, Fink J, Linfante I, et al. Diagnosis of cerebral venous thrombosis with echo-planar T2*-weighted magnetic resonance imaging. *Arch Neurol*. 2002; 59:1021-1026.
52. Boukobza M, Crassard I, Bousser MG, et al. MR imaging features of isolated cortical vein thrombosis: diagnosis and follow-up. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2009; 30(2):344-348.
53. Ferro JM, Morgado C, Sousa R, et al. Inter observer agreement in the magnetic resonance location of cerebral vein and dural sinus thrombosis. *Eur J Neurol*. 2007;14(3):353-356.
54. Yang Q, Duan J, Fan Z, et al. Early detection and quantification of cerebral venous thrombosis by magnetic resonance black-blood thrombus imaging. *Stroke*. 2016;47:404-409.
55. Dentali F, Squizzato A, Marchesi C, et al. D-dimer testing in the diagnosis of cerebral vein thrombosis: a systematic review and a meta-analysis of the literature. *J Thromb Haemost*. 2012;10(4):582-589.
56. Meng R, Wang X, Hussain M, et al. Evaluation of plasma D-dimer plus fibrinogen predicting acute CVST. *Int J Stroke*. 2014; 9(2):166-173.
57. Canhão P, Abreu LF, Ferro JM, et al. Safety of lumbar puncture in patients with cerebral venous thrombosis. *Eur J Neurol*. 2013; 20(7):1075-1080.
58. Coutinho JM. Cerebral venous thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2015;13 Suppl1:238-244.
59. Afshari D, Moradian N, Nasiri F, et al. The efficacy and safety of low-molecular-weight heparin and unfractionated heparin in the treatment of cerebral venous sinus thrombosis. *Neurosciences (Riyadh)*. 2015;20(4):357-361.
60. Ferro JM, Correia M, Pontes C, et al. Cerebral vein and dural sinus thrombosis in Portugal: 1980-1998. *Cerebrovasc Dis*. 2001; 11(3):177-182.
61. Siddiqui FM, Dandapat S, Banerjee C, et al. Mechanical thrombectomy in cerebral venous thrombosis: systematic review of 185 cases. *Stroke*. 2015; 46(5):1263-1268.
62. Coutinho JM, Ferro JM, Zuurbier SM, et al. Thrombolysis or anticoagulation for cerebral venous thrombosis: rationale and design of the TO-ACT trial. *Int J Stroke*. 2013; 8(2):135-140.
63. Raza E, Shamim MS, Wadiwala MF, et al. Decompressive surgery for malignant cerebral venous sinus thrombosis: a retrospective case series from Pakistan and comparative literature review. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014; 23(1):13-22.
64. Lobo S, Ferro JM, Barinagarrementeria F, et al. Shunting in acute cerebral venous thrombosis: a systematic review. *Cerebrovasc Dis*. 2014; 37(1):38-42.
65. Aguiar de Sousa D, Mestre T, et al. Cerebral venous thrombosis in Behçet's disease: a systematic review. *J Neurol*. 2011; 258(5):719-727.
66. Davoudi V, Keyhanian K, Saadatnia M. Risk factors for remote seizure development in patients with cerebral vein and dural sinus thrombosis. *Seizure*. 2014;23:135-139.
67. Martinelli I, Bucciarelli P, Passamonti SM, et al. Long term evaluation of the risk of recurrence after cerebral sinus-venous thrombosis. *Circulation*. 2010; 121(25):2740-2746.
68. Lansberg MG, O'Donnell MJ, Khatri P, et al. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012; 141:e601S.
69. Miranda B, Ferro J, Canhão P, et al. Venous thromboembolic events after cerebral vein thrombosis. *Stroke*. 2010;41:1901-1906.
70. Canhão P, Ferro JM, Lindgren AG, et al. Causes and predictors of death in cerebral venous thrombosis. *Stroke*. 2005; 36(8):1720-1725.
71. Aguiar de Sousa D, Lucas Neto L, Canhão P, et al. Recanalization in Cerebral Venous Thrombosis. *Stroke*. 2018; Aug; 49(8):1828-1835.

Bölüm 20

EPİLEPSİDE TANI, KLİNİK SINIFLANDIRMA VE EPİLEPTİK SENDROMLAR

Bahar SAY¹

GİRİŞ

Tanımlar ve epidemiyoloji

Epileptik nöbet beyinde anormal yoğun veya senkron nöronal aktiviteye bağlı geçici bulgular ve/veya semptomlardır. Epilepsi ise beynin epileptik nöbet geçirebilme eğiliminde olması ve bu durumun nörobiyolojik, bilişsel, psikolojik ve sosyal etkilenebilirlik ile birlikteliğidir (1,2).

Hastalık klinik olarak ise;

1. Arasında 24 saatten fazla zaman aralığı olan en az iki tetiklenmemiş (veya refleks) nöbet varlığı,
2. Bir tetiklenmemiş (veya refleks) nöbet ve 10 yıl süre ile beraberinde iki tetiklenmemiş nöbetten sonra gelişen genel rekürrens riskini (en az %60) taşıyor olmak,
3. Epilepsi sendromu bulunması şeklinde tanımlanmaktadır (2).

Tanı, tedavi, prognoz, etiyoloji açısından önem taşıyan fokal nöbet, jeneralize nöbet, tetiklenmiş/semptomatik nöbet, tetiklenmemiş nöbet, epilepsi sendromu, aura tanımları da ayrıca önemlidir (Tablo 1).

Toplum geneline bakıldığında tüm bireylerin yaklaşık %8 ile %10'u yaşamları boyunca bir nöbet geçirme riskine sahiptir.

Tablo 1. Tanımlar (3)

Ana tanımlar	
Tetiklenmemiş nöbet	Tetikleyici faktörlerin yokluğunda ve statik veya progressif beyin hasarında gözlenebilen nöbet
Tetiklenmiş /akut semptomatik nöbet	Farklı birçok nedenle gerçekleşmiş akut santral sinir sistemi hasarı ile yakından ilişkili olan geçici nöbet
Fokal nöbet	Başlangıçta bir beyin hemisferinin yalnız bir kısmının aktivasyon gösterdiği veya buna uyan bir nöbet
Jeneralize nöbet	Başlangıçta her iki beyin hemisferinin birlikte, minimalden fazla tutulum gösterdiği veya buna uyan bir nöbet durumu.
Epileptik sendrom	Farklı etiyolojileri olan tek bir epilepsi durumunu tanımlayan belirtiler ve bulgular bütünü. Nöbet dışında klinik özellikler de içerir.
Aura	Gözlenebilir bir nöbetten önce gelen, stereotipik durum, öznel bir nöbet olayı

Bunların da yaklaşık %2 ile %3'ü epilepsi geliştirebilmektedir (4). Epilepsi dünya çapında 65 milyondan fazla insanı etkilemektedir. Gelişmekte olan ülkelerde prevalansı daha yüksektir. Hasta-

¹ Dr. Öğretim Üyesi Bahar Say, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, e-mail:drbaharsay@gmail.com

Genel olarak frontal lob nöbetleri tanımlanacak olunursa; nöbetler kısa sürelidir ve aura düşük orandadır. Nokturnal özellik vardır. Postiktal konfüzyon kısa sürer ya da yoktur. Sık tekrar eder ve hızla jeneralize olma eğilimindedir (66). Nöbetler suplemler motor alandan kaynaklandığında nöbet orijin tarafının karşısına baş ve göz deviasyonu, yine karşı tarafta kolda abduksiyon ve eksternal rotasyon, aynı tarafta ise ekstremitelerde tonik kasılma, postiktal todd paralizi gözlenebilir. Olguların bir kısmında bipedal, bimanuel, seksüel otomatizmalar psikojenik ataklar ile karışabilir.

İnteriktal ve iktal EEG kayıtları genellikle normaldir. Bazen keskin diken dalga izlenebilir, sıklıkla orta hattadır (67).

Pariyetal lob nöbetleri

Nadir görülürler. Bu alandan kaynaklanan nöbetler sıklıkla sessiz kalır, komşu alanlara yayılırsa buna ait semptom verebilir. Somatosensoriyal, somatik illüzyon, vertigo, görsel illüzyon lisan bozuklukları şeklinde aura izlenebilir.

İnteriktal EEG sıklıkla normaldir, bazen interiktal epileptiform deşarj izlenebilir (68).

Oksipital lob nöbetleri

Nöbet kliniğinde başlıca görsel ve okulomotor semptomlar gözlenir. Basit görsel halüsinasyonlar sıklıkla çok renkli ve daireseldir. Diğer şekillerde olabilir. Yanıp sönen ışıklar şeklinde izlenebilir. Bunlar sıklıkla unilateral ve temporal görme alanındadır. Görme alanı defekti de gözlenebilir. Bu bulgular nöbet orijini karşı tarafındadır. İnteriktal EEG kayıtlarında oksipital keskin veya oksipital paroksizmler izlenebilir ve fotik ile indüklenebilir (69).

Sonuç

Epilepsi sık görülen ve tanısı sosyal, medikal ve emosyonel sonuçlar doğurabilecek nörolojik hastalıklardan biridir. Tanıda titiz davranılmalı. Olguların değerlendirilmesi sırasında öykü, muayene, EEG, laboratuvar ve/veya görüntüleme çalışmaları birlikte değerlendirilmelidir. Tanı konulan olgularda sınıflandırma, epileptik nöbeti ortak bir dil ile tanımlayabilme, tedavi ve prognoz açısı-

ndan önemlidir. Epileptik nöbetin bir sendromu parçası olabileceği de akılda tutulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Epilepsi, epileptik sendromlar

KAYNAKLAR

1. Fisher RS, Van Emde Boas W, Blume W, et al. Engel J. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the international league against epilepsy (ILAE) and the international bureau for epilepsy (IBE). *Epilepsia* 2005;46:470-472.
2. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(4):475-482
3. Gavvala JR, Schuele SU. New-Onset Seizure in Adults and Adolescents: A Review. *JAMA*. 2016;316(24):2657-2668.
4. Hauser WA, Beghi E. First seizure definitions and worldwide incidence and mortality. *Epilepsia*. 2008;49(1):8-12.
5. Moshe SL, Perucca E, Ryvlin P, et al. Epilepsy: new advances. *Lancet* 2015;385(9971):884-98.
6. Cloyd J, Hauser W, Towne A, et al. Epidemiological and medical aspects of epilepsy in the elderly. *Epilepsy Res* 2006;68(1):39-48.
7. Luef G, Taubøll E. Gender issues in epilepsy--Difference in management of epilepsy. *Seizure*. 2015;28:1-2.
8. Benbadis S. The differential diagnosis of epilepsy: a critical review. *Epilepsy Behav*. 2009 ;15(1):15-21.
9. Aminoff MJ, Scheinman MM, Griffin JC, et al. Electrocardiac accompaniments of syncope associated with malignant ventricular arrhythmias. *Ann Intern Med* 1988;108:791-796.
10. Reuber M, Elger CE. Psychogenic nonepileptic seizures: review and update. *Epilepsy Behav*. 2003;4(3):205-216.
11. Beleza P. Acute symptomatic seizures: a clinically oriented review. *Neurologist*. 2012;18(3):109-19. doi: 10.1097/NRL.0b013e318251e6c3
12. Nass RD, Sassen R, Elger CE, et al. The role of postictal laboratory blood analyses in the diagnosis and prognosis of seizures. *Seizure*. 2017;47:51-65.
13. Lee SY, Choi YC, Kim JH, et al. Serum neuron-specific enolase level as a biomarker in differential diagnosis of seizure and syncope. *J Neurol*. 2010;257(10):1708-1712.
14. Nardone R, Brigo F, Trinka E. Acute Symptomatic Seizures Caused by Electrolyte Disturbances. *J Clin Neurol*. 2016;12(1):21-33. doi: 10.3988/jcn.2016.
15. Noachtar S, Rémi J. The role of EEG in epilepsy: a critical review. *Epilepsy Behav*. 2009;15(1):22-33.
16. Van Donselaar CA, Schimsheimer RJ, Geerts AT, et al. Value of the electroencephalogram in adult patients with untreated idiopathic first seizures. *Arch Neurol* 1992;49:231-237.
17. Goodin DS, Aminoff MJ. Does the interictal EEG have a role in the diagnosis of epilepsy? *Lancet* 1984;1:837-839.
18. Salinsky M, Kanter R, Dasheiff RM. Effectiveness of multiple EEGs in supporting the diagnosis of epilepsy: an operational curve. *Epilepsia* 1987;28:331-334.
19. Akpınar KC, Ataklı D, Velioglu S. İlk nöbete Yaklaşım.

- Epilepsi Çalışma Grubu Tanı ve Tedavi Rehberi 2015:9-26.
20. Cendes F. Neuroimaging in investigation of patients with epilepsy. *Continuum (Minneapolis Minn)* 2013;19(3):623–642.
 21. Ho K, Lawn N, Bynevelt M, et al. Neuroimaging of first-ever seizure: contribution of MRI if CT is normal. *Neurol. Clin Pract.* 2013;3(5):398–403. doi:10.1212/CPJ.0b013e3182a78f25.
 22. Krumholz A, Shinnar S, French J, et al. Evidence-based guideline: management of an unprovoked first seizure in adults: report of the guideline development subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology*. 2015;85(17):1526–1527. doi:10.1212/01.wnl.0000473351.32413.7c.
 23. Luttrull M, Cornelius R, Angtuaco E, et al. ACR Appropriateness Criteria® seizures and epilepsy. 2014.
 24. Middlebrooks EH, Ver Hoef L, Szaflarski JP. Neuroimaging in Epilepsy. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2017;17(4):32.
 25. Fisher RS, Cross JH, D'Souza C, et al. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia*. 2017;58(4):531–542. doi: 10.1111/epi.13671.
 26. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):512–521.
 27. Pack AM. Epilepsy Overview and Revised Classification of Seizures and Epilepsies. *Continuum (Minneapolis Minn)*. 2019;25(2):306–321. doi: 10.1212/CON.0000000000000707.
 28. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, et al. 2010. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsy: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009. *Epilepsia* 51: 676–685.
 29. Steinlein OK, Conrad C, Weidner B. Benign familial neonatal convulsions: always benign?. *Epilepsy Res.* 2007;73(3):245–249.
 30. Pavone P, Corsello G, Ruggieri M, et al. Benign and severe early-life seizures: a round in the first year of life. *Ital J Pediatr.* 2018;44(1):54.
 31. Hirsh E, Velez A, Sellal F, et al. Electroclinical signs of benign neonatal convulsions. *Ann Neurol.* 1993;143:835–841.
 32. Molinari F, Kaminska A, Fiermonte G, et al. Mutations in the mitochondrial glutamate carrier SLC25A22 in neonatal epileptic encephalopathy with suppression bursts. *Clin Genet.* 2009;76:188–194.
 33. Ohtahara S, Ishida T, Oka E, et al. On the specific age dependent epileptic syndrome: the early-infantile epileptic encephalopathy with suppression burst. No to Hattatsu (Tokyo). 1976;8:270–80.
 34. Yamatogi Y, Ohtahara S. Early-infantile epileptic encephalopathy with suppression-bursts, Ohtahara syndrome; its overview referring to our 16 cases. *Brain Dev.* 2002;24(1):13–23.
 35. West WJ. On a peculiar form of infantile convulsions. *Lancet.* 1841;1:724–725.
 36. Mackay MT, Weiss SK, Adams-Webber T, et al. Practice parameter: medical treatment of infantile spasms: report of the American academy of neurology and the child neurology society. *Neurology* 2004;62:1668–1681.
 37. Baram TZ. Models for infantile spasms: an arduous journey to the Holy Grail. *Ann Neurol.* 2007;61:89–91.
 38. Velisek L, Jehle K, Asche S, et al. Model of infantile spasms induced by N-methyl-D-aspartic acid in prenatally impaired brain. *Ann Neurol.* 2007;61:109–119.
 39. Marsh E, Fulp C, Gomez E, et al. Targeted loss of Arx results in a developmental epilepsy mouse model and recapitulates the human phenotype in heterozygous females. *Brain.* 2009;132:1563–1576.
 40. Pavone P, Striano P, Falsaperla R, et al. Infantile spasms syndrome, West syndrome and related phenotypes: what we know in 2013. *Brain Dev.* 2014;36(9):739–751.
 41. Caraballo RH, Ruggieri V, Gonzales G, et al. Infantile spasms without hypsarrhythmia: a study of 16 cases. *Seizure* 2011;20:197–202.
 42. D'Alonzo R, Rigante D, Mencaroni E, et al. West Syndrome: A Review and Guide for Paediatricians. *Clin Drug Investig.* 2018;38(2):113–124.
 43. Dravet C. Les epilepsies graves de l'enfant. *Vie Med.* 1978;8:543–548.
 44. Connolly MB. Dravet Syndrome: Diagnosis and Long-Term Course. *Can J Neurol Sci.* 2016;34(3):3–8.
 45. Wirrell EC. Treatment of Dravet Syndrome. *Can J Neurol Sci.* 2016;43(3):13–18. doi: 10.1017/cjn.2016.249.
 46. Auvin S, Pandit F, De Bellecize J, et al. Benign myoclonic epilepsy in infants: electroclinical features and long-term follow-up of 34 patients. *Epilepsia*. 2006;47(2):387–393.
 47. Resnick T, Sheth RD. Early Diagnosis and Treatment of Lennox-Gastaut Syndrome. *J Child Neurol.* 2017;32(11):947–955. doi: 10.1177/0883073817714394.
 48. Shbarou R, Mikati MA. The Expanding Clinical Spectrum of Genetic Pediatric Epileptic Encephalopathies. *Semin Pediatr Neurol.* 2016;23(2):134–142. doi: 10.1016/j.spen.2016.06.002.
 49. Stafstrom CE, Carmant L. Seizures and epilepsy: an overview for neuroscientists. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2015;1;5(6).
 50. Park JT, Shahid AM, Jammoul A. Common pediatric epilepsy syndromes. *Pediatr Ann.* 2015;44(2):30–35. doi: 10.3928/00904481-20150203-09.
 51. Panayiotopoulos CP, Michael M. Benign childhood focal epilepsies: assessment of established and newly recognized syndromes. *Brain.* 2008;131:2264–2286.
 52. Janz D, Christian W. Impulsiv – petit mal. *J Neurol* 1957;176:346–386.
 53. Baykan B, Wolf P. Juvenile myoclonic epilepsy as a spectrum disorder: A focused review. *Seizure.* 2017;49:36–41. doi: 10.1016/j.seizure.2017.05.011.
 54. da Silva Sousa P, Lin K, Garzon E, et al. Self-perception of factors that precipitate or inhibit seizures in juvenile myoclonic epilepsy. *Seizure.* 2005;14(5):340–346.
 55. Usui N, Kotagal P, Matsumoto R, et al. Focal semiologic and electroencephalographic features in patients with juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 2005;46(10):1668–76.
 56. Delgado-Escueta AV, Koeleman BP, Bailey JN, et al. The quest for juvenile myoclonic epilepsy genes. *Epilepsy Behav* 2013;28(1):52–57.
 57. Minassian BA. (2013). The progressive myoclonus epi-

- lepsyies. Ortrud K. Steinlein (Ed.) Progress in Brain ResearchVolume (s. 113-122). Elsevier. İngiltere.
58. Wieser HG. Electroclinical features of the psychomotor seizure. Stuttgart: Fisher Butterworths; 1983.
 59. Theodore WH. Distinguishing lateral temporal neocortical and mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Curr* 2004;4:55-56.
 60. Noulhiane M, Samson S, Clemenceau S, et al. A volumetric MRI study of the hippocampus and the parahippocampal region after unilateral medial temporal lobe resection. *J Neurosci Methods* 2006;156:293-304.
 61. Gloor P. Mesial temporal sclerosis: historical background and an overview from a modern perspective. In: *Epilepsy surgery*. New York: H.O. Luders Raven Press; 1991 : 689- 703.
 62. Baulac M. MTLE with hippocampal sclerosis in adult as a syndrome. *Rev Neurol (Paris)*. 2015;171(3):259-66. doi: 10.1016/j.neurol.2015.02.004
 63. Özkara Ç. (2018). Temporal lob epilepsileri. Bora İH, Yeni N, Gürses C (Ed). *Epilepsi* (s. 467-484). Nobel Tıp Kitapevleri. İstanbul.
 64. Kennedy JD, Schuele SU. Neocortical temporal lobe epilepsy. *J Clin Neurophysiol*. 2012;29(5):366-70. doi: 10.1097/WNP.0b013e31826bd78b.
 65. Bagla R, Skidmore CT. Frontal lobe seizures. *Neurologist*. 2011;17(3):125-135. doi: 10.1097/NRL.0b013e31821733db.
 66. McGonigal A, Chauvel P. Frontal lob epilepsy;seizure semiology and presurgical evaluation. *Practical neurology*,2004;4:260-273.
 67. Bonini F, McGonigal A, Trébuchon A, et al. Frontal lobe seizures: from clinical semiology to localization. *Epilepsia*. 2014;55(2):264-277. doi: 10.1111/epi.12490
 68. Yeni SN. (2018). Ekstratemporal epilepsiler. Bora İH, Yeni N, Gürses C (Ed). *Epilepsi* (s. 485-500). Nobel Tıp Kitapevleri. İstanbul.
 69. Adcock JE, Panayiotopoulos CP. Occipital lobe seizures and epilepsies. *J Clin Neurophysiol*. 2012;29(5):397-407. doi: 10.1097/WNP.0b013e31826c98fe

Bölüm 21

EPİLEPSİDE TEDAVİ VE İZLEM PRENSİPLERİ

Ulufar ÇELEBİ¹

GİRİŞ

Epilepsi uzun süreli veya hayat boyu izlem gerektiren ve tüm toplumlarda yaygın olarak görülen kronik seyirli bir tablodur. Epilepside tedavi planının belirlenmesi ve epilepsi hastasının tedavi sürecinde özenle izlemi büyük önem taşımaktadır.

Epileptik nöbetlere ait tüm bulguların dikkatle değerlendirilmesi, tahmini nöbet süresinin kaydedilmesi, hastanın geçirmiş olduğu nöbeti ile ilgili anımsadığı duyuşsal, motor ve psikişik bulguların sorgulanması, nöbet sırasında farkındalığının etkilenip etkilenmediğinin değerlendirilmesi, prodromal ve postiktal dönem varlığının araştırılması, varsa nöbetlere tanıklık eden kişi veya kişilerden ayrıntılı öykü alınması ve hastanın tüm nöbetlerinin benzer olup olmadığının anlaşılması çok önemlidir. Günümüzde teknolojik cihazların kullanımının artmasıyla nöbetin doktor tarafından da görülüp değerlendirilmesini sağlamak üzere hastane dışında geçirilen nöbete ait video kaydı yapılabilmektedir. Epilepsinin sınıflandırılması, sendromik tanı açısından araştırılması, etiyolojiye yönelik gerekli değerlendirmenin yapılması ve uygun medikal tedavinin planlanması ile hasta klinik izleme alınır. Bu aşamada hastanın ve yakın çevresinin uygun ve yeterli düzeyde bilgilendirilmesi, tedavi sürecinin ve olası risklerin anlatılması büyük önem taşımaktadır. Epilepsi tedavisini son-

landırma dönemine gelindiğinde izlenecek yol da tanı ve izlem sürecindeki kadar özen gerektirmektedir.

Epilepsi hastasının izlemi düzenli poliklinik kontrollerini içermelidir. Hastalığın seyrinde status epileptikus gelişmesi halinde acil değerlendirme yapılması ve gereken tedavinin hızla uygulanması da acil ekibinin ve nöroloji uzmanının önemli görevlerindendir.

Epilepsi tedavisinde kullanılan antiepileptik ilaçların etki mekanizmalarının, ilaç etkileşimlerinin ve olası yan etkilerinin iyi bilinmesi, epilepsi nöbetlerinin doğru sınıflandırılması, hastanın bireysel özellikleri ve yaşam koşullarının da dikkate alınmasıyla uygun antiepileptik tedavinin seçilmesi büyük önem taşımaktadır.

Tedaviye dirençli epilepsi grubundaki hastaların tanınması, izlem süreçlerinin planlanması, uygun olabilecek alternatif tedaviler açısından değerlendirilmek üzere en yakın epilepsi merkezine yönlendirilmeleri gerekmektedir.

Epilepsi hastalarında ani beklenmeyen ölüm (SUDEP) özellikle dirençli epilepsi tanısıyla izlemde olan hasta ve yakınları için tedirginlik verici bir durumdur ve nedeni henüz kesinleşmemiştir.

Kadınlarda doğurganlık çağında, gebelik ve laktasyon döneminde epilepsinin ve uygulanan tedavinin yaratabileceği problemler ve uygun tıbbi

¹ Dr. Öğretim Üyesi, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji ABD, ulufarcelebi@yahoo.com

namadığı ve klinik tablonun 40 dakikaya vardığı durum refrakter status epileptikus olarak adlandırılır (29).

Refrakter status epileptikus tablosu hızla nöbet kontrolünü sonlandırıcı müdahale gerektirir. EEG monitorizasyonu eşliğinde tedavi sürdürülür. Refrakter status epileptikus tedavisinde 2.aşama tedavi tekrar edilebilir veya entübasyon sonrası anestezi dozlarında iv midazolam infüzyonu, propofol infüzyonu, pentobarbital infüzyonu veya tiyopenal infüzyonu tercih edilir (29).

İnfüzyonlar genellikle klinik ve elektrografik nöbet süpresyonu sağlamak üzere 24 saat boyunca sürdürülür, sonrasında kademeli olarak 12-24 saatte azaltılarak kesilir (32).

4. Aşama Tedavi: İntravenöz anesteziklerle tedavi başlanmasından itibaren 24 saat geçmişi olmasına rağmen status epileptikus kliniğinin devam etmesine süper-refrakter status epileptikus adı verilir. Etiyolojide sıklıkla strok, travma ve enfeksiyöz patolojiler vardır. Etiyolojiye göre steroid tedavisi, immunoterapi, epilepsi cerrahisi planlanabilir (31).

Hastanın iv AEİ infüzyonu sonlandırılırken, nazogastrik sonda veya PEG yolu ile oral forma geçilir.

Status epileptikus tedavisinde sadece oral formu olan antiepileptiklerin uygulanmasının gerekli olduğu durumlarda AEİ nazogastrik sonda veya PEG yolu ile verilebilir (29).

Sonuç

Epilepsi tüm dünyada yaygın olarak görülen ve çok farklı klinik tablolarla prezente olan genellikle kronik seyirli nörolojik bir hastalıktır.

Ayırıcı tanının çeşitliliği, sıklıkla yanlış değerlendirme ile psödonöbet veya senkopların epileptik nöbet olarak tanımlanması, buna bağlı olarak gereksiz antiepileptik kullanımının sık görülmesi, epilepsinin etiolojisindeki çeşitlilik, tedaviye başlama kararı, medikal tedavi seçimi, yan etkiler açısından yakın izlem gerekliliği, ilaç sonlandırma kararı, tedaviye yanıtızsızlık halinde planlanacak alternatif tedaviler, kadın hastanın karşılaşacağı ek sorunlar ve yönetimi, status epileptikus tablo-

sunun önemi ve acil müdahalesi **epilepside izlem** konusuna özenle eğilinmesi gerekliliğine işaret etmektedir.

Yeni tedavi seçenekleri ile zaman içinde daha başarılı sonuçlar alınması ve hastaların sosyal ve çalışma yaşamlarında daha aktif ve mutlu olmaları hedeflenmektedir.

Anahtar Kelimeler: Epilepside izlem, antiepileptik ilaç, antiepileptik ilaç yan etkileri, epilepside alternatif tedavi, kadın ve epilepsi, gebelik ve epilepsi, status epileptikus ve tedavisi

KAYNAKLAR

1. Bassel W. Abou Khalil, Martin J. Gallagher, Robert L. Macdonald. Epilepsies. Bradley's Neurology in Clinical Practise. seventh edition, 2016; 101, 1563-1614.e13, Elsevier Inc
2. Karaağaç N, Uludüz D. (2008). Tek Nöbete Yaklaşım. Editör: İbrahim Hakkı Bora, S. Naz Yeni, Candan Gürses, Epilepsi içinde (s.353-356). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri
3. Yacubian E Márcia. Juvenile myoclonic epilepsy: Challenges on its 60th anniversary. Review. Seizure 44 (2017) 48–524: Gunawardane N, Fields M. Acute Symptomatic Seizures and Provoked Seizures: to Treat or Not to Treat? Curr Treat Options Neurol. 2018 Aug 23;20(10):41.
4. Michel J. Berg, Ivor J. Griggs, Robert C. Wing, Edward J. Fitz, J. Gregory. Andreoli and Carpenter's Cecil Essentials of Medicine. 2016; 118, 1051-1063 Elsevier Inc
5. Bora İ Hakkı. (2018). Epilepside Tedavi İlkeleri ve Yaklaşımları. Editör: İbrahim Hakkı Bora, S. Naz Yeni, Candan Gürses, Epilepsi içinde (639-670). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri
6. Zhu Q, Naegele JR, Chung S. Cortical GABAergic Interneuron/Progenitor Transplantation as a Novel Therapy for Intractable Epilepsy. Front. Cell. Neurosci; 2018, review, doi.org: 10.3389
7. Verrotti A, Trotta D, Morgese G. Valproate induced hyperammonemic encephalopathy. Metab Brain Dis, 2002;17:367-73.
8. Polat F, Köşkerelioğlu A, Alpaydın S. Valproik Aside Bağlı Üç Ensefalopati Olgusu. Turk Norol Derg, 2010;16:203-207.
9. Jose A Padin-Rosado. (2019) Seizures and Epilepsy in Adolescents and Adults. Kellerman, Rick D, Rakel, David P.(Ed.) Conns' Current Therapy (712-721) Elsevier Inc
10. Eşkazan E. Esat, Onat F. (2018). Antiepileptik İlaçlar. Editör: İbrahim Hakkı Bora, S. Naz Yeni, Candan Gürses, Epilepsi içinde (671-699). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri
11. Schlienger RG1, Shear NH. Antiepileptic drug hypersensitivity syndrome. Epilepsia, 1998;39 Suppl 7:S3-7.
12. Epilepsi. Baykan B, Bebek N, Gürses C, Gökyiğit A. Editör: Öge A Emre, Baykan B, Bilgiç B. İstanbul Tıp Fakültesi e-ders kitabı. 2010. (erişim tarihi: 10.10.19 http://

- www.itfnoroloji.org/epilepsi/Epilepsi.htm).
13. Brodtkorb E, Samsonsen C, Jørgensen JV. Epilepsy patients with and without perceived benefit from vagus nerve stimulation: A long-term observational single center study. *Seizure*, 2019;72:28-32.
 14. Ułamek-Kozioł M, Czuczwar SJ, Januszewski S. Ketogenic Diet and Epilepsy. *Review. Nutrients*, 2019;11(10).
 15. Kandeepan J, Shaaban J. Catamenial epilepsy: A missed cause of refractory seizure in young women. *Malays Fam Physician*, 2016;11(2-3):24-26.
 16. Gözübatık Çelik RG, Özkara Ç. Katameniyal Epilepsi. *Epilepsi*, 2018; 24(Suppl.1)30-40.
 17. Ataklı D. (2018). Kadın ve Epilepsi. Editör: İbrahim Hakkı Bora, S. Naz Yeni, Candan Gürses, *Epilepsi içinde* (889-903). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri
 18. Management of epilepsy during preconception, pregnancy, and the postpartum period. Pennell PB, McElrath MDT, Steven C Schachter, et al. *MHCMDeputy Editor: John F Dashe. uptodate. 2019. (erişim tarihi: 31.10.2019 https://www.uptodate.com/contents/management-of-epilepsy-during-preconception-pregnancy-and-the-postpartum-period?search)*
 19. Risks associated with epilepsy during pregnancy and postpartum period. Pennell PB, McElrath MDT. Page B Pennell, et al. Editor: John F Dashe uptodate. 2019. (erişim tarihi: 31.10.2019 https://www.uptodate.com/contents/risks-associated-with-epilepsy-during-pregnancy-and-postpartum-period?search)
 20. Tomson T, Marson A, Boon P. Valproate in the treatment of epilepsy in girls and women of childbearing potential. *Epilepsia*, 2015; 56(7):1006-19.
 21. Bjørk M, Riedel B, Spigset O. Association of Folic Acid Supplementation During Pregnancy With the Risk of Autistic Traits in Children Exposed to Antiepileptic Drugs In Utero. *JAMA Neurol*, 2018; 1;75(2):160-168.
 22. Asadi-Pooya AA. High dose folic acid supplementation in women with epilepsy: are we sure it is safe? 2015; *Seizure*, 27:51-3.
 23. Ataklı D. Hormonal Korunma, Nöbetler ve Antiepileptik İlaçlar. *Epilepsi, Review*, 2018;24(Suppl. 1):23-29.
 24. Practice parameter: management issues for women with epilepsy (summary statement). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 1998; 51:944-8)
 25. Galappathy P, Liyanage C K, Lucas M N, et al. Obstetric outcomes and effects on babies born to women treated for epilepsy during pregnancy in a resource limited setting: a comparative cohort study, *BMC Pregnancy Childbirth*, 2018; 18: 230.
 26. Samrén EB1, van Duijn CM, Koch S, et al. Maternal use of antiepileptic drugs and the risk of major congenital malformations: a joint European prospective study of human teratogenesis associated with maternal epilepsy. *Epilepsia*, 1997;38(9):981.
 27. Alsdorf R, Wyszynski DF. Teratogenicity of sodium valproate. *Expert Opin Drug Saf*, 2005;4(2):345-353.
 28. Espinosa P S, Corey Goldsmith C. Status Epilepticus. *Ferri's Clinical Advisor*, 2020; 1301-1303.
 29. Arman F. (2018). Konvulzif Status Epileptikus. Editör: İbrahim Hakkı Bora, S. Naz Yeni, Candan Gürses, *Epilepsi içinde* (503-515). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri
 30. Baykan B, Altındağ E. (2018). Nonkonvulzif Status Epileptikus. Editör: İbrahim Hakkı Bora, S. Naz Yeni, Candan Gürses, *Epilepsi içinde* (517-535). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri
 31. Convulsive status epilepticus in adults: Treatment and prognosis. Drislane F W. Editor: Paul Garcia, John F Dashe. 2019. (erişim tarihi: 20.10.2019 https://www.uptodate.com/contents/convulsive-status-epilepticus-in-adults-treatment-and-prognosis?search=Drislane).
 32. Nonconvulsive status epilepticus. Gaspard N, Jirsch J, Hirsch LJ, et al. Editor: John F Dashe. 2019. (erişim tarihi: 20.10.2019 https://www.uptodate.com/contents/nonconvulsive-status-epilepticus).

Bölüm 22

DEMANS VE KOGNİTİF İŞLEV BOZUKLUKLARI

Görkem TUTAL GÜRSOY¹

GİRİŞ

Kognisyon santral sinir sistemini oluşturan yapıların birbiri ile ilişkileri sayesinde ortaya çıkan, kişilerin günlük yaşam becerilerini, algılarını, belleklerini düzenleyen sistemler bütünüdür. Kognitif işlev bozukluğu işte bu sistemlerden birinde ortaya çıkan kişinin becerilerinde azalmaya, kaybolmaya yol açan fonksiyon kaybıdır.

Demans, kognitif yeti alanlarından birden fazlasında bozulmaya neden olan bir hastalık olarak tanımlanır. Bellek, dil, duygu, beceri, tanıma, yargı ve yürütücü işlevler gibi alanlarda bozulmanın olması klinik tanı için ön koşuldur. Demans tanısında değerlendirilmesi gereken 3 ana ve 3 alt alan mevcuttur. (Tablo 1 ve Tablo 2)

Demans tanısı için hastanın bilinç bulanıklığı olmamalıdır. Patogenetik olarak uyanıklık farkındalık ve dikkatin yönetildiği retikuler formasyonun işlevi sağlam olmalıdır.

Demans limbik sistemde başlar. Uzun yıllar buraya sınırlı kaldıktan sonra neokortikal asosiyasyon alanlarına ilerler. Limbik ve paralimbik evre döneminde episodik bellek hasarı, ilerleyici izole unutkanlık olarak görülen klinik, neokortikal alanlara yayıldıkça dil ve görsel mekansal bozulma başlar ve demans kliniğinin tanımında olan birden fazla kognitif alanda bozulma ortaya çıkmış olur. Bunun yanında basit tedavi edilebilir

sebepler de ekarte edilmelidir. Hipotiroidi, vitamin B12 eksikliği, enfeksiyon ve ilaca bağlı sebepler örnek olarak verilebilir.

Tablo 2: Çekirdek bilişsel alanlar: 3 alt semptom olarak motor, otonom ve uyku bozuklukları

Motor	Yürüyüş bozukluğu, düşmeler, donmalar, dengesizlik, hareket yavaşlığı, güçsüzlük, erime, seyirme
Otonom	İnkontinans, empotans, ortostatizm, konstipasyon, terleme
Uyku	REM-davranış bozukluğu, aşırı gündüz uykusu, uyku apne sendromu

Demans kompleks bir dejenerasyondur. Özelleşmiş moleküler yolların, hücresel fonksiyonların etkilendiği, sinaptik bağlantıların azaldığı, hücre ölümü ve gliozisle seyreden bir hastalıktır (1). Bunun sonucunda kognitif, işlevsel ve davranışsal alanların etkilendiği kompleks bir sendrom olarak ortaya çıkar (2). Yaş, demans için en önemli risk faktörüdür. Birçok demans sendromu 65 yaşından sonra ortaya çıkar. Popülasyon yaş ortalaması arttıkça demans görülme sıklığı da artacaktır. 2015 yılında yapılan World Alzheimer Report verilerine göre dünya çapında yaklaşık 46.8 milyon demans tanılı hasta mevcuttur ve bu sayının 2050 yılında 131 milyona ulaşması beklenmektedir (3).

Demans için birden çok sınıflama mevcut olsa

¹ Uzm Dr Görkem Tatal Gürsoy, SBÜ Ankara Şehir Hastanesi Nöroloji Kliniği, gorkemtatal@gmail.com

KAYNAKLAR

- Brun A, Liu X, Erikson C. Synapse loss and gliosis in the molecular layer of the cerebral cortex in Alzheimer's disease and in frontal lobe degeneration. *Neurodegeneration*. 1995; 4:171-177. [PubMed: 7583681]
- Miller BL, et al. Neuroanatomy of the self: evidence from patients with frontotemporal dementia. *Neurology*. 2001; 57:817-821. [PubMed: 11552010]
- Alzheimer's Disease International. World Alzheimer Report 2015: the Global Impact of Dementia. Alzheimer's Disease International; 2015.
- Seeley WW, Crawford RK, Zhou J, Miller BL, Greicius MD. Neurodegenerative diseases target large-scale human brain networks. *Neuron*. 2009; 62:42-52. [PubMed: 19376066]
- Lobo A, et al. Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: a collaborative study of population-based cohorts. *Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. Neurology*. 2000; 54:S4-S9. [PubMed: 10854354]
- Qiu C, Kivipelto M, von Strauss E. Epidemiology of Alzheimer's disease: occurrence, determinants, and strategies toward intervention. *Dialogues Clin Neurosci*. 2009; 11:111-128. [PubMed: 19585947]
- Panegyres PK, Frencham K. Course and causes of suspected dementia in young adults: a longitudinal study. *Am J Alzheimers Dis Other Dement*. 2007; 22:48-56. [PubMed: 17534002]
- Ratnavalli E, Brayne C, Dawson K, Hodges JR. The prevalence of frontotemporal dementia. *Neurology*. 2002; 58:1615-1621. [PubMed: 12058088]
- Harvey RJ, Skelton-Robinson M, Rossor MN. The prevalence and causes of dementia in people under the age of 65 years. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003; 74:1206-1209. [PubMed: 12933919]
- Kelley BJ, Boeve BF, Josephs KA. Young-onset dementia: demographic and etiologic characteristics of 235 patients. *Arch Neurol*. 2008; 65:1502-1508. [PubMed: 19001170]
- Mercy L, Hodges JR, Dawson K, Barker RA, Brayne C. Incidence of early-onset dementias in Cambridgeshire, United Kingdom. *Neurology*. 2008; 71:1496-1499. [PubMed: 18981371]
- Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol*. 1991; 82:239-259. [PubMed: 1759558]
- Taylor JP, Hardy J, Fischbeck KH. Toxic proteins in neurodegenerative disease. *Science*. 2002; 296:1991-1995. [PubMed: 12065827]
- Braak H, Thal DR, Ghebremedhin E, Del Tredici K. Stages of the pathologic process in Alzheimer disease: age categories from 1 to 100 years. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2011; 70:960-969. [PubMed: 22002422]
- Braak H, Ghebremedhin E, Rub U, Bratzke H, Del Tredici K. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell Tissue Res*. 2004; 318:121-134. [PubMed: 15338272]
- Grudzien A, et al. Locus coeruleus neurofibrillary degeneration in aging, mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2007; 28:327-335. [PubMed: 16574280]
- Theofilas P, Dunlop S, Heinsen H, Grinberg LT. Turning on the light within: subcortical nuclei of the isodentritic core and their role in Alzheimer's disease pathogenesis. *J Alzheimers Dis*. 2015; 46:17-34. [PubMed: 25720408]
- Simic G, et al. Monoaminergic neuropathology in Alzheimer's disease. *Prog Neurobiol*. 2017; 151:101-138. [PubMed: 27084356]
- Bertram L, Tanzi RE. The genetics of Alzheimer's disease. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2012; 107:79-100. [PubMed: 22482448]
- Bertram L, Lill CM, Tanzi RE. The genetics of Alzheimer disease: back to the future. *Neuron*. 2010; 68:270-281. [PubMed: 20955934]
- Bateman RJ, et al. Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2012; 367:795-804. [PubMed: 22784036]
- Garibotto V, et al. Clinical validity of brain fluorodeoxyglucose positron emission tomography as a biomarker for Alzheimer's disease in the context of a structured 5-phase development framework. *Neurobiol Aging*. 2017; 52:183-195. [PubMed: 28317648]
- Reitz C, Brayne C, Mayeux R. Epidemiology of Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol*. 2011; 7:137-152. [PubMed: 21304480]
- Joshi A, Ringman JM, Lee AS, Juarez KO, Mendez MF. Comparison of clinical characteristics between familial and non-familial early onset Alzheimer's disease. *J Neurol*. 2012; 259:2182-2188. [PubMed: 22460587]
- Ryman DC, et al. Symptom onset in autosomal dominant Alzheimer disease: a systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2014; 83:253-260. [PubMed: 24928124]
- Zaccai J, Ince P, Brayne C. Population-based neuropathological studies of dementia: design, methods and areas of investigation — a systematic review. *BMC Neurol*. 2006; 6:2. [PubMed: 16401346]
- Grinberg LT, et al. Prevalence of dementia subtypes in a developing country: a clinicopathological study. *Clinics (Sao Paulo)*. 2013; 68:1140-1145. [PubMed: 24037011]
- Pendlebury ST, Rothwell PM. Prevalence, incidence, and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2009; 8:1006-1018. [PubMed: 19782001]
- James BD, Bennett DA, Boyle PA, Leurgans S, Schneider JA. Dementia from Alzheimer disease and mixed pathologies in the oldest old. *JAMA*. 2012; 307:1798-1800. [PubMed: 22550192]
- Kalaria RN, et al. Towards defining the neuropathological substrates of vascular dementia. *J Neurol Sci*. 2004; 226:75-80. [PubMed: 15537525]
- Kalaria RN. Neuropathological diagnosis of vascular cognitive impairment and vascular dementia with implications for Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol*. 2016; 131:659-685. [PubMed: 27062261]
- McAleese KE, et al. Post-mortem assessment in vascular dementia: advances and aspirations. *BMC Med*. 2016; 14:129. [PubMed: 27600683]
- Hachinski V. Preventable senility: a call for action against the vascular dementias. *Lancet*. 1992; 340:645-648. [PubMed: 1355217]
- Qiang W, Yau WM, Lu JX, Collinge J, Tycko R. Structural variation in amyloid- β fibrils from Alzheimer's disease

- clinical subtypes. *Nature*. 2017; 541:217–221. [PubMed: 28052060]
35. Dubois B, et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol*. 2014; 13:614–629. [PubMed: 24849862]
36. Petersen RC, et al. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol*. 1999; 56:303–308. [PubMed: 10190820]
37. Garrett KD, et al. The neuropsychological profile of vascular cognitive impairment — no dementia: comparisons to patients at risk for cerebrovascular disease and vascular dementia. *Arch Clin Neuropsychol*. 2004; 19:745–757. [PubMed: 15288328]
38. Neumann M, et al. Ubiquitinated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Science*. 2006; 314:130–133. [PubMed: 17023659]
39. Baborie A, et al. Pathological correlates of frontotemporal lobar degeneration in the elderly. *Acta Neuropathol*. 2011; 121:365–371. [PubMed: 20978901]
40. Mackenzie IR, et al. Nomenclature and nosology for neuropathologic subtypes of frontotemporal lobar degeneration: an update. *Acta Neuropathol*. 2010; 119:1–4. [PubMed: 19924424]
41. Mackenzie IR, et al. Nomenclature for neuropathologic subtypes of frontotemporal lobar degeneration: consensus recommendations. *Acta Neuropathol*. 2009; 117:15–18. [PubMed: 19015862]
42. Neumann M, et al. A new subtype of frontotemporal lobar degeneration with FUS pathology. *Brain*. 2009; 132:2922–2931. [PubMed: 19674978]
43. Lee SE, et al. Clinical characterization of bvFTD due to FUS neuropathology. *Neurocase*. 2012; 18:305–317. [PubMed: 22060063]
44. Johnson JK, et al. Frontotemporal lobar degeneration: demographic characteristics of 353 patients. *Arch Neurol*. 2005; 62:925–930. [PubMed: 15956163]
45. Seeley WW, Crawford RK, Zhou J, Miller BL, Greicius MD. Neurodegenerative diseases target large-scale human brain networks. *Neuron*. 2009; 62:42–52. [PubMed: 19376066]
46. Onyike CU, Diehl-Schmid J. The epidemiology of frontotemporal dementia. *Int Rev Psychiatry*. 2013; 25:130–137. [PubMed: 23611343]
47. Coyle-Gilchrist IT, et al. Prevalence, characteristics, and survival of frontotemporal lobar degeneration syndromes. *Neurology*. 2016; 86:1736–1743. [PubMed: 27037234]
48. Seeley WW, et al. Frontal paralimbic network atrophy in very mild behavioral variant frontotemporal dementia. *Arch Neurol*. 2008; 65:249–255. [PubMed: 18268196]
49. Rascovsky K, et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain*. 2011; 134:2456–2477. [PubMed: 21810890]
50. Garcin B, et al. Determinants of survival in behavioral variant frontotemporal dementia. *Neurology*. 2009; 73:1656–1661. [PubMed: 19917988]
51. Pletnikova O, et al. Hippocampal sclerosis dementia with the C9ORF72 hexanucleotide repeat expansion. *Neurobiol Aging*. 2014; 35:2419.e17–2419.e21.
52. Rankin KP, et al. Spontaneous social behaviors discriminate behavioral dementias from psychiatric disorders and other dementias. *J Clin Psychiatry*. 2008; 69:60–73. [PubMed: 18312039]
53. Galantucci S, et al. White matter damage in primary progressive aphasia: a diffusion tensor tractography study. *Brain*. 2011; 134:3011–3029. [PubMed: 21666264]
54. Rogalski E, et al. Asymmetry of cortical decline in subtypes of primary progressive aphasia. *Neurology*. 2014; 83:1184–1191. [PubMed: 25165386]
55. Mesulam MM, et al. Primary progressive aphasia and the evolving neurology of the language network. *Nat Rev Neurol*. 2014; 10:554–569. [PubMed: 25179257]
56. Gorno-Tempini ML, et al. Cognition and anatomy in three variants of primary progressive aphasia. *Ann Neurol*. 2004; 55:335–346. [PubMed: 14991811]
57. Edwards-Lee T, et al. The temporal variant of frontotemporal dementia. *Brain*. 1997; 120:1027–1040. [PubMed: 9217686]
58. Seeley WW, et al. The natural history of temporal variant frontotemporal dementia. *Neurology*. 2005; 64:1384–1390. [PubMed: 15851728]
59. Lomen-Hoerth C, Anderson T, Miller B. The overlap of amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia. *Neurology*. 2002; 59:1077–1079. [PubMed: 12370467]
60. Burrell JR, Kiernan MC, Vucic S, Hodges JR. Motor neuron dysfunction in frontotemporal dementia. *Brain*. 2011; 134:2582–2594. [PubMed: 21840887]
61. Williams DR, et al. Pathological tau burden and distribution distinguishes progressive supranuclear palsy-parkinsonism from Richardson's syndrome. *Brain*. 2007; 130:1566–1576. [PubMed: 17525140]
62. Williams DR, et al. Characteristics of two distinct clinical phenotypes in pathologically proven progressive supranuclear palsy: Richardson's syndrome and PSP-parkinsonism. *Brain*. 2005; 128:1247–1258. [PubMed: 15788542]
63. Lee SE, et al. Clinicopathological correlations in corticobasal degeneration. *Ann Neurol*. 2011; 70:327–340. [PubMed: 21823158]
64. Aarsland D, Zaccari J, Brayne C. A systematic review of prevalence studies of dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2005; 20:1255–1263. [PubMed: 16041803]
65. Janvin CC, Larsen JP, Aarsland D, Hugdahl K. Subtypes of mild cognitive impairment in Parkinson's disease: progression to dementia. *Mov Disord*. 2006; 21:1343–1349. [PubMed: 16721732]
66. Emre M, et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2007; 22:1689–1707. [PubMed: 17542011]
67. Olde Dubbelink KT, et al. Predicting dementia in Parkinson disease by combining neurophysiologic and cognitive markers. *Neurology*. 2014; 82:263–270. [PubMed: 24353335]
68. Williams-Gray CH, et al. The CamPaIGN study of Parkinson's disease: 10-year outlook in an incident population-based cohort. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013; 84:1258–1264. [PubMed: 23781007]
69. Jokinen P, et al. [11C]PIB-, [18F]FDG-PET and MRI imaging in patients with Parkinson's disease with and

- without dementia. *Parkinsonism Relat Disord.* 2010; 16:666–670. [PubMed: 20870446]
70. Lim SM, et al. The 18F-FDG PET cingulate island sign and comparison to 123I- β -CIT SPECT for diagnosis of dementia with Lewy bodies. *J Nucl Med.* 2009; 50:1638–1645. [PubMed: 19759102]
71. Prusiner SB. Prions. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1998; 95:13363–13383. [PubMed: 9811807]

Bölüm 23

HAREKET BOZUKLUKLARI

Fatma AKKOYUN ARIKAN¹

GİRİŞ

Hareket bozukluklarını hareketin özelliğine göre hareketin arttığı (hiperkinetik) ve hareketin azaldığı hipokinetik hareket bozuklukları olarak Tablo 1'deki gibi ikiye ayırmak klinik yaklaşımı kolaylaştırmaktadır (1).

Tablo 1. Hipokinetik ve Hiperkinetik Hareket Bozuklukları

HİPOKİNETİK HAREKET BOZUKLUKLARI	HİPERKİNETİK HAREKET BOZUKLUKLARI
Bradikinezi, akinezi Rijidite Donmalar Katatoni Katapleksi ve düşme atakları Bloklayıcı tikler	Tremor Kore, atetoz, ballismus Distoni Myoklonus, miyokimi Akatizi Paroksizmal diskineziler

İstem dışı hareket, anormal hareket ya da hareketlerde yavaşlama yakınması ile gelen bir hastada ilk olarak tutulan vücut bölgesi tanımlanmalıdır. Tek ya da birden fazla vücut bölgesinin tutulması, komşu ya da birbirinden bağımsız bölgelerin tutulması, distal ya da proksimal tutulum olması etyoloji açısından önemlidir. Diğer bir unsur da hareket bozukluğunun istirahat sırasında mı yoksa hareketle ilişkili olarak mı ortaya çıkmasıdır.

Buna verilebilecek en güzel örnek esansiyel tremorun hareket sırasında ortaya çıkarken Parkinson tremorunun istirahat sırasında ortaya çıkmasıdır. Ayrıca hareketin hızı, ritmik olup olmaması, devamlılığı diğer önemli unsurlardır. Ritmik bir hareket bozukluğuna tremor örnek verilebilirken, kore, myoklonus aritmik hareket bozukluklarındandır (1). Bazı hareket bozuklukları sadece belli postürlerde ortaya çıkar. Örneğin ortostatik tremor sadece hasta ayakta iken ortaya çıkan bir hareket bozukluğudur. Hareket bozukluklarının uyku ile ilişkisi de sorgulanmalıdır. Büyük bir kısmı uykuda kaybolurken, uykuda devam eden (palatal tremor), uykuda veya uykuya dalma sırasında ortaya çıkan (uykuda ortaya çıkan periyodik bacak hareketleri, huzursuz bacaklar sendromu) bozukluklar da mevcuttur.

HİPOKİNETİK HAREKET BOZUKLUKLARI

Hipokinetik hareket bozukluklarında hareketlerin azalması, yavaşlaması ve bunlara eşlik eden kas tonusu artışı söz konusudur. Bu gruptaki hastalıkların prototipi Parkinson Sendromudur (2). Parkinson Sendromunun semptomları bradikinezi, rijidite, postüral instabilite ve istirahat tremorudur. Tanı için bütün belirtilerin bir arada bulunması gerekmez. Bradikinezi, hareketlerin

¹ Dr. Öğr. Üyesi Fatma Arıkan, Kütahya Sağlık Bilimler Üniversitesi Evliya Çelebi Eğitim ve Araştırma hastanesi, fatmaakkoyun106@yahoo.com

miyoklonus, birbirine komşu birkaç spinal kord segmentinden innerve kas grubu tutulduğunda segmental miyoklonus, birbirinden bağımsız vücut bölgeleri tutulduğunda multifokal miyoklonus adını alır. Miyoklonusun kaynaklandığı bölgeye göre de kortikal, subkortikal, beyin sapı ve spinal miyoklonus olarak gruplandırılır. Kortikal miyoklonus çok kısa sürelidir (10-50 ms) ve daha çok distal bölgeleri tutar. Spinal miyoklonus daha çok karın kaslarını ve gövdeyi tutar. Subkortikal miyoklonus ise korteks ile spinal kord arasındaki bölgeden kaynaklanır. Prion hastalıkları, nörodegeneratif hastalıklar, hipoksik iskemik ensefalopati, karaciğer yetmezliği, üremi ve bazı metabolik bozukluklarda da semptomatik olarak miyoklonus görülebilir (1,5).

Miyoklonusun tedavisinde sodyum valproat, klonazepam, pirasetam, pirimidon kullanılabilir.

Sonuç

Hareket bozuklukları, sıklıkla karşılaştığımız bir nörolojik hastalık grubu olup tanı ve ayırıcı tanı için, klinik durum bütünüyle değerlendirilip en uygun tanı ve tedavi seçeneği belirlenmelidir.

Anahtar Kelimeler: Hareket bozuklukları, hiperkinetik hastalıklar, hipokinetik hastalıklar

KAYNAKLAR

1. Jankovic J, Tolosa E. Parkinson's Disease and Movement Disorders. Philadelphia. Lippincott Williams&Wilkins, 2015.
2. Sawle G. Movement Disorders in Clinical Practice. Oxford. Isis Medical Media Ltd, 1999.
3. Watts RL, Koller WC. Movement Disorders. Neurologic Principles and Practice. New York. McGraw-Hill, 2006.
4. Koller WC, Melamed M. Parkinson's Disease and Related Disorders Volume I-II: Handbook of Clinical Neurology Series. Amsterdam. Elsevier Health Sciences, 2007.
5. Fahn S, Jankovic J. Principles and Practice of Movement Disorders. Philadelphia. Churchill Livingstone/Elsevier, 2011.

Bölüm 24

MULTİPL SKLEROZ

Cennet Nalan KUŞ SOYDER¹

GİRİŞ

Multipl skleroz (MS) santral sinir sisteminin (SSS) en sık görülen kronik, inflamatuvar, demiyelinizan ve nörodejenaratif bir hastalığıdır. Kompleks gen-çevre ilişkisinin neden olduğu heterojen ve multifaktoriyel immun aracılı mekanizmalar sonucu oluştuğu düşünülmektedir. Hastalığın kesin nedeni hala bilinmemektedir. MS'in patolojik özelliği beyin ve spinal kord beyaz ve gri cevherinde görülen demiyelinizan lezyonların birikimidir. MS insidansı ve prevalansı gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde giderek artmaktadır ve coğrafik bölgelere göre değişir. Genellikle genç erişkinleri (tipik olarak 20-40 yaşlar arasında) etkiler ve bu yaş grubunda en sık travmaya bağlı olmayan özürüllüğün nedenidir. Dünya çapında yaklaşık 2.5 milyon kişiyi etkiler ve sosyoekonomik yükü yüksektir. Buna bağlı erken tanı ve tedavisi önemlidir(1-6).

Epidemiyoloji

Prevalans ve insidans ülke ve coğrafik bölgelere göre çok değişir. Ekvatordan uzaklaştıkça insidans ve prevalans artar. Tropik bölgelerde nadirdir ve kuzey ve güney yarı kürede yükselen enlem ile birlikte (>40 derece) oranlar artar. MS prevalansı Avrupa, Kuzey Amerika, Kanada ve Avustralya'da yüksektir(7,8,9). Irklara göre farklılık gösterir. Avrupa kökenli ırklarda daha sık, Asyalılar,

siyahlar, yerli Amerikalılar ve Maorilerde daha nadirdir(1). Ortalama prevalans tahminleri Asyada 100.000 kişide 2, Avrupada 1000 kişide 1 ve yüksek enlem bölgesinde bazı ülkelerde prevalans 400'de 1'dir(1,6). Dünya çapında ortalama tahmini insidansı 100.000 kişi-yılına başına 5.2 (0,5-20,6), prevalansı 112.0(her 100.000 kişi için 5.2-.235 aralığında) ve ortalama hastalık süresi 20.2(7.6-36.2 yıl) olarak saptanmıştır(7,8,9).

Kadın cinsiyet hakimiyeti vardır ve erkeklerden üç kat kadar fazladır. Bu oran hastalığın progresif başlangıçlı formunda daha düşüktür. Yükselen enlem ile K/E oranı artmaktadır. MS'de K/E oranı 1900 yıllarının başında eşit iken, giderek arttığı görülmektedir. Kadın hakimiyeti prevalansın artmasına bağlanabilir. Bununla birlikte, özellikle kadınları etkilen çevresel risk faktörlerinde(örn; meslek, artan sigara içme, obezite, doğum kontrolü ve doğum) artışın olası bir rolü olduğu ileri sürülmektedir(1,6,10). En sık 20-40 yaşları arasında görülür ve insidans 30 yaşında, prevalans 50 yaşında pik yapar. %10 kadar hastada 18 yaşından önce başlar. Çocukluk çağında ve 60 yaş sonrasında gelişebilir Çocukluk ve ergenliğin, tetikleyici faktörlere karşı kritik bir duyarlılık dönemi olduğu düşünülmektedir. %50' den fazlasında ölüm nedeni hastalık semptomlarıdır. Ölüm nedeni olarak enfeksiyonlar ve özkıyımın önemli ölçüde artışı görülür. Tahmini yaşam süresi 7-14

¹ Uzman Doktor, Aydın Devlet Hastanesi Nöroloji Kliniği, cnsoyder@yahoo.com

oidler ve BTA, kannaboidlerin kullanımları için güvenli kanıtlar yoktur(183,224). Bağırsak fonksiyon bozukluğu hastalarının %50'sinden fazlasında görülür. Kabızlık en sıktır, ancak sık çıkma, sızıntı ve inkontinans meydana gelebilir. Bağırsak semptomlarının tedavisi büyük ölçüde empiriktir. Cinsel işlev bozukluğu, hastalık sırasında MS'li hastaların% 90'ına kadarını etkiler. Erkekler öncelikle erektil disfonksiyon ve ejakülatör bozuklukları görülür. Kadınlarda en yaygın semptomlar anorgasmi ve azaltılmış libidodur. Hem erkeklerde hem de kadınlarda cinsel işlevi iyileştirmek için konservatif yöntemler önerilir(88,183,186).

Sonuç

MS halen etiyopatogenezi tam olarak bilinmeyen, özellikle gençleri etkileyen, özürllülüğe yol açan ve yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyen bir hastalıktır. Hastalık süreci süreklilik gösterir ve dinamiktir. Bu yüzden hastalığın erken tanısı, erken tedavisi ve yakından izlenmesi önemlidir.

KAYNAKLAR

- Filippi M, Bar-Or A, Piehl F, et al. Multiple Sclerosis. Nat Rev Dis Primers. 2018;8(4):43. doi: 10.1038/s41572-018-0041-4.
- Dobson R, Giovannoni G. Multiple Sclerosis-a review. Eur J Neurol. 2019 ;26(1):27-40. doi: 10.1111/ene.13819.
- Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA. Multiple Sclerosis. N Engl J Med. 2018;11;378(2) :169-180. doi: 10.1056/NEJMra1401483.
- Lassmann H. Pathogenic Mechanisms Associated With Different Clinical Courses of Multiple Sclerosis. Front Immunol. 2019;10;9:3116. doi:10.3389/fimmu.2018.03116.
- Ömerhoca S, Yazici Akkaş S, Kale İçen N. Multiple Sclerosis: Diagnosis and Differential Diagnosis. Noro Psikiyatr Ars. 2018;55(1);1-9.doi: 10.29399/npa.23418.
- Hunter SF, Overview and Diagnosis of Multiple Sclerosis. Am J Manag Care. 2016; 22: 141-150
- Eskandarieha S, Heydarpoura P, Minagarc A, et al. Multiple Sclerosis Epidemiology in East Asia, South East Asia and South Asia: A Systematic Review. Neuroepidemiology 2016; 46:209–221 doi:10.1159/000444019.
- Bowne P, Chandraratna D, Angood C, et al: Atlas of multiple sclerosis 2013: a growing global problem with widespread inequity. Neurology 2014;83:1022–1024.
- Evans C, Beland SG, Kulaga S, et al: Incidence and prevalence of multiple sclerosis in the Americas: a systematic review. Neuroepidemiology 2013;40:195–210.
- Cotsapas C, Mitrovic M. Genome-wide association studies of multiple sclerosis. Clinical& Translational Immunology. 2018;7:e1018.doi:10.1002/cti2.1018
- Scalfari A, Knappertz V, Cutter G, et al. Mortality in patients with multiple sclerosis. Neurology. 2013;9;81(2):184-192. doi:10.1212/WNL.0b013e31829a33 88.
- Kingwell E, van der Kop M, Zhao Y, et al. Relative mortality and survival in multiple sclerosis: findings from British Columbia, Canada. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry .2011; 83, 61–66 (2012). doi: 10.1136/jnnp-2011-300616.
- Lunde HMB, Assmus J, Myhr K.M, et al. Survival and cause of death in multiplesclerosis: a 60-year longitudinal population study. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2017;88,621–625. doi: 10.1136/jnnp-2016-315238.
- Harirchian MH, Fatehi F, Sarraf, P, et al. Worldwide prevalence of familial multiple sclerosis: a systematic review and meta- analysis. Mult. Scler. Relat. Disord. 2017;20, 4347. doi:10.1016/j.msard.2017.12.015.
- Compston, A. & Coles, A. Multiple sclerosis. Lancet 2002;359(9313) 1221–1231 (2002) .doi:10.1016/S0140-6736(02)08220-X
- Baecher-Allan C, Kaskow BJ, Weiner HL. Multiple Sclerosis: Mechanisms and Immuno therapy.Neuron.2018;21;97(4):742-768.doi:10.1016/j.neuron.2018.01.021.
- Baranzini SE, Oksenberg JR. The genetics of multiple sclerosis: from 0 to 200 in 50 years. Trends.Genet.2017;33(12),960–970.doi:10.1016/j.tig.2017.09.00
- Lazibat I, Rubinić-Majdak M, Županić S, Multiple Sclerosis: New Aspects of Immuno pathogenesis. Acta Clin Croat. 2018;57(2):352-361. doi:10.20471/acc.2018.57.02.17.
- Hedström AK, Sundqvist E, Bäärnhielm M, et al. Smoking and two human leukocyte antigen genes interact to increase the risk for multiple sclerosis. Brain. 2011;134 (3):653-64.doi:10.1093/ brain/ awq37 1.8.
- Sundqvist E, Sundström P, Lindén M, et al. Epstein-Barr virus and multiple sclerosis: interaction with HLA. Genes Immun. 2012;13,14–20. doi:10.1038 /gene. 2011.42.
- Nardin C, Lata arche C, Soudant M, et al. Generational changes in multiple sclerosis phenotype in North African immigrants in France: A population-based observational study. PLoSOne.2018;13(3):e019415.doi:10.1371/ journal.pone.0194115.
- Pierrot-Deseilligny, Souberbielle J-C. Is hypovitaminosis D one of the environmental risk factors for multiple sclerosis? Brain 2010; 133; 1869-1888. doi: 10.1093/brain/ awq147.
- Balbuena LD, Middleton RM, Tuite-Dalton, K et al. Sunshine, Sea, and Season of Birth:MS Incidence in Wales. PLoS One. 2016;16;11(5): e01 55181. doi:10.1371/ journal. pone.0155181.
- Orton S-M, Wald L, Confavreux C, et al. Association of UV radiation with multiple sclerosis prevalence and sex ratio in France. Neurology. 2011;1; 76(5): 425–431. doi: 10.1212 /WNL0b013e31820a0a9f.
- Tarlinton R, Khaibullin T, Granatov E, et al. The Interaction between Viral and Environmental Risk Factors in the Pathogenesis of Multiple Sclerosis. Int J Mol Sci. 2019; 14;20(2). pii: E303. doi: 10.3390/ijms20020303.
- Dobson R, Giovannoni G, Ramagopalan S. The month of birth effect in multiple sclerosis: Systematic review, me-

- ta-analysis and effect of latitude. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2013;84:427-432.doi:10.1136/jnnp-2012-303934.
27. Willer CJ, Dyment DA, Sadovnick AD, et al. Timing of birth and risk of multiple sclerosis: Population based study. *BMJ* 2005;330:120. doi:https/ 10.1136/bmj.38301.686030.63.
28. Torkildsen OI, Grytten N, Aarseth J, et al. Month of birth as a risk factor for multiple sclerosis: an update. *Acta Neurol Scand Suppl.* 2012;(195):58-62. doi: 10.1111/ane.12040.
29. McKay KA, Kwan V, Duggan T, et al. Risk Factors Associated with the Onset of Relapsing-Remitting and Primary Progressive Multiple Sclerosis: A Systematic Review. *Biomed Res Int.* 2015;2015:817238. doi:10.1155/2015/817238.
30. Bartosik-Psujek H, Psujek M. Vitamin D as an immune modulator in multiple sclerosis. *NeurolNeurochirPol.* 2019;53(2):113-122.doi:10.5603/PJNNS.a2019.0015.
31. RuniaTF, Hop WCJ, de Rijke YB, et al. Lower serum vitamin D levels are associated with a higher relapse risk in multiple sclerosis. *Neurology* 2012;79:261-6. doi: 10.1212/ WNL.0b013e31825fdec7.
32. Mowry EM, Krupp LB, Milazzo M, et al. Vitamin D status is associated with relapse rate in pediatric-onset multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2010; 67:618-624. doi: 10.1002/ana.21972.
33. Sistani SS, Moghtaderi A, Dashipoor AR, at al. Seasonal variations of 25-OH vitamin D serum levels in Multiple Sclerosis patients with relapse using MRI. *Eur J Transl Myol.* 2019 2;29(3):8361.
34. Simpson S, Blizzard L, Otahal P, et al. Latitude is significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: a meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82:11 32-41.
35. Wawrzyniak S, Emilia Mikołajewska E, Kuczko-Piekarska E, Association of vitamin D status and clinical and radiological outcomes in a treated MS population in Poland. *Brain Behav.*2017;7(2):e00609.doi:10.1002/brb3.609.
36. Fitzgerald KC1, Munger KL, Köchert K, Arnason BG, et al. Association of Vitamin D Levels With Multiple Sclerosis Activity and Progression in Patients Receiving Interferon Beta-1b.*JAMANEurol.*2015;72(12):1458-65. doi:10.1001/jamaneurol.2015.274
37. Martinelli V, Dalla Costa G, Colombo B, et al. Vitamin D levels and risk of multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndromes. *Mult Scler.* 2014;20:147-55. doi: 10.1177/1352458513494959.
38. Muris AH1, Rolf L2, Broen K3, et al. A low vitamin D status at diagnosis is associated with an early conversion to secondary progressive multiple sclerosis. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2016 Nov;164:254-257. doi: 10.1016/j.jsmb.2015.11.009.
39. Ascherio A, Munger KL, White R, Vitamin D as an early predictor of multiple sclerosisactivity and progression. *JAMA Neurol.* 2014;71(3):306-14.doi:10.1001/jama-neurol.2013.5993.
40. Rhead B, Bäärnhielm M, Gianfrancesco M, et al. Mendelian randomization shows a causal effect of low vitamin D on multiple sclerosis risk. *Neurol Genet.* 2016;13;2(5):e97. doi: 10.1212/NXG.0000000000000097.
41. Agnello L, Scazzone C, Lo Sasso B, et al. CYP27A1, CYP24A1, and RXR-α Polymorphisms, Vitamin D, and Multiple Sclerosis: a Pilot Study. *J Mol Neurosci.* 2018; 66(1):77-84. doi:10.1007/s12031-018-1152-9.
42. Karaky M, Alcina A, Fedetz M, et al. The multiple sclerosis-associated regulatory variant rs10877013 affects expression of CYP27B1 and VDR under inflammatory or vitamin D stimuli. *Mult Scler.* 2016;22(8):999-1006. doi: 10.1177/1352458515610208.
43. Munger KL, Levin LI, Hollis BW, ET AL. Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels and Risk of Multiple Sclerosis. *JAMA.* 2006;296(23):2832-2838. doi: 10.1001/jama.296.23.2832.
44. Pender MP, Burrows SR, Epstein-Barr virus and multiple sclerosis: potential opportunities for immunotherapy. *Clin Transl Immunology.* 2014 Oct 31;3(10):e27. doi: 10.1038/cti.2014.25.
45. Michel L.Environmental factors in the development of multiple sclerosis. *Rev Neurol(Paris).*2018;174(6):372-377.doi:10.1016/j.neurol.2018.03.010.
46. Levin LI, Munger KL, O'Reilly EJ, et al. Primary infection with the Epstein-Barr virus and risk of multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2010 Jun;67(6):824-30. doi:10.1002/ana.21978.
47. Burnard S1, Lechner-Scott J2, Scott RJ3. EBV and MS: Major cause, minor contribution or red-herring? *Mult Scler Relat Disord.* 2017 ;16:24-30. doi:10.1016/j.msard.2017.06.002.
48. Huitema MJD, Guerrero-García JJ, Carrera-Quintanar L, et al. Multiple Sclerosis and Obesity: Possible Roles of Adipokines. *Mediators Inflamm.*2016;4036232. doi:10.1155/2016/4036232.
49. Schenk GJ2. Insights into the Mechanisms That May Clarify Obesity as a Risk Factor for Multiple Sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2018;10;8(4):18. doi:10.1007/s11910-018-0827-5.
50. Nourbakhsh B, Mowry EM. Multiple Sclerosis Risk Factors and Pathogenesis. *Continuum(-Minneapolis).*2019;25(3):596-610.doi:10.1212/CON.0000000000000725
51. Wang Z, Xie J, Wu C, Correlation Between Smoking and Passive Smoking with Multiple Sclerosis and the Underlying Molecular Mechanisms. *Med Sci Monit.* 2019;31;25:893-902.doi:10.12659/MSM.912863.
52. Alfredsson L, Olsson T. Lifestyle and Environmental Factors in Multiple Sclerosis. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2019 Apr 1;9(4). pii:a028944. doi: 10.1101/cshperspect.a028944.
53. Farez ME, Fiol MP, Gaitán MI, et al. Sodium intake is associated with increased disease activity in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2015 Jan;86(1):26-31.doi: 10.1136/jnnp-2014-307928.
54. Bhise V, Dhib-Jalbut S. Further understanding of the immunopathology of multiple sclerosis: impact on future treatments. *Expert Rev Clin Immunol.* 2016 Oct;12(10):1069-89. doi:10.1080/1744666X.2016.1191351.
55. Yadav SK, Mindur JE, Ito K, Advances in the immunopathogenesis of multiple sclerosis. *CurrO-*

- pinNeurol.2015Jun;28(3):206-19.doi:10.1097/WCO.0000000000000205.
56. Zéphir H. Progress in understanding the pathophysiology of multiple sclerosis. *Rev Neurol (Paris)*. 2018 Jun;174(6):358-363. doi:10.1016/j.neurol.2018.03.006
57. Hartung HP, Aktas O, Menge T, et al. Handbook of Clinical Neurology, Vol. 122 (3rd series) Multiple Sclerosis and Related Disorders.D.S. Goodin, Editor© 2014 Elsevier B.V.
58. Pröbstel AK, Hauser SL, Multiple Sclerosis: B cells Take Center Stage. *J Neuro ophthalmol*.2018June;38(2):251–258.doi:10.1097/WNO.0000000000000642.
59. Häusser-Kinzel S, Martin Weber MS. The Role of B Cells and Antibodies in Multiple Sclerosis, Neuromyelitis Optica, and Related Disorders. *Front Immunol*.2019;10,201. doi: 10.3389/fimmu.2019.00201.
60. Ortiz GG, Pacheco-Moisés FP, Macías-Islas MÁ, et al. Role of the blood-brain barrier in multiple sclerosis. *Arch Med Res*. 2014;45(8):687-97. doi:10.1016/j.arcmed.2014.11.013.
61. Yadav SK, Mindur JE, Ito K, et al.Advances in the immunopathogenesis of multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol*. 2015 Jun;28(3):206-19. doi:10.1097 /WCO.0000000000000205.
62. Lassmann H. Multiple Sclerosis Pathology. January 2018 Cold Spring Harbor Perspectivesin Medicine 8(3):a028936 doi:10.1101/cshperspect.a028936.
63. Correale J, Marrodan M, Ysrraelit MC. Mechanisms of Neurodegeneration and Axonal Dysfunction in Progressive Multiple Sclerosis. *Biomedicines*. 2019 Feb 20;7 (1). pii: E14. doi: 10.3390/biomedicines7010014.
64. Ohno N, Ikenaka K. Axonal and neuronal degeneration in myelin diseases *Neurosci Res*.2019;139:48-57.doi:10.1016/j.neures.2018.08.013.
65. Faissner S, Plemel JR, Gold R, et al. Progressive multiple sclerosis: from patho physiology to therapeutic strategies.*Nat Rev Drug Discov*. 2019 Dec;18(12):905-922. doi:10.1038/s41573-019-0035-2.
- 66.Ontaneda D, Thompson AJ, Fox RJ,et al.Progressive multiple sclerosis: prospects for disease therapy, repair, and restoration of function. *Lancet*. 2017;1;389(10076): 1357-1366.doi:10.1016/S0140-6736(16)31320-4.
67. Howell OW, Reeves CA, Nicholas R,et al. Meningeal inflammation is widespread and linked to cortical pathology in multiple sclerosis. *Brain*. 2011;134(9):2755-71. doi: 10.1093/ brain/awr182.
68. Matthews PM. Chronic inflammation in multiple sclerosis - seeing what was always there.*Nat Rev Neurol*. 2019 Oct;15(10):582-593. doi: 10.1038/s41582-019-0240-y.
69. Bo L, Vedeler CA, Nyland HI, Subpial demyelination in the cerebral cortex of multiple sclerosis patients. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2003;62(7):723-32. doi: 10.1093/jnen/ 62.7. 723.
70. Howell OW, Reeves CA, Nicholas R, et al. Meningeal inflammation is wide spread and linked to cortical pathology in multiple sclerosis. *Brain*. 2011;134(9):2755-71. doi:10.1093 /brain/awr182.
71. Frischer JM, Bramow S, Dal-Bianco A, et al. The relation between inflammation and neurodegeneration in multiple sclerosis brains. *Brain* 2009; 132(5): 1175–1189. doi:10. 1093/brain/awp07.
72. Dekker I, Wattjes MP. Brain and Spinal Cord MR Imaging Features in Multiple Sclerosis and Variants. *Neuroimaging Clin N Am* 2017; 27(2), 205-227. doi:10.1016/j.nic.2016.12.002.
73. Rosenthal JF, Hoffman BM, Tyor WR. CNS inflammatory demyelinating disorders: MS, NMOSD and MOG antibody associated disease. *J Investig Med*. 2019 Oct 3. pii: jim-2019-001126.doi:10.1136/jim-2019-001126.
74. Kale N. Optic neuritis as an early sign of multiple sclerosis. *Eye Brain*. 2016 Oct 26;8:195-202.doi:10.2147/EB.S54131.
75. Abel A, Mc Clelland C, Lee MS. Critical review: Typical and atypical optic neuritis. *Surv Ophthalmol*.2019;64(6):770-779.doi:10.1016/j.survophthal.2019.06.001.
76. Sand IK. Classification, diagnosis, and differential diagnosis of multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol* 2015;28:193–205. doi:10.1097/WCO.0000000000000206
77. Nerrant E, Tilikete C. Ocular Motor Manifestations of Multiple Sclerosis. *J Neuro ophthalmol*. 2017;37(3):332-340. doi:10.1097/WNO.000000000000005 07.
78. Triplett JD, Buzzard KA, Lubomski M, et al. Immune-mediated conditions affecting the brain, eye and ear (BEE syndromes). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2019;0:1–13. doi:10.11 36/jnnp-2018-319002.
79. Di Stadio A, Dipietro L, Ralli M, et al. Sudden hearing loss as an early detector of multiple sclerosis: a systematic review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018 ;22(14): 4611-46 24.doi:10.26355/eurrev-201807-15520.
80. Teoli D, Rocha Cabrero F, Ghassemzadeh S. Lhermitte Sign. *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019-.2019 Jul 31.
81. Filingeri D, Chaseling G, Hoang P, et al. Afferent thermosensory function in relapsing–remitting multiple sclerosis following exercise-induced increases in body temperature. *Exp Physiol*102.8(2017)pp887–893.doi:10.1113/EP086320.
82. Davis SL, Jay O, Wilson TE. Thermoregulatory dysfunction in multiple sclerosis. *Handb ClinNeurol*. 2018;157:701-714.doi: 0.1016/B978-0-444-64074-1.00042-2.
83. JainA,RossoM,SantoroJD.WilhelmUhthoffandUhthoff’s phenomenon. *Mult Scler*. 2019;17:1352458519881950. doi:10.1177/1352458519881950.
84. Boonstra FMC, Noffs G, Perera T, et al. Functional neuroplasticity in response to cerebello-thalamic injury underpins the clinical presentation of tremor in Multiple Sclerosis.*Mult Scler*, 1352458519837706 2019 Mar 25[Online ahead of print]. doi:10. 1177/1352458519837706
85. Mehanna R, Jankovic J. Movement disorders in multiple sclerosis and other demye linating diseases. *J Neurol Sci*. 2013;15;328(1-2):1-8.doi:10.1016/j.jns.2013. 02.007.
86. Abboud H, Yu XX, Knusel K. et al. Movement disorders in early MS and related diseases: A prospective observational study. *Neurol Clin Pract*. 2019;9(1):24-31. doi: 10.12 12/CPJ.0000000000000560.
87. Candeias da Silva C, Bichuetti DB1, Azevedo Silva SMC. et al. Movement disorders in multiple sclerosis and neuromyelitis optica: A clinical marker of neurological disability. *Parkinsonism Relat Disord*. 2018;51:73-78.

- doi:10.1016/j.parkreldis.2018.03.001.
88. Shah P. Symptomatic management in multiple sclerosis. *Ann Indian Acad Neurol.* 2015 Sep; 18(1 1): 35–42. doi: 10.4103/0972-2327.164827 .
89. Lublin F. New multiple sclerosis phenotypic classification. *Eur Neurol.* 2014; 72(1:1-5). doi: 10.1159/000367614.
90. Oh J, Vidal-Jordana A, Montalban X. Multiple sclerosis: clinical aspects. *Curr Opin Neurol.* 2018;31(6):752-759. doi: 10.1097/WCO.0000000000000622.
91. Okuda DT, Mowry EM, Beheshtian A, et al. Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis: the radiologically isolated syndrome. *Neurology* 2009;72(9): 800–5. doi: 10.1212/01.wnl.0000335764.14513.1
92. Lebrun C, Kantarci OH, Siva A, et al; RISConsortium. Anomalies Characteristic of Central Nervous System Demyelination: Radiologically Isolated Syndrome. *Neurol Clin.* 2018 Feb;36(1):59-68. doi:10.1016/j.ncl.2017.08.004.
93. Forslin Y, Granberg T, Antwan Jumah A, et al. Incidence of Radiologically Isolated Syndrome: A Population-Based Study. *AJNR* 2016;37(6)1017-1022; doi:10.3174/ajnr.A4660.
94. Yamout B, Khawajah MA. Radiologically isolated syndrome and multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 2017;17:234-237. doi:10.1016/j.msard.2017.08.016.
95. Tornatore C, Phillips JT, Khan O, et al. Practice patterns of US neurologists in patients with CIS, RRMS, or RIS: a consensus study. *Neurol Clin Pract* 2014;2:48–57. doi:10.1212/CPJ.0b013e31824cb09b.
96. Thouvenot É. Update on clinically isolated syndrome. *Presse Med.* 2015;44(4 Pt 2):e121-36. doi:10.1016/j.lpm.2015.03.002.
97. Miller DH1, Weinshenker BG, Filippi M, Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. *Mult Scler.* 2008;14(9):1157-74. doi:10.1177/1352458508096878.
98. Klineova S, Lublin FD. Clinical Course of Multiple Sclerosis. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2018;4:8(9). pii: a028928. doi:10.1101/cshperspect.a028928.
99. Beck RW1, Trobe JD, Moke PS, High- and low-risk profiles for the development of multiple sclerosis within 10 years after optic neuritis: experience of the optic neuritis treatment trial. *Arch Ophthalmol.* 2003;121(7):944-9.
100. Ramsaransing GS, De Keyser J. Predictive value of clinical characteristics for ‘benign’ multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* 2007;14(8):885-9. doi:10.1111/j.1468-1331.2007.01810.x.
101. Sartori A, Abdoli M, Freedman MS, Can we predict benign multiple sclerosis? Results of a 20-year long-term follow-up study. *J Neurol.* 2017;264(6): 1068-1075. doi:10.1007/s00415-017-8487-y.
102. Pittock S, Mayr W, McClelland R, et al. Change in MS-related disability in a population-based cohort: a 10-year follow-up study. *Neurology* 2004;62:51–9. doi: 10.1212/01.wnl.000101724.93433.00.
103. Reynders T, D’haeseleer M, De Keyser J, Definition, prevalence and predictive factors of benign multiple sclerosis. *eNeurologicalSci.* 2017 May 13;7:37-43. doi:10.1016/j.ensci.2017.05.002.
104. Sayao AL, Devonshire V, Tremlett H. Longitudinal follow-up of “benign” multiple sclerosis at 20 years. *Neurology.* 2007;13;68(7):496-500. doi:10.1212/01.wnl.0000253185.03943.66.
105. Kalincik T. Multiple Sclerosis Relapses: Epidemiology, Outcomes and Management. A Systematic Review. *Neuroepidemiology.* 2015;44(4):199-214. doi:10.1159/000382
106. Repovic P. Management of Multiple Sclerosis Relapses. *Continuum (Minneapolis Minn).* 2019 Jun;25(3):655-669. doi: 10.1212/CON.0000000000000739.
107. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of Multiple Sclerosis: 2017 Revisions of the McDonald Criteria. *Lancet Neurol.* 2018;17(2):162-173. doi:10.1016/S1474-4422(17)30470-2.
108. Galea I, Ward-Abel N, Heesen C. Relapse in multiple sclerosis. *BMJ.* 2015;14;350: h1765. doi: 10.1136/bmj.h1765.
109. Kamel FO. Factors Involved in Relapse of Multiple Sclerosis. *J Microsc Ultrastuct.* 2019;7(3):103-108. doi: 10.4103/JMAU.JMAU-59-18.
110. D’Hooghe MB, Nagels G, Bissay V, et al. Modifiable factors influencing relapses and disability in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2010;16:773-785. doi: 10.1177/1352458510367721.
111. Inojosa H, Proschmann U, Akgün K, et al. A focus on secondary progressive multiple sclerosis (SPMS): challenges in diagnosis and definition. *J Neurol.* 2019 Jul 30. doi: 10.1007/s00415-019-09489-5.
112. Cree BAC, Hollenbach JA, Bove R, University of California, San Francisco MS-EPIC Team, et al. Silent progression in disease activity-free relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2019;85(5):653-666. doi:10.1002/ana.25463.
113. Lorscheider J, Buzzard K2, Jokubaitis V1, et al. Defining secondary progressive multiple sclerosis. *Brain.* 2016;139(9):2395-405. doi:10.1093/brain/aww173.
114. Nandoskar A, Raffel J, Scafari AS, et al. Pharmacological Approaches to the Management of Secondary Progressive Multiple Sclerosis. *Drugs.* 2017;77(8): 885-910. doi:10.1007/s40265-017-0726-0.
115. Kantarci OH. Phases and Phenotypes of Multiple Sclerosis. *Continuum (Minneapolis Minn).* 2019;25(3):636-654. doi:10.1212/CON.0000000000000737.
116. Rovaris M, Confavreux C, Furlan R, et al. Secondary progressive multiple sclerosis: current knowledge and future challenges. *Lancet Neurol.* 2006;5(4):343-54. doi: 10.1016/S1474-4422(06)70410-0.
117. Fambiasos A, Jokubaitis V, Horakova D, Risk of secondary progressive multiple sclerosis: A longitudinal study. *Mult Scler.* 2019 Aug 9;1352458519868990. doi:10.1177/1352458519868990.
118. Plantone D, De Angelis F, Doshi A, et al. Secondary Progressive Multiple Sclerosis: Definition and Measurement. *CNS Drugs.* 2016;30(6):517-26. doi:10.1007/s40263-016-0340-9.
119. Ontaneda D. Progressive Multiple Sclerosis. *Continuum (Minneapolis Minn).* 2019 ;25(3): 736-752. doi: 10.1212/CON.0000000000000727.
120. Scafari A, Neuhaus A, Daumer M, et al. Onset of secondary progressive phase and long-term evolution of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85:67–75. doi:10.1136/jnnp-2012-304333.

121. Gajofatto A, Calabrese M, Benedetti MD, et al. Clinical, MRI, and CSF markers of disability progression in multiple sclerosis. *Dis Markers*. 2013;35(6):687-99. doi:10.1155/2013/484959.
122. Zeydan B, Kantarci OH. Progressive Forms of Multiple Sclerosis: Distinct Entity or Age-Dependent Phenomena. *Neurol Clin*. 2018;36(1):163-171. doi:10.1016/j.ncl.2017.08.006.
123. Lycke J, Zetterberg. The role of blood and CSF biomarkers in the evaluation of new treatments against multiple sclerosis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017; 13(12): 1143-1153. doi: 10.1080/1744666X.2017.1400380.
124. Barro C, Leocani L, Leppert D, Fluid biomarker and electrophysiological outcome measures for progressive MS trials. *Mult Scler*. 2017;23(12):1600-1613. doi:10.1177/1352458517732844.
125. Katz Sand I, Krieger S, Farrell C, et al. Diagnostic uncertainty during the transition to secondary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2014;20(12):1654-7. doi:10.1177/1352458514521517.
126. Sastre-Garriga J, Pareto D, Rovira A. Brain Atrophy in Multiple Sclerosis: Clinical Relevance and Technical Aspects. *Neuroimaging Clin N Am*. 2017;27(2):289-300. doi: 10.1016/j.nic.2017.01.002.
127. Britze J, Frederiksen JL. Optical coherence tomography in multiple sclerosis. *Eye (Lond)* 2018;32(5):884-888. doi:10.1038/s41433-017-0010-2.
128. Brown JW, Coles A, Horakova D, et al. Association of Initial Disease-Modifying Therapy With Later Conversion to Secondary Progressive Multiple Sclerosis. *JAMA*. 2019; 15;321(2):175-187. doi:10.1001/jama.2018.20588.
129. Willis MA, Fox RJ. Progressive Multiple Sclerosis. *Continuum (Minneapolis)*. 2016; 22(3):785-98. doi: 10.1212/CON.0000000000000323.
130. Antel JI, Antel S, Caramanos Z, Arnold DL, Kuhlmann T. Primary progressive multiple sclerosis: part of the MS disease spectrum or separate disease entity? *Acta Neuropathol*. 2012; 123(5):627-38. doi:10.1007/s00401-012-0953-0.
131. Vural A, Derle E, Sayat-Gürel G. Predictors of progression in primary progressive multiple sclerosis in a large Turkish cohort. *Mult Scler Relat Disord*. 2019;12;38:101520. doi: 10.1016/j.msard.2019.101520.
134. Siva A. Common Clinical and Imaging Conditions Misdiagnosed as Multiple Sclerosis: A Current Approach to the Differential Diagnosis of Multiple Sclerosis. *Neur Clin*. 2018;36 (1):69-121. doi: 10.1016/j.ncl.2017.08.014
135. Freedman MS, Thompson EJ, Deisenhammer F, et al. Recommended Standard of Cerebrospinal Fluid Analysis in the Diagnosis of Multiple Sclerosis: A Consensus Statement. *Arch Neurol* 2005; 62 (6), 865-70. doi: 10.1001/archneur.62.6.865.
136. Regeniter A, Kuhle J, Mehling M, et al. A Modern Approach to CSF Analysis: Pathophysiology, Clinical Application, Proof of Concept and Laboratory Reporting. *Clin Neurol Neurosurg*. 2009; 111 (4), 313-8. doi: 10.1016/j.clineuro.2008.12.004.
137. Yamasaki R, Kira Y. Multiple Sclerosis Myelin, 2019; 1990; 217-247. doi:10.1007/978-981-32-9636-7-14
138. Matute-Blanch C, Montalban X, Comabella M Multiple Sclerosis, and Other Demyelinating and Autoimmune Inflammatory Diseases of the Central Nervous System. *Hand.Clin. Neurol*.2017;146, 67-84. 10.1016/B978-0-12-804279-3.00005-8
149. Luque FA, Jaffe SL. Cerebrospinal Fluid Analysis in Multiple Sclerosis *Int Rev Neurobiol* 2007;79:341-56. doi: 10.1016/S0074-7742(07)79015-3.
140. Sasso BL, Agnello L, Giulia Bivona G, et al. Cerebrospinal Fluid Analysis in Multiple Sclerosis Diagnosis: An Update. *Medicina(Kaunas)*. 2019;55(6). doi:10.3390/medicina55060245.
141. Inglesea M, Petracca M, MRI in multiple sclerosis: clinical and research update. *Curr Opin Neurol*, 2018; 31(3), 249-255. doi: 10.1097/WCO.0000000000000559.
142. Chen JJ, F Carletti F, V Young V, et al. MRI Differential Diagnosis of Suspected Multiple Sclerosis. *Clin Radiol*.2016;71(9):815-27. doi: 10.1016/j.crad.2016.05.010.
143. Cahalane AM, Kearney H, Purcell YM. MRI and multiple sclerosis--the evolving role of MRI in the diagnosis and management of MS: the radiologist's perspective. *Ir J of Med Sci*. 2018, 187(3). 781-787. doi:10.1007/s11845-017-1714-9.
144. Rovira A, Auger C, Alonso J. Magnetic resonance monitoring of lesion evolution in multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord*. 2013; 6(5) 298-310. doi:10.1177/1756285613484079.
145. Rovira A, Auger C. Spinal Cord in Multiple Sclerosis: Magnetic Resonance Imaging Features and Differential Diagnosis. *Semin Ultrasound CT*. 2016;37(5), 396-410 doi:10.1053/j.sult.2016.05.005.
146. Muccilli A, Seyman E, Oh J. Spinal Cord MRI in Multiple Sclerosis. *Neurol Clin*. 2018; 36 (1), 35-57. doi: 10.1016/j.ncl.2017.08.009.
148. Wattjes MP, Rovira A, Miller D, Evidence-based Guidelines: MAGNIMS Consensus Guidelines on the Use of MRI in Multiple Sclerosis-Establishing Disease Prognosis and Monitoring Patients. *Nat. Rev. Neurol*. 2015;11(10):597-606 doi:10.1038/nrneurol.2015.157.
149. Splendiani A, Perri M, Marsecano C, et al. Effects of Serial Macrocyclic-Based Contrast Materials Gadoterate Meglumine and Gadobutrol Administrations on Gadolinium-Related Dentate Nuclei Signal Increases in Unenhanced T1-weighted Brain: A Retrospective Study in 158 Multiple Sclerosis (MS) Patients. *Radiol Med*. 2018;123(2):125-134. doi: 10.1007/s11.
150. Suh CH, Kim SJ, Jung CS, et al. The "Central Vein Sign" on T2*-weighted Images as a Diagnostic Tool in Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-analysis using Individual Patient Data. *Sci Rep*. 2019; 9(1): 18188. doi: 10.1038/s41598-019-54583-3.
151. Josefina Britze J, Pihl-Jensen G, Frederiksen JL Retinal ganglion cell analysis in multiple sclerosis and optic neuritis: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. 2017; 264(9): 1837-1853. doi:10.1007/s00415-017-8531-y
152. Oreja-Guevara C, Ayuso Blanco T, Brieva Ruiz L, et al. Cognitive Dysfunctions and Assessments in Multiple Sclerosis. *Front Neurol*. 2019(4);10:581.. doi:10.3389/fneur.2019.00581.
153. Berkovich R. Treatment of acute relapses in multiple sclerosis. *Neurotherapeutics*. 2013 ;10(1):97-105. doi: 10.1007/s13311-012-0160-7.

154. Smets I, Van Deun L, Bohyn C. et al; Belgian Study Group for Multiple Sclerosis. Corticosteroids in the management of acute multiple sclerosis exacerbations. *Acta Neurol Belg.* 2017;117(3):623-633. doi:10.1007/s 13760-017-0772-0.
155. Krieger S, Sorrells SF, Nickerson M. et al. Mechanistic insights into corticosteroids in multiple sclerosis: war horse or chameleon? *Clin Neurol Neurosurg.* 2014;119:6-16. doi: 10.1016/j.clineuro.2013.12.021.
156. Dobson R, Dassan P, Roberts M. UK consensus on pregnancy in multiple sclerosis: 'Association of British Neurologists' guidelines. *Pract Neurol.* 2019 Apr;19(2):106-114. doi: 10.1136/practneurol-2018-002060.
157. Tintore M, Vidal-Jordana A, Sastre-Garriga J. Treatment of multiple sclerosis-suc cess from bench to bedside. *Nat Rev Neurol.* 2019;15(1):53-58. doi: 10.1038/s 41582-018-0082-z.
158. Freedman MS, Selchen D, Prat A. et al. Managing Multiple Sclerosis: Treatment Initiation, Modification, and Sequencing. *Can J Neurol Sci.* 2018 Sep;45(5):489-503. doi:10.1017/cjn.2018.17.
159. Dendrou CA, Fugger L. Immunomodulation in multiple sclerosis: promises and pit falls. *Curr Opin Immunol.* 2017 Dec;49:37-43. doi: 10.1016/j.coi.2017.08.013.
160. Corboy JR, Weinshenker BG, Wingerchuk DM. Comment on 2018 American Academy of Neurology guidelines on disease-modifying therapies in MS. *Neurology.* 2018 12;90(24): 1106-1112. doi: 10.1212/WNL.0000000000005574.
161. Maarouf A, Boutière C, Rico A. How much progress has there been in the second-line treatment of multiple sclerosis: A 2017 update. *Rev Neurol (Paris).* 2018 Jun;174(6): 429-440. doi: 10.1016/j.neurol.2018.01.369
162. Díaz C, Zarco LA, Rivera DM. Highly active multiple sclerosis: An update. *Mult Scler Relat Disord.* 2019 May;30:215-224. doi: 10.1016/j.msard.2019.01.039.
163. Sormani MP, Rio J, Tintore M, et al. Scoring treatment response in patients with relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler* 2013;19:605-12. doi: 10.1177/1352458512460605.
164. Freedman MS, Selchen D, Arnold DL, et al. Treatment optimization in MS: Canadian MS Working Group updated recommendations. *Can J Neurol Sci* 2013;40:307-23. doi: 10.1017/s0317167100014244.
165. Sormani MP, Gasperini C, Romeo M, Rio J, Calabrese M, Cocco E, et al. Assessing response to interferon- β in a multicenter dataset of patients with MS. *Neurology* 2016;87(2): 134-40. doi.org/10.1212/ WNL.0000000000002830
166. Le Page E, Edan G. Induction or escalation therapy for patients with multiple sclerosis? *Rev Neurol.* 2018;174(6):449-457. doi:10.1016/j.neurol.2018.04.004.
167. Rafiee Zadeh A, Askari M, Azadani NN, et al. Mechanism and adverse effects of multiple sclerosis drugs: a review article. Part 1. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol.* 2019 15;11(4):95-104.
168. Biotti D, Ciron J. First-line therapy in relapsing remitting multiple sclerosis. *Rev Neurol (Paris).* 2018;174(6):419-428. doi:10.1016/j.neurol.2018.03.012.
169. Doshi A, Chataway J. Multiple sclerosis, a treatable disease. *Clin Med (Lond).* 2017 Dec;17(6):530-536. doi: 10.7861/clinmedicine.17-6-530.
170. Rafiee Zadeh A, Ghadimi K, Ataei A, et al. Mechanism and adverse effects of multiple sclerosis drugs: a review article. Part 2. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol.* 2019;15;11(4): 105-114.
171. Pardo G, Jones DE. The sequence of disease-modifying therapies in relapsing multiple sclerosis: safety and immunologic considerations. *J Neurol.* 2017 Dec;264 (12): 2351-2374. doi: 10.1007/s00415-017-8594-9.
172. Taşkapılıoğlu Ö. Recent Advances in the Treatment for Multiple Sclerosis; Current New Drugs Specific for Multiple Sclerosis. *Arch Neuropsychiatry* 2018 ;55: (Supp 1): S15-S20. doi:10.29399/npa.23402.
173. Buc M. New biological agents in the treatment of multiple sclerosis. *Bratisl Lek Listy.* 2018;119(4):191-197. doi:10.4149/BLL-2018-035.
174. Rommer PS, Milo R, Han MH. et al. Immunological Aspects of Approved MS. Therapeutics. *Front Immunol.* 2019;11;10:1564. doi:10.3389/fimmu.2019.01564.
175. Gholamzad M, Ebtekar M, Ardestani MS. et al. A comprehensive review on the treatment approaches of multiple sclerosis: currently and in the future. *Inflamm Res.* 2019 J;68(1):25-38. doi: 10.1007/s00011-018-1185-0.
177. Vidal-Jordana A. New Advances in Disease-Modifying Therapies for Relapsing and Progressive Forms of Multiple Sclerosis. *Neurol Clin.* 2018;36(1):173-183. doi:10.1016/j.ncl.2017.08.011.
178. Gavrilaki M, Sakellari I, Gavrilaki E. et al. Autologous Hematopoietic Cell Transplantation in Multiple Sclerosis: Changing Paradigms in the Era of Novel Agents. *Stem Cells Int.* 2019 Jun 24;2019:5840286. doi:10.1155/2019/5840286.
179. Das J, Sharrack B, Snowden JA. Autologous Haematopoietic Stem Cell Transplantation in Multiple Sclerosis: a Review of Current Literature and Future Directions for Transplant Haematologists and Oncologists. *Curr Hematol Malig Rep.* 2019;14 (2):127-135. doi: 10.1007/s11899-019-00505-z.
180. Scolding NJ, Pasquini M, Reingold SC. et al. Cell-based therapeutic strategies for multiple sclerosis. *Brain.* 2017;140(11):2776-2796. doi: 10.1093/brain/awx 154.
181. Tornic J, Panicker JN. The Management of Lower Urinary Tract Dysfunction in Multiple Sclerosis. *Neurol Neurosci Rep.* 2018; 18(8): 54. doi: 10.1007/s11910-018-0857-z
182. Aharony SM, Lam O, Corcos J, et al. Evaluation of lower urinary tract symptoms in multiple sclerosis patients: Review of the literature and current guidelines. *Can Urol Assoc J* 2017;11(1-2):61-4. doi:10.5489/auaj.4058.
183. Crabtree-Hartman E. Advanced Symptom Management in Multiple Sclerosis. *Neurol Clin.* 2018;36(1):197-218. doi: 10.1016/j.ncl.2017.08.015.
184. Tudor KI, Sakakibara R, Panicker JN. Neurogenic lower urinary tract dysfunction: evaluation and management. *J Neurol.* 2016;263(12):2555-2564.
185. Sakakibara R. Neurogenic lower urinary tract dysfunction in multiple sclerosis, neuromyelitis optica, and related disorders. *Clin Auton Res.* 2019;29 (3):313-320. doi:10.1007/s10286-018-0551-x.
186. Tobin WO. Management of Multiple Sclerosis Symptoms and Comorbidities. *Continuum (Min Minn).* 2019;25(3):753-772. doi:10.1212/CON.0000000000000000

732.

187. Aharony SM, Lam O, Corcos J. Treatment of lower urinary tract symptoms in multiple sclerosis patients: Review of the literature and current guidelines. *Can Urol Assoc J*. 2017 Mar-Apr;11(3-4):E110-E115. doi: 10.5489/ cuaj.4059.
188. de Se'ze M, Ruffion A, Denys P. The neurogenic bladder in multiple sclerosis: review of the literature and proposal of management guidelines. *Mult Scler*. 2007;13: 915-928. doi:10.1177/1352458506075651
189. Samar S Ayache SS, Chalah MA. Fatigue in Multiple Sclerosis-Insights Into Evaluation and Management. *Neurophysiol*. 2017;47(2), 139-171.doi:10.1016/j.neucli.2017.02.004
190. Rottoli M, Gioia SL, Frigeni B, Pathophysiology, assessment and management of multiple sclerosis fatigue: an update. *Expert Rev Neurother*. 2017;17(4). 372-379. doi:10.1080/14737175.2017.1247695
191. Gümüş H. Fatigue Can Be Objectively Measured in Multiple Sclerosis Multipl Sklerozda Yorgunluk Objektif Olarak Ölçülebilir. *Noro Psikiyatr Ars*. 2018; 55(1): 76-79. doi:10.29399/npa.23396.
192. Braley TJ; Chervin RD. Fatigue in multiple sclerosis: mechanisms, evaluation, and treatment. *SLEEP* 2010;33(8):1061-1067. doi: 10.1093/sleep/33.8.1061.
193. Murphy R, O'Donoghue S, Counihan T et al. Neuropsychiatric syndromes of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017;88(8):697-708. doi: 10.1136/jnnp-2016-3153 67.
194. Chalah MA, Ayache SS. Psychiatric event in multiple sclerosis: could it be the tip of the iceberg? *Braz J Psychiatry*. 2017;39(4):365-368. doi:10.1590/1516-4446-2016-2105.
195. Paparrigopoulos T, Ferentinos P, Kouzoupis A, et al. The neuropsychiatry of multiple sclerosis: focus on disorders of mood, affect and behaviour. *Int Rev Psychiatry*. 2010; 22(1):14-21. doi: 10.3109/09540261003589323.
196. Sparaco M, Lavorgna L, Bonavita S. Psychiatric disorders in multiple sclerosis. *J Neurol*. 2019 Jun 13. doi:10.1007/s00415-019-09426-6.
197. Silveira C, Guedes R, Maia D, et al. Neuropsychiatric Symptoms of Multiple Sclerosis: State of the Art. *Psychiatry Investig*. 2019 Dec 9. doi: 10.30773/pi.2019 .01 06.
198. Turner AP, Alschuler KN. Anxiety is more important than depression in MS - No. *Mult Scler*. 2018 Apr;24(4):442-444. doi: 10.1177/1352458517748477.
199. Patten SB, Marrie RA, Carta MG. Depression in multiple sclerosis. *Int Rev Psychiatry*. 2017;29(5):463-472. doi: 10.1080/09540261.2017.1322555.
200. Solaro C, Gamberini G, Masuccio FG. Depression in Multiple Sclerosis: Epidemiology, Aetiology, Diagnosis and Treatment. *CNS Drugs*. 2018 Feb;32(2):117-133. doi:10.1007/s40263-018-0489-5.
201. Sokolov AA, Grivaz P, Bove R. Cognitive Deficits in Multiple Sclerosis: Recent Advances in Treatment and Neurorehabilitation. *Curr Treat Options Neurol*. 2018;22(12): 53. doi: 10.1007/s11940-018-0538-x.
202. Miller EI, Morel A, Redlicka J, et al. Pharmacological and Non-pharmacological Therapies of Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis. *Curr Neuropsychopharmacol*. 2018; 16(4):475-483. doi:10.2174/1570159X15666171109132650.
203. Bakirtzis C, Ioannidis P, Messinis L, et al. The Rationale for Monitoring Cognitive Function in Multiple Sclerosis: Practical Issues for Clinicians. *Open Neurol J*. 2018 May 31;12:31-40. doi: 10.2174/1874205X01812010031.
204. Pflugshaupt T1, Geisseler O2, Nyffeler T,et al. Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis: Clinical Manifestation, Neuroimaging Correlates, and Treatment. *Semin Neurol*. 2016 Apr;36(2):203-11. doi:10.1055/s-0036-1579696.
205. Penner IK. Cognition in multiple sclerosis. *Neurodegener Dis.Manag*.2017; 7(6s),19-21. 10.2217/nmt-2017-0036.
206. Langdon DW, Amato MP, Boringa J, et al. Recommendations for a Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS). *Mult Scler*. 2012 Jun;18(6):891-8. doi: 10.1177/1352458511431076.
207. Hugos CL, Cameron MH. Assessment and Measurement of Spasticity in MS: State of the Evidence. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2019; 30;19(10):79. doi:10.1007/s11910-019-09 91-2.
208. Patejdl R, Zetl UK. Spasticity in multiple sclerosis: Contribution of inflammation, autoimmune mediated neuronal damage and therapeutic interventions. *Autoimmun Rev*. 2017 Sep;16(9):925-936. doi:10.1016/j.autrev .2017.07.004.
209. Hughes C, Howard IM. Spasticity management in multiple sclerosis. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2013 Nov;24(4):593-604. doi: 10.1016/j.pmr.2013.07.003.
210. Gold R, Oreja-Guevara C. Advances in the management of multiple sclerosis spasticity: multiple sclerosis spasticity guidelines. *Expert Rev Neurother*. 2013;13(12 Suppl):55-9. doi: 10.1586/14737175.2013.865880.
211. Vermersch P. Advances in the management of MS symptoms: recently proposed clinical management algorithms. *Neurodegener Dis Manag*. 2015;5(6):23-6. doi:10.217/ nmt.15.57.
212. Maitin IB, Cruz E. Special Considerations and Assessment in Patients with Multiple Sclerosis. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2018;29(3):473-481. doi:10.1016/j.pmr. 2018. 03.003.
213. Otero-Romero S, Sastre-Garriga J, Comi G et al. Pharmacological management of spasticity in multiple sclerosis: Systematic review and consensus paper. *Mult Scler*. 2016 Oct;22(11):1386-1396.
214. Gillian M. Keating GM. Delta-9-Tetrahydrocannabinol/ Cannabidiol Oromucosal Spray (Sativex®): A Review in Multiple Sclerosis-Related Spasticity. *Drugs*. 2017; 77(5). 563-574. 10.1007/s40265-017-0720-6.
215. Iorio R, Capone F2, Plantone D. et al. Paroxysmal ataxia and dysarthria in multiple sclerosis. *J Clin Neurosci*. 2014 Jan;21(1):174-5. doi:10.1016/j. jocn. 2013.01.031.
216. Ehling R, Bsteh G, Di Pauli F. Rethinking the importance of paroxysmal and unusual symptoms as first clinical manifestation of multiple sclerosis: They do matter. *Mult Scler Relat Disord*. 2016 Sep;9:150-4. doi: 10.1016/ j.msard .2016.07.014.
217. Rossi S, Studer V, Motta C. et al. Paroxysmal dysarthria-ataxia syndrome resolving after fingolimod treatment. *J Neurol Sci*. 2015 Mar 15;350(1-2):101-2. doi:10.1016/j.jns.2015.01. 023.
218. Di Stefano G, Maarbjerg S, Truini A. Trigeminal neu-

- ralgia secondary to multiple sclerosis: from the clinical picture to the treatment options. *J Headache Pain*. 2019 Feb 19;20(1):20. doi: 10.1186/s10194-019-0969-0.
219. Gasparini, S., Ferlazzo, E., Ascoli, M. et al. Risk factors for unprovoked epileptic seizures in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Neurol Sci* 38, 399–406 (2017) doi:10.1007/s10072-016-2803-7.
220. Bustuchina Vlaicu M. Epilepsy in multiple sclerosis as a network disease. *Mult Scler Relat Disord*. 2019 Nov;36:101390. doi: 10.1016/j.msard.2019.101390.
221. Dagiasi I, Vall V, Kumlien E. et al. Treatment of epilepsy in multiple sclerosis. *Seizure*. 2018 May;58:47-51. doi:10.1016/j.seizure.2018.04.001.
222. Mahamud Z, Burman J, Zelano J. Prognostic impact of epilepsy in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2019 Nov 5;38:101497. doi:10.1016/j.msard.2019.101497.
223. Aboud T, Schuster NM. Pain Management in Multiple Sclerosis: a Review of Available Treatment Options. *Curr Treat Options Neurol*. 2019 Nov 27;21(12):62. doi: 10.1007/s11940-019-0601-2.
224. Ceruti S. What role does multiple sclerosis play in the development of untreatable painful conditions? *Pain Manag*. 2018 Jan;8(1):37-44. doi: 10.2217/pmt-2017-0038.

Bölüm 25

SANTRAL SİNİR SİSTEMİNİN DİĞER İDİYO PATİK İNFLAMATUAR DEMİYELİZAN HASTALIKLARI VE MULTİPL SKLEROZ VARYANTLARI

Cennet Nalan KUŞ SOYDER¹

GİRİŞ

Santral sinir sisteminin idiyopatik demiyelinizan hastalıkları nedeni bilinmeyen geniş bir grup hastalığı içerir. En sık görülen multipl sklerozdur (MS). Diğerleri, hastalık başlangıcı, klinik görünümü, hastalık seyri, görüntülemelerde lezyonların lokalizasyonları ve yapısı, patolojik ve labratuar özellikleriyle MS'den farklılıklar gösterirler. Ayrıca MS kullanılan tedavilere yanıt vermemeleride önemlidir. Bu özelliklerin tanımlanması ve bilinmesi, hastalıkların doğru tanı ve erken tedavisi açısından önemlidir. Bu yazıda bu grup içinde tanımlanmış SSS'inin diğer demiyelinizan hastalıkları ve MS varyantları kısaca özetlenmiştir.

NÖROMİYELITİS OPTİKA SPEKTRUM BOZUKLUKLARI

Daha önce Devic sendromu olarak bilinen nöromiyelitis optika (NMO), başlıca optik sinirler ve spinal kordu tutan inflamatuvar lezyonlar ile karakterize santral sinir sisteminin (SSS) immün aracılı, ciddi inflamatuvar ve demiyelinizan hastalığıdır. Son yıllarda, optik sinirlerin (OS) ve spinal kodun (SK) dışında SSS'in farklı bölgelerinin etkilendiği klinik fenotipleri tanımlanmıştır (1,2). Bu bozuklukların patogenezinin anlaşılması, hastalığa özgü aquaporin-4'e (AQP4) bağlayan antikor ile ilişkileri, nöro görüntüleme özelliklerinin belirlenmesi,

önceki NMO sınıflandırmasının yeniden düzenlenmesi ile daha spesifik tanı kriterleri ve hastalık tedavi kılavuzu 2015 yılında yayınlandı ve bu grup NMO spektrum bozukluğu (NMOSD) olarak adlandırıldı (3). Tanı kriterleri, NMOSD'ları AQP4 antikor varlığına göre: seropozitif ve seronegatif veya AQP4 durumu bilinmeyenler olmak üzere ikiye ayırmıştır (4). Seronegatif grup NMOSD'ların yaklaşık %20-25'ini oluşturur. 2012 yılında seronegatif NMOSD'lı hastaların bir kısmında miyelin oligodendrosit antikorlarının (MOG) olduğu bulundu. MOG antikorlu bulunan grup AQP4 seronegatif olan NMOSD hastalarının yaklaşık % 30-40'ını oluşturur (5). Bu hastaların klinik fenotip olarak MS ve NMOSD'larda farklı olduğu görüldü ve yakın zamanda MOG antikor hastalığı (MOGAH) ayrı bir nözolojik antite olarak kabul edildi (6).

Epidemiyoloji

NMOSD genellikle sporadiktir, birkaç ailevi olgu tanımlanmıştır (3). Görülme sıklığı ve prevalansı 100.000'de sırasıyla 0.05-0.4 ve 0.52-4.4 arasındadır (7). Tüm ırkları ve etnik kökenleri etkilemesine rağmen beyaz olmayanlarda eğilim vardır. İnsidansı Martinique, Batı Hint Adaları, Asya ve Afro-Amerikan popülasyonlarında, Kafkas popülasyonlarına göre daha yüksektir. Afrikalılarda yüksek ölüm oranları bildirilmiştir (3,5,89).

¹ Uzman Doktor Cennet Nalan KUŞ SOYDER, Aydın Devlet Hastanesi Nöroloji Kliniği, cnsnyder@yahoo.com

jiyle birlikte yürütülen çalışmalar, biyolojik alandaki ilerlemeler ile SSS'inin yeni idiyopatik demiyelinizan hastalıkları tanımlanmıştır. Gelecekte benzer çalışmalar mevcut hastalıkların daha iyi anlaşılması, tedavilerin belirlenmesi yanında yeni fenotiplerin tanımlanmasında yardımcı olacaktır.

Anahtar Kelimeler: İdiyopatik, demiyelinizan hastalık, multipl skleroz, varyant.

KAYNAKLAR

1. Ungureanu A, de Seze J, Ahle G, et al. Myelin oligodendrocyte glycoprotein anti bodies in neuromyelitis optica spectrum disorder. *Rev Neurol (Paris)*. 2018;174(10):675-679. doi: 10.1016/j.neurol.2018.01.378.
2. Shahmohammadi S, Doosti R, Shahmohammadi A, et al. Autoimmune diseases associated with Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: A literature review. *Mult Scler Relat Disord*. 2019;27:350-363. doi: 10.1016/j.msard.2018.11.008.
3. Bruscolini A, Sacchetti M, La Cava M, et al. Diagnosis and management of neuromyelitis optica spectrum disorders-An update. *Autoimmun Rev*. 2018;17(3):195-200. doi:10.1016/j.autrev.2018.01.001.
4. Wildner P, Stasiolek M, Matysiak M. Differential diagnosis of multiple sclerosis and other inflammatory CNS diseases. *Mult Scler Relat Disord*. 2019;15:37:1014 52. doi:10.1016/j.msard.2019.101452.
5. Huda S, Whittam D, Bhojak M, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders. *Clin Med (Lond)*. 2019;19(2):169-176. doi: 10.7861/clinmedicine.19-2-169.
6. Wynford-Thomas R, Jacob A, Tomassini V. Neurological update: MOG antibody disease. *J Neurol*. 2019;266(5):1280-1286. doi: 10.1007/s00415-018-9122-2.
7. Rosenthal JE, Hoffman BM, Tyor WR. CNS inflammatory demyelinating disorders: MS, NMOSD and MOG antibody associated disease. *J Investig Med*. 2019 Oct 3. pii:jim-2019-001126. doi:10.1136/jim-2019-001126.
8. Chang VTW, Chang HM. Review: Recent advances in the understanding of the pathophysiology of neuromyelitis optica spectrum disorder. *Neuropathol Appl Neuroboil*. 2019; 28. doi:10.1111/nan.12574.
9. Weinshenker BG, Wingerchuk DM. Neuromyelitis Spectrum Disorders. *Mayo Clin Proc*. 2017;92(4):663-679. doi: 10.1016/j.mayocp.2016.12.014.
10. Alves Do Rego C, Collongues N. Neuromyelitis optica spectrum disorders: Features of aquaporin-4, myelin oligodendrocyte glycoprotein and double-seronegative-mediated subtypes. *Rev Neurol (Paris)*. 2018;174(6):458-470. doi:10.1016/j.neurol.2018.02.084.
11. Wu Y, Zhong L, Geng J. Neuromyelitis optica spectrum disorder: Pathogenesis, treatment, and experimental models. *Mult Scler Relat Disord*. 2019;27:412-418. doi:10.1016/j.msard.2018.12.002.
12. Lana-Peixoto MA, Talim N. Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder and Anti-MOG Syndromes. *Biomedicines*. 2019;12;7(2). pii:E42. doi:10.3390/biomedicines7020042.
13. Sepúlveda M, Sola-Valls N, Escudero D, et al. Clinical profile of patients with paraneoplastic neuromyelitis optica spectrum disorder and aquaporin-4 antibodies. *Mult Scler*. 2018 ;24(13):1753-1759. doi: 10.1177/1352458517731914.
14. Pittock SJ, Lennon VA. Aquaporin-4 autoantibodies in a paraneoplastic context. *Arch Neurol*. 2008;65(5):629-32. doi: 10.1001/archneur.65.5.629.
15. Jasiak-Zatonska M, Kalinowska-Lyszczarz A, Michalak S, et al. The Immunology of Neuromyelitis Optica-Current Knowledge, Clinical Implications, Controversies and Future Perspectives. *Int J Mol Sci*. 2016;2;17(3):273. doi:10.3390/ijms1703 0273.
16. Jarius S, Franciotta D, Paul F, et al. Cerebrospinal fluid antibodies to aquaporin-4 in neuromyelitis optica and related disorders: frequency, origin, and diagnostic relevance. *J Neuroinflammation*. 2010; 7: 52. doi: 10.1186/1742-2094-7-52.
17. Collongues N, Ayme-Dietrich E, Monassier L, et al. Pharmacotherapy for Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: Current Management and Future Options. *Drugs*. 2019 Feb;79 (2):125-142. doi: 10.1007/s40265-018-1039-7.
18. Dos Passos GR, Sato DK, Becker J, et al. Th17 Cells Pathways in Multiple Sclerosis and Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: Pathophysiological and Therapeutic Implications. *Mediators Inflamm*. 2016;2016:5314541. doi:10.1155/2016/5314541.
19. Shosha E, Pittock SJ, Flanagan E. Neuromyelitis optica spectrum disorders and pregnancy: Interactions and management. *Mult Scler*. 2017;23(14):1808-1817. doi:10.1177/ 1352458517740215.
20. Wei Y, Chang H, Li X, et al. Cytokines and Tissue Damage Biomarkers in First-Onset Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: Significance of Interleukin-6. *Neuroimmune modulation*. 2018;25(4):215-224. doi: 10.1159/000494976.
21. He D, Zhang A, Li Y, et al. Autoimmune aquaporin-4 induced damage beyond the central nervous system. *Mult Scler Relat Disord*. 2017;18:41-46. doi:10.1016/j.msard.2017.09.013.
22. Zabad RK, Stewart R, Healey KM. Pattern Recognition of the Multiple Sclerosis Syndrome. *Brain Sci*. 2017;24:7(10). pii: E138. doi: 10.3390/brainsci7100138.
23. Bradl M, Reindl M, Lassmann H. Mechanisms for lesion localization in neuromyelitis optica spectrum disorders. *Curr Opin Neurol*. 2018;31(3):325-333. doi:10.1097/WCO.0000000000000551.
24. Höftberger R, Lassmann H. Inflammatory demyelinating diseases of the central nervous system. *Handb Clin Neurol*. 2017;145:263-283. doi: 10.1016/B978-0-12-802395-2.00019-5.
25. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*. 2015;14;85(2): 177-89. doi:10.1212/ WNL.0000000000001729.
26. Narayan R, Simpson A, Fritsche K, et al. MOG antibody disease: A review of MOG antibody seropositive neuromyelitis optica spectrum disorder. *Mult Scler Relat Disord*. 2018 ;25:66-72. doi: 10.1016/j.msard.2018.07.025.

27. Zarei S, Eggert J, Franqui-Dominguez L, Comprehensive review of neuromyelitis optica and clinical characteristics of neuromyelitis optica patients in Puerto Rico. *Surg Neurol Int.* 2018;3;9:242. doi:10.4103/sni.sni-224-18.
28. Baghbanian SM, Asgari N, Sahraian MA, et al. A comparison of pediatric and adult neuro myelitis optica spectrum disorders: A review of clinical manifestation, diagnosis, and treatment. *J Neurol Sci.* 2018;15;388:222-231. doi:10.1016/j.jns.2018.02.028.
29. Rosales D, Kister I. Common and Rare Manifestations of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2016;16(6):42. doi:10.1007/s11882-016-0619-4.
30. Patterson SL, Goglin SE. Neuromyelitis Optica. *Rheum Dis Clin North Am.* 2017; 43(4) :579-591. doi: 10.1016/j.rdc.2017.06.007.
31. Flanagan EP. Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder and Other Non-Multiple Sclerosis Central Nervous System Inflammatory Diseases. *Continuum (Minneap Minn).* 2019;25(3) :815-844. doi: 10.1212/CON.0000000000000742.
32. Pittock SJ, Lucchinetti CF. Neuromyelitis optica and the evolving spectrum of autoimmune aquaporin-4 channelopathies: a decade later. *Ann N Y Acad Sci.* 2016;13:66 (1):20-39. doi: 10.1111/nyas.12794.
33. Akaishi T, Nakashima I, Sato DK, et al. Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. *Neuroimaging Clin N Am.* 2017 May;27(2):251-265. doi:10.1016/j.nic.2016.12.010.
34. Wang Y, Zhang L, Zhang B, et al. Comparative clinical characteristics of neuromyelitis optica spectrum disorders with and without medulla oblongata lesions. *J Neurol.* 2014;261 (5): 954-62. doi: 10.1007/s00415-014-7298-7.
35. Netravathi, M, Maya, B, Hari-krishna, B, et al.(2019). Clinical, Neuroimaging and Therapeutic response in AQP4-positive NMO patients from India. *Mult Scler Relat Disord.* 2019; 30:85-93. doi:10.1016/j.msard.2019.01.032.
36. Watanabe M, Nakamura Y, Michalak Z, et al. Serum GFAP and neurofilament light as biomarkers of disease activity and disability in NMOSD. *Neurology.* 2019;24;93(13):e1299-e1311. doi: 10.1212/WNL.00000000000008160.
37. Peng A, Qiu X, Zhang L, et al. Evaluation of the retinal nerve fiber layer in neuromyelitis optica spectrum disorders: A systematic review and meta-analysis. *J Neurol Sci.* 2017 Dec 15;383:108-113. doi: 10.1016/j.jns.2017.10.028.
38. Bennett JL, de Seze J, Lana-Peixoto M, Neuromyelitis optica and multiple sclerosis: Seeing differences through optical coherence tomography. *Mult Scler.* 2015 May; 21(6):678-88. doi: 10.1177/1352458514567216.
39. Yonezu T1, Ito S, Mori M, et al. "Bright spotty lesions" on spinal magnetic resonance imaging differentiate neuromyelitis optica from multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2014;20(3): 331-7. doi: 10.1177/1352458513495581.
40. Pekcevik Y, Mitchell CH, Mealy MA, et al. Differentiating neuromyelitis optica from other causes of longitudinally extensive transverse myelitis on spinal magnetic resonance imaging. *Mult Scler.* 2016;22(3):302-11. doi:10.1177/1352458515591069.
41. Chee CG, Park KS, Lee JW, et al. MRI Features of Aquaporin-4 Antibody-Positive Longitudinally Extensive Transverse Myelitis: Insights into the Diagnosis of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. *Am J Neuro-radiol.* 2018;39(4):782-787. doi:10.3174/ajnr.A5551.
42. Dutra BG, da Rocha AJ, Nunes RH, et al. Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: Spectrum of MR Imaging Findings and Their Differential Diagnosis. *Radiographics.* 2018;38 (1):169-193. doi:10.1148/rq.2018170141.
43. Zalewski NL, Morris PP, Weinshenker BG, Neurol Neurosurg Psychiatry. Ring-enhancing Spinal Cord Lesions in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. 2017;88(3): 218-225. doi:10.1136/jnnp-2016-314738.
44. Hu H, You X, Ye J. Short transverse myelitis in Chinese patients with neuromyelitis optica spectrum disorders. *Mult Scler Relat Disord.* 2018;21:78-83. doi:10.1016/j.msard.2018.02.022.
46. Kim HJ, Paul F, Lana-Peixoto MA, et al; Guthy-Jackson Charitable Foundation NMO International Clinical Consortium & Biorepository. MRI characteristics of neuro myelitis optica spectrum disorder: an international update. *Neurology.* 2015;17; 84(11):1165-73. doi: 10.1212/WNL.0000000000001367.
47. Wang KY, Chetta J, Bains P, et al. Spectrum of MRI brain lesion patterns in neuro myelitis optica spectrum disorder: a pictorial review. *Br J Radiol* 2018;91:(1086):20170690. doi: 10.1259/bjr.20170690.
48. Pekcevik Y, Orman G, Lee IH, et al. What do we know about brain contrast enhancement patterns in neuromyelitis optica? *Clin Imaging.* 2016; 40(3): 573-580. doi:10.1016/j.clinimag.2015.07.027.
49. Carnero Contentti E, Daccach Marques V, Soto de Castillo I, et al. Frequency of brain MRI abnormalities in neuromyelitis optica spectrum disorder at presentation: A cohort of Latin American patients. *Mult Scler Relat Disord.* 2018;19:73-78. doi:10.1016/j.msard.2017.11.004.
50. Cai G, He D, Chu L, et al. Paraneoplastic neuromyelitis optica spectrum disorders: three new cases and a review of the literature. *Int J Neurosci.* 2016;126 (7): 660-8. doi:10.3109/00207454.2015.1054481.
51. Borisow N, Mori M, Kuwabara S, et al. Diagnosis and Treatment of NMO Spectrum Disorder and MOG-Encephalomyelitis. *Front Neurol.* 2018;23:9:888. doi:10.3389/fneur.2018.00888.
52. Kleiter I, Gold R. Present and Future Therapies in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. *Neurotherapeutics.* 2016 ;13(1):70-83. doi:10.1007/s13311-015-0400-8.
53. de Sèze J, Kremer L, Collongues N. Neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD): A new concept. *Rev Neurol (Paris).* 2016;172(4-5):256-62. doi:10.1016/j.neurol.2016.03.003.
54. Elson L, Panicker J, Mutch K, et al. Role of intravenous immunoglobulin in the treatment of acute relapses of neuromyelitis optica: experience in 10 patients. *Mult Scler.* 2014;20 (4):501-4. doi:10.1177/1352458513495938.
55. Espiritu AI, Pasco PMD. Efficacy and tolerability of azathioprine for neuromyelitis optica spectrum disorder: A systematic review and meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord.* 2019;33: 22-32. doi: 10.1016/j.msard.2019.05.011.

56. Yang Y, Wang CJ, Wang BJ, et al. Comparison of efficacy and tolerability of azathioprine, mycophenolate mofetil, and lower dosages of rituximab among patients with neuromyelitis optica spectrum disorder. *J Neurol Sci.* 2018;15;385:192-97. doi:10.1016/j.jns.2017.12.034
57. Ciron J, Audoin B, Bourre B, et al. Recommendations for the use of Rituximab in neuro myelitis optica spectrum disorders. *Rev Neurol (Paris).* 2018;174(4):255-264. doi:10.1016/j.neurol.2017.11.005.
58. Gombolay GY, Chitnis T. Pediatric Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. *Curr Treat Options Neurol.* 2018;2:20(6):19. doi: 10.1007/s11940-018-0502-9.
59. Shaygannejad V, Fayyazi E, Badihian S, et al. Long-term tolerability, safety and efficacy of rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorder: a prospective study. *J Neurol.* 2019; 266(3):642-650. doi: 10.1007/s00415-019-09180-9.
60. Damato V, Evoli A, Iorio R. Efficacy and Safety of Rituximab Therapy in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurol.* 2016; 1;73(11):1342-1348. doi: 10.1001/jama-neurol.2016.1637.
61. Enriquez CAG, Espiritu AI, Pasco PMD. Efficacy and tolerability of mitoxantrone for neuromyelitis optica spectrum disorder: A systematic review. *J Neuroimmunol.* 2019; 15;332:126-134. doi: 10.1016/j.jneuroim.2019.04.007.
62. Ramanathan RS, Malhotra K, Scott T. Treatment of neuromyelitis optica/neuromyelitis optica spectrum disorders with methotrexate. *BMC Neurol.* 2014;15;14:51. doi:10.1186/1471-2377-14-51.
63. Kitley J, Elson L, George J, et al. Methotrexate is an alternative to azathioprine in neuromyelitis optica spectrum disorders with aquaporin-4 antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatr.* 2013;84(8):918-21. doi: 10.1136/jnnp-2012-304774.
64. Pittock SJ, Berthele A, Fujihara K, et al. Eculizumab in Aquaporin-4-Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *N Engl J Med.* 2019;15;381(7):614-625. doi:10.1056/NEJMoa1900866.
65. Pardo S, Giovannoni G, Hawkes C, et al. Editorial on: Eculizumab in aquaporin-4-positive neuromyelitis optica spectrum disorder. *Mult Scler Relat Disord.* 2019;33:A1-A2. doi: 10.1016/j.msard.2019.07.001.
66. Carreón Guarnizo E, Hernández Clares R, Castillo Triviño T, et al. Experience with tocilizumab in patients with neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurologia.* 2019;27. pii:S0213-4853(19)30033-7. doi:10.1016/j.nrl.2018.12.013.
67. Yamamura T, Kleiter I, Fujihara K, et al. Trial of Satralizumab in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *N Engl J Med.* 2019;28;381(22):2114-24. doi:10.056/NEJMoa1901747.
68. Cree BAC, Bennett JL, Kim HJ, et al.; N-MOMentum study investigators. Inebilizumab for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder (N-MOMentum): a double-blind, randomised placebo-controlled phase 2/3 trial. *Lancet.* 2019;12;394(10206):1352-1363. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31817-3.
69. Duan T, Tradtrantip L, Phuan PW. Affinity-matured 'aquaporumab' anti-aquaporin-4 antibody for therapy of seropositive neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neuropharmacology.* 2020;1;162:107827. doi:10.1016/j.neuropharm.2019.107827.
70. Zhou Y, Zhong X, Shu Y, et al. Pediatric-onset multiple sclerosis in Brazilian patients: Clinical features, treatment response and comparison to pediatric neuromyelitis optica spectrum disorders. *Mult Scler Relat Disord.* 2018;25:138-142. doi: 10.1016/j.msard.2018.07.036.
71. Fragomeni MO, Bichuetti DB, Oliveira EML. Pediatric-onset multiple sclerosis in Brazilian patients: Clinical features, treatment response and comparison to pediatric neuromyelitis optica spectrum disorders. *Mult Scler Relat Disord.* 2018;25:138-142. doi:10.1016/j.msard.2018.07.036.
72. Baghbanian SM, Sahraian MA, Naser Moghadasi A, et al. Disability and Therapeutic Response in Paediatric Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder: A Case Series from Iran. *Iran J Child Neurol.* 2019;13(3): 99-104.
73. Chitnis T. Pediatric Central Nervous System Demyelinating Diseases. *Continuum (Minneapolis Minn).* 2019;25(3):793-814. doi: 10.1212/CON.0000000000000730.
74. Nosadini M, Alper G, Riney CJ, et al. Rituximab monitoring and redosing in pediatric neuromyelitis optica spectrum disorder. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2016 21;3(1): e188. doi: 10.1212/NXI.0000000000000188.
75. Borisow N, Hellwig, Paul F. Neuromyelitis optica spectrum disorders and pregnancy: relapse-preventive measures and personalized treatment strategies. *EPMA J.* 2018;10;9(3): 249-256. doi: 10.1007/s13167-018-0143-9.
76. Nour MM, Nakashima I, Coutinho E, et al. Pregnancy outcomes in aquaporin-4-positive neuromyelitis optica spectrum disorder. *Neurology.* 2016;5;86(1):79-87. doi:10.1212/WNL.0000000000002208.
77. Klawiter EC, Bove R, Elson L, et al. High risk of postpartum relapses in neuromyelitis optica spectrum disorder. *Neurology.* 2017;28;89(22):2238-2244. doi:10.1212/WNL.0000000000004681.
78. Huang Y, Wang Y, Zhou Y, et al. Pregnancy in neuromyelitis optica spectrum disorder: A multicenter study from South China. *J Neurol Sci.* 2017;15;372:152-156. doi:10.1016/j.jns.2016.11.054.
79. Salvador NRS, Brito MNG, Alvarenga MP, et al. Neuromyelitis optica and pregnancy-puerperal cycle. *Mult Scler Relat Disord.* 2019;34:59-62. doi:10.1016/j.msard.2019.05.007.
80. Shi B, Zhao M, Geng T, et al. Effectiveness and safety of immunosuppressive therapy in neuromyelitis optica spectrum disorder during pregnancy. *J Neurol Sci.* 2017;15;377:72-76. doi: 10.1016/j.jns.2017.03.051.
81. Hardy TA, Reddel SW, Barnett MH, et al. Atypical inflammatory demyelinating syndromes of the CNS. *Lancet Neurol.* 2016;15(9):967-981. doi:10.1016/S1474-4422(16)30043-6.
82. Ramanathan S, Mohammad S, Tantsis E, et al. Clinical course, therapeutic responses and outcomes in relapsing MOG antibody-associated demyelination. *J Neurol Neurosurg Psychiatr.* 2018 ;89(2):127-137. doi: 10.1136/jnnp-2017-316880.8.
83. Zhou L, Huang Y, Li H, et al. MOG-antibody associated

- demyelinating disease of the CNS: A clinical and pathological study in Chinese Han patients. *J Neuroimmunol.* 2017; 15;305:19-28. doi:10.1016/j.jneuroim.2017.01.007.
84. Cobo-Calvo A, Ruiz A, Maillart E, et al. Clinical spectrum and prognostic value of CNS MOG autoimmunity in adults: The MOGADOR study. *Neurology.* 2018;22;90(21):e1858-e1869. doi: 10.1212/WNL.0000000000005560.
85. Reindl M, Waters P. Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies in neurological disease. *Nat Rev Neurol.* 2019;15(2):89-102. doi: 10.1038/s41582-018-0112-x.
86. Dubey D, Pittock SJ, Krecke KN, et al. Clinical, Radiologic, and Prognostic Features of Myelitis Associated With Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Autoantibody. *JAMA Neurol.* 2019;1;76(3):301-309. doi: 10.1001/jamaneurol.2018.4053.
87. Jarius S, Ruprecht K, Kleiter I, et al. MOG-IgG in NMO and related disorders: a multi center study of 50 patients. Part 2: Epidemiology, clinical presentation, radiological and laboratory features, treatment responses, and long-term outcome. *J Neuroinflammation.* 2016; 27;13(1):280. doi: 10.1186/s12974-016-0718-0.
88. Jarius S, Ruprecht K, Kleiter I, et al. MOG-IgG in NMO and related disorders: a multicenter study of 50 patients. Part 1: Frequency, syndrome specificity, influence of disease activity, long-term course, association with AQP4-IgG, and origin. *J Neuroinflammation.* 2016; 13:279. doi:10.1186/s12974-016-0717-1
89. Peschl P, Bradl M, Höftberger R, et al. Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein: Deciphering a Target in Inflammatory Demyelinating Diseases. *Front Immunol.* 2017; 8;8:529. doi: 10.3389/fimmu.2017.00529.
90. Spadaro M, Winklmeier S, Beltrán E, et al. Pathogenicity of human antibodies against myelin oligodendrocyte glycoprotein. *Ann Neurol.* 2018;84(2):315-328. doi:10.1002/ana.25291.
91. Di Pauli F, Berger T. Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody-Associated Disorders: Toward a New Spectrum of Inflammatory Demyelinating CNS Disorders? *Front Immunol.* 2018;29;9:2753. doi: 10.3389/fimmu.2018.02753.
92. Ikeda T, Yamada K, Ogawa R, et al. The pathological features of MOG antibody-positive cerebral cortical encephalitis as a new spectrum associated with MOG antibodies: A case report. *J Neurol Sci.* 2018;15;392:113-115. doi:10.1016/j.jns.2018.06.028.
93. Chen L, Chen C, Zhong X, et al. Different features between pediatric-onset and adult-onset patients who are seropositive for MOG-IgG: A multicenter study in South China. *J Neuroimmunol.* 2018;15;321:83-91. doi:10.1016/j.jneuroim.2018.05.014.
94. Chen JJ, Flanagan EP, Jitrapakulsan J, et al. Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody-Positive Optic Neuritis: Clinical Characteristics, Radiologic Clues, and Outcome. *Am J Ophthalmol.* 2018; 195:8-15. doi:10.1016/j.ajo.2018.07.020.
95. Jurynczyk M, Messina S, Woodhall MR, et al. Clinical presentation and prognosis in MOG-antibody disease: a UK study. *Brain.* 2017;1;140(12):3128-3138. doi:10.1093/brain/awx276.
96. Chen C, Liu C, Fang L, et al. Different magnetic resonance imaging features between MOG antibody- and AQP4 antibody-mediated disease: A Chinese cohort study. *J Neurol Sci.* 2019;15;405:116430. doi:10.1016/j.jns.2019.116430.
97. Kitley J, Waters P, Woodhall M, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders with aquaporin-4 and myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibodies: a comparative study. *JAMA Neurol.* 2014;71:276-83. doi:10.1001/jamaneurol.2013.5857
98. Hamid SHM, Whittam D, Saviour M, et al. Seizures and Encephalitis in Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein IgG Disease vs Aquaporin 4 IgG Disease. *JAMA Neurol.* 2018; 1;75(1):65-71. doi: 10.1001/jamaneurol.2017.3196.
99. Budhram A, Mirian A, Le C, et al. Unilateral cortical FLAIR-hyperintense Lesions in Anti-MOG-associated Encephalitis with Seizures (FLAMES): characterization of a distinct clinico-radiographic syndrome. *J Neurol.* 2019;266(10):2481-2487. doi: 10.1007/s00415-019-09440-8.
100. Tao R, Qin C, Chen M, et al. Unilateral cerebral cortical encephalitis with epilepsy: a possible special phenotype of MOG antibody-associated disorders. *Int J Neurol.* 2020;23: 1-6. doi: 10.1080/00207454.2020.1720676.
101. Liu H, Zhou H, Wang J, et al. The prevalence and prognostic value of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody in adult optic neuritis. *J Neurol Sci.* 2019;15;396:225-231. doi:10.1016/j.jns.2018.11.029.
102. Salama S, Khan M, Levy M, et al. Radiological characteristics of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody disease. *Mult Scler Relat Disord.* 2019; 29:15-22. doi: 10.1016/j.msard.2019.01.021.
103. Baumann M, Grams A, Djurdjevic T, et al. MRI of the first event in pediatric acquired demyelinating syndromes with antibodies to myelin oligodendrocyte glycoprotein. *J Neurol.* 2018;265(4):845-855. doi: 10.1007/s00415-018-8781-3.
104. Jarius S, Paul F, Aktas O, et al. MOG encephalomyelitis: international recommendations on diagnosis and antibody testing. *J Neuroinflammation.* 2018;3;15(1): 134. doi:10.1186/s12974-018-1144-2.
105. Anilkumar AC, Foris LA, Tadi P. Acute Disseminated Encephalomyelitis (ADEM). StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019 Jan-.2019 Sep 28.
106. Gray MP, Gorelick MH. Acute Disseminated Encephalomyelitis. *Pediatr Emerg Care.* 2016;32(6):395-400. doi: 10.1097/PEC.0000000000000825.
107. Carreira J, Casella MI, Ascensão BB, et al. Acute disseminated encephalomyelitis, a rare post-malaria neurological complication: Case report and review of the literature. *Travel Med Infect Dis.* 2019 Mar-Apr; 28:81-85. doi:10.1016/j.tmaid.2018.03.005.
108. Cole J, Evans E, Mwangi M, et al. Acute Disseminated Encephalomyelitis in Children: An Updated Review Based on Current Diagnostic Criteria. *Pediatr Neurol.* 2019;100:26-34. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2019.06.017.
109. Berzero G, Cortese A, Ravaglia S, et al. Diagnosis and therapy of acute disseminated encephalomyelitis and its variants. *Expert Rev Neurother.* 2016;16(1):83-101. doi:10.1586/14737175.2015.1126510.

110. Pohl D, Alper G, Van Haren K, et al. Acute disseminated encephalomyelitis: Updates on an inflammatory CNS syndrome. *Neurology*. 2016;30;87(9 Suppl 2):S38-45. doi:10.1212/ WNL. 0000000000002825.
111. Esposito S, Di Pietro GM, Madini B, et al. A spectrum of inflammation and demyelination in acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) of children. *Autoimmun Rev*. 2015;14(10):923-9. doi: 10.1016/j.autrev.2015.06.002.
112. Losavio FA, Mirabella M, Tricoli L, et al. A unique case of multiphasic ADEM or what else? *Mult Scler Relat Disord*. 2019;35:73-75. doi:10.1016/j.msard.2019. 07.012.
113. Scolding N. Acute disseminated encephalomyelitis and other inflammatory demyelinating variants. *Handb Clin Neurol*. 2014;122:601-11. doi:10.1016/B978-0-444-52001-2.00026-1
114. Taieb G, Allou T, Labauge P. Therapeutic Approaches in CLIPPERS. *Curr Treat Options Neurol*. 2017;19(5):17. doi: 10.1007/s11940-017-0455-4.
115. Pittock SJ, Debruyne J, Krecke KN, et al. Chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS). *Brain*. 2010;133(9): 2626-34. doi: 10.1093/brain/awq164.
116. Taieb G, Mulero P, Psimaras D, et al. CLIPPERS and its mimics: evaluation of new criteria for the diagnosis of CLIPPERS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2019;90(9):1027-1038. doi: 10.1136/jnnp-2018-318957.
117. Tobin WO, Guo Y, Krecke KN, et al. Diagnostic criteria for chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS). *Brain*. 2017;140(9):2415-2425. doi:10.1093/brain/awx200.
118. Zalewski NL, Tobin WO. CLIPPERS. *Neurol Neurosci Rep*. 2017;17(9):65. doi:10. 1007/s11910-017-0773-7.
119. Rössling R, Pehl D, Lingnau M, Prüss H. A case of CLIPPERS challenging the new diagnostic criteria. *Brain*. 2018 ;141(2):e12. doi: 10.1093/brain/awx335.
120. Joshi K, Golden T, Ghazala S. CLIPPERS: An Increasingly Recognized Chronic Inflammatory Central Nervous System Disorder. *Am J Med*. 2019;132(2):e35-e36. doi:10.1016/j.amjmed.2018.09.034.
121. Algahtani H, Shirah B, Alassiri A, et al. Tumefactive demyelinating lesions: A comprehensive review. *Mult Scler Relat Disord*. 2017;14:72-79. doi:10.1016 /j.msard.2017.04.003.
122. Frederick MC, Cameron MH. Tumefactive Demyelinating Lesions in Multiple Sclerosis and Associated Disorders. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2016;16(3):26. doi:10.1007/s11910-016-0626-9.
123. Sánchez P, Meca-Lallana V, Barbosa A, et al. Tumefactive demyelinating lesions of 15 patients: Clinico-radiological features, management and review of the literature. *J Neurol Sci*. 2017;381:32-38. doi:10.1016/j.jns.2017.08.005.
124. Abdoli M, Freedman MS. Neuro-oncology dilemma: Tumour or tumefactive demyelinating lesion. *Mult Scler Relat Disord*. 2015;4(6):555-66. doi: 10.1016/ j.msard.2015.07.013.
125. Hardy TA. Pseudotumoral demyelinating lesions: diagnostic approach and long-term outcome. *Curr Opin Neurol*. 2019;32(3):467-474. doi: 10.1097/WCO.0000000000000683.
126. Bevan CJ, Cree BA. Fulminant Demyelinating Diseases of the Central Nervous System. *Semin Neurol*. 2015;35(6):656-66. doi: 10.1055/s-0035-1564682.
127. Hardy TA, Chataway J. Tumefactive demyelination: an approach to diagnosis and management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84(9):1047-53. doi:10.1136/jnnp-2012-304498
128. Sánchez P, Meca-Lallana V, Vivancos J. Tumefactive multiple sclerosis lesions associated with fingolimod treatment: Report of 5 cases. *Mult Scler Relat Disord*. 2018;25:95-98. doi: 10.1016/j.msard.2018.07.001.
129. Hu W, Lucchinetti CF. The pathological spectrum of CNS inflammatory demyelinating diseases. *Semin Immunopathol*. 2009;31(4):439-53. doi:10.1007/s00 281-009-0178-z.
130. Ayrignac X, Carra-Dallière C, Labauge P. Atypical inflammatory demyelinating lesions and atypical multiple sclerosis. *Revue Neurol*;174(6),408-418. doi:10.1016/j.neurol.201803.00
131. Rovira Á, Auger C, Rovira A. Other noninfectious inflammatory disorders. *Handb Clin Neurol*. 2016;135:425-446. doi:10.1016/B978-0-444-53485-9.00021-0.
132. Altintas A, Petek B, Isik N, et al. Clinical and radiological characteristics of tumefactive demyelinating lesions: follow-up study. *Mult Scler*. 2012;18(10): 1448-53.
133. Patriarca L, Torlone S, Ferrari F, et al. Is size an essential criterion to define tumefactive plaque? MR features and clinical correlation in multiple sclerosis. *Neuro radiol J*. 2016;29(5): 384-9. doi:10.1177/1971400916665385.
134. Hardy TA , Tobin WO , Lucchinetti CF. Exploring the Overlap Between Multiple Sclerosis, Tumefactive Demyelination and Baló's Concentric Sclerosis. *Mult Scler*. 2016;22 (8)986-92. doi: 10.1177/1352458516641776
135. Purohit B, Ganewatte E, Schreiner B, et al. Baló's Concentric Sclerosis with Acute Presentation and Co-Existing Multiple Sclerosis-Typical Lesions on MRI. *Case Rep Neurol*. 2015; 28;7(1):44-50. doi: 10.1159/000380813.
136. Amini Harandi A, Esfandani A, Pakdaman H, et al. Baló's concentric sclerosis: an update and comprehensive literature review. *Rev Neurosci*. 2018;27;29(8):873-882. doi:10.1515 /revneu ro-2017-0096.
137. Nader Kawachi JA, Andrade Magdaleno Mde L, Peñaherrera CA, et al. Early diagnosis of Baló's concentric sclerosis by diffusion tensor tractography: a case report and literature review. *Medwave*. 2016;14;16(2):e6402. doi:10.5867/medwave.2016. 02.6402.
138. Gobbin F, Marangi A, Orlandi R, et al. A case of acute fulminant multiple sclerosis treated with alemtuzumab. *Mult Scler Relat Disord*. 2017;17:9-11. doi:10.1016/j.msard.2017. 06.007.
139. Capello E, Mancardi GL. Marburg type and Baló's concentric sclerosis: rare and acute variants of multiple sclerosis. *Neurol Sci*. 2004;25 Suppl 4:S361-3 J
140. Jarius S, Haas J, Paul F, et al. Wildemann Myelinoclastic diffuse sclerosis (Schilder's disease) is immunologically distinct from multiple sclerosis: results from retrospective analysis of 92 lumbar punctures. *Neuroinflammation*. 2019;28;16(1):51. doi:10.1186/s12974-019-1425-4.

Bölüm 26

POLİNÖROPATİLER

Fatma ALTUNTAŞ KAYA¹

GİRİŞ

Periferik sinirlerin aynı nedenle yaygın tutulum ve hastalık tablosu oluşturmalarına polinöropati denir. Polinöropatiler yetişkinlerde periferik sinirleri en sık tutan hastalıktır. Periferik sinirleri tutan hastalıklar hereditör veya edinsel olarak iki ayrı başlık altında incelenebilir.

Periferik nöropatiler ile nöroloji pratiğinde çok sık karşılaşılmaktadır. 2015 te yapılan bir insidans çalışmasında polinöropati (PNP) insidansı 18 yaş ve üzeri erişkinlerde yılda 100.000 de 77 olarak bulunmuştur. Diyabetik PNP %32 oranında en sık görülen PNP iken, takiben kriptojenik aksonal PNP (%26), toksik PNP (%14) ve immün aracı PNP (%9) sırasıyla görülen PNP 'ler olarak bulunmuştur (1).

Polinöropatilerde klinik tanıya hastada polinöropati varlığının gösterilmesi ve daha sonra bunun hangi nedene bağlı olduğunun ortaya konması ile gidilir. Bazen başka bir hastalığın semptomu olarak da görülebilen bu tabloyu ortaya çıkarabilen çok çeşitli etiyolojik nedenler vardır (2).

Polinöropatiler; etkiledikleri liflerin motor, duyuşal, otonomik olmasına göre semptom verirler. Motor liflerin tutulumu; kaslarda güçsüzlük, atrofi, kramplar, reflekslerde azalma yaparken; duyuşal liflerin tutulumu ile hissiyetlik, yanıcı-batıcı ağrılar, paresteziler, hipoestezi, karıncalanma, derin

duyu tutulumuna bağlı ataksi görülebilir. Otonom liflerin tutulumunda ise ortostatik bulgular, cilt değişiklikleri, mesane-barsak fonksiyon bozuklukları ortaya çıkabilir (3). Elektrofizyolojik testler; tutulumun nöropati veya myopati olduğunu ayırt etmede, nöropatik tutulumun hangi nedene bağlı (polinöropatiye veya periferik sinirlerde poliradikülönöropatiye (ör: lomber stenoza) sekonder) geliştiği hakkında bilgi verir. Tutulum aksonal veya demyelinizan karakterdedir (4). EMG'de demyelinizan bulgular; ileti hızlarında yavaşlama, ileti blokları, temporal dispersiyon, distal latans ve F dalga latansında uzamadır. Aksonal bulgular; ileti hızları göreceli olarak korunmuşken birleşik kas aksiyon potansiyellerinde azalma şeklinde ortaya çıkar. İğne EMG'de akut dönemde denervasyon potansiyelleri, kronik dönemde nörojenik motor ünite potansiyelleri görülür (5). İnflamatuvar tutulum düşünülüyorsa BOS (beyin omurilik sıvısı) incelemesi yapılmazdır. Periferik sinir biyopsisi noninvaziv testlerle tanı konulamayan subakut ve kronik seyirli hastalarda amiloid, vaskülit veya bazı enfeksiyöz (lepra) ajanlar düşünülüyorsa yapılmalıdır (6).

Nörolojik muayane ve EMG'nin normal olabileceği ince lif nöropatisi olan hastalarda otonom tutulumu değerlendirmede sudomotor deri yanıtları, tilt testi, valsava manevrası ile kan basıncı ölçümünden yararlanılır. Kantitatif duysal testler

¹ Uzm. Dr. Fatma ALTUNTAŞ KAYA. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nöroloji Yoğun Bakımı, altnts.fatma@yahoo.com

Sonuç: Polinöropatilerde tutulumun akut veya kronik başladığı, nasıl ilerlediği klinik olarak ortaya konulmalı ve nedene yönelik spesifik tedavi başlanmalıdır. Periferik sinir tutulumunun altında yatan nedenin saptanamadığı durumlarda hasta- lar tanı ve tedavi için ileri merkezlere sevk edil- melidir.

Anahtar kelimeler: Polinöropati, aksonal, demyelinizan

KAYNAKLAR

1. Visser, Nora A., et al. Incidence of polyneuropathy in Utrecht, the Netherlands. *Neurology*, 2015, 84.3: 259-264.
2. Barohn RJ. Approach to Peripheral Neuropathy and Neuronopathy. *Semin Neurol*. 1998;18(1):7-18
3. Sommer C, Geber C, Young P, et al. Polyneuropathies. *Dtsch Arztebl Int*. 2018;115(6):83-90. doi:10.3238/arztebl.2018.083
4. England, J. D., Gronseth, G. S., Franklin, et al. Distal symmetric polyneuropathy: a definition for clinical research: report of the American Academy of Neurology, the American Association of Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology*, 2005; 64(2), 199-207.
5. Anlar, Ömer. Periferik Nöropatilerde EMG Bulguları. *Türkiye Klinikleri Neurology-Special Topics*, 2013; 6.3: 62-65.
6. England, J. D., et al. Distal symmetric polyneuropathy: a definition for clinical research: report of the American Academy of Neurology, the American Association of Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology*, 2005, 64.2: 199-207.
7. Gibbons CH, Illigens BM, Wang N, et al. Quantification of sudomotor innervation: a comparison of three methods. *Muscle Nerve*. 2010;42(1):112-119. doi:10.1002/mus.21626
8. England, J. D., et al. Practice parameter: evaluation of distal symmetric polyneuropathy: role of autonomic testing, nerve biopsy, and skin biopsy (an evidence-based review): report of the American Academy of Neurology, American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology*, 2009, 72.2: 177-184.
9. Eggermann K, Gess B, Häusler M, et al. Hereditary Neuropathies. *Dtsch Arztebl Int*. 2018;115(6):91-97.
10. Pareyson D, Scaioli V, Laura M. Clinical and electrophysiological aspects of Charcot-Marie-Tooth disease. *Neuromolecular Med* 2006; 8:3 - 22.
11. Mersyanova, Irina V., et al. Screening for mutations in the peripheral myelin genes PMP22, MPZ and Cx32 (GJB1) in Russian Charcot-Marie-Tooth neuropathy patients. *Human Mutation*, 2000, 15.4: 340-347.
12. Uptodate(2019).https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=NEURO%2F72688&topicKey=PE-DS%2F6220&source=see_link
13. Rudnik- Schöneborn, Sabine, et al. Pregnancy and delivery in Charcot-Marie-Tooth disease type 1. *Neurology*, 1993, 43.10: 2011-2011.
14. Hagberg B, Lyon G. Pooled European series of hereditary peripheral neuropathies in infancy and childhood. A "correspondence work shop" report of the European Federation of Child Neurology Societies (EFCNS). *Neuropediatrics* 1981; 12:9.
15. Vallat JM, Tazir M, Magdelaine C, et al: Autosomal-recessive Charcot-Marie-Tooth diseases. *J Neuropathol Exp Neurol* 2005; 64: pp. 363-370
16. Kamholz J, Menichella D, Jani A, et al. Charcot-Marie-Tooth disease type 1: molecular pathogenesis to gene therapy. *Brain* 2000; 123 (Pt 2):222.
17. Dematteis M, Pépin JL, Jeanmart M, et al. Charcot-Marie-Tooth disease and sleep apnoea syndrome: a family study. *Lancet* 2001; 357:267.
18. Mouton P, Tardieu S, Gouider R, et al. Spectrum of clinical and electrophysiologic features in HNPP patients with the 17p11.2 deletion. *Neurology* 1999; 52:1440.
19. Tackenberg B, Möller JC, Rindock H, et al. CNS involvement in hereditary neuropathy with pressure palsies (HNPP). *Neurology* 2006; 67:2250.
20. Planté-Bordeneuve V, Guiochon-Mantel A, Lacroix C, et al. The Roussy-Lévy family: from the original description to the gene. *Ann Neurol* 1999; 46:770.
21. Keller MP, Chance PF. Inherited peripheral neuropathy. *Semin Neurol* 1999; 19:353.
22. Reilly MM. Axonal Charcot-Marie-Tooth disease: the fog is slowly lifting! *Neurology* 2005; 65:186.
23. Uptodate 2019. Charcot-Marie-Tooth disease: Genetics, clinical features, and diagnosis. <https://www.uptodate.com/contents/charcot-marie-tooth-disease-genetics-clinical-features-and-diagnosis>
24. Bouhouche A, Benomar A, Birouk N, et al. A locus for an axonal form of autosomal recessive Charcot-Marie-Tooth disease maps to chromosome 1q21.2-q21.3. *Am J Hum Genet* 1999; 65:722.
25. Fridman V, Bundy B, Reilly MM, et al. CMT subtypes and disease burden in patients enrolled in the Inherited Neuropathies Consortium natural history study: a cross-sectional analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015; 86:873.
26. Saporta MA. Charcot-Marie-Tooth disease and other inherited neuropathies. *Continuum (Minneapolis)* 2014; 20:1208.
27. Nicholson G, Nash J. Intermediate nerve conduction velocities define X-linked Charcot-Marie-Tooth neuropathy families. *Neurology* 1993; 43:2558.
28. Ouvrier RA, McLeod JG, Conchin TE. The hypertrophic forms of hereditary motor and sensory neuropathy. A study of hypertrophic Charcot-Marie-Tooth disease (HMSN type I) and Dejerine-Sottas disease (HMSN type III) in childhood. *Brain* 1987; 110 (Pt 1):121.
29. Parman Y, Battaloglu E, Baris I, et al. Clinicopathological and genetic study of early-onset demyelinating neuropathy. *Brain* 2004; 127:2540.
30. Charnas L, Trapp B, Griffin J. Congenital absence of peripheral myelin: abnormal Schwann cell develop-

- ment causes lethal arthrogryposis multiplex congenita. *Neurology* 1988; 38:966.
31. González-Duarte, A., Cárdenas-Soto, K., Fueyo, O., et al. (2019). Small fibre neuropathy assessments in early stages of hATTR amyloidosis. *Amyloid*, 26(sup1), 55-56.
32. Neubauer, Katharina et al. "Hereditary neuralgic amyotrophy in childhood caused by duplication within the SEPT9 gene: A family study." *Cytoskeleton* (Hoboken, N.J.) vol. 76,1 (2019): 131-136.
33. Fridman V, Reilly MM. Inherited Neuropathies. *Semin Neurol* 2015; 35:407.
34. Houlden H, King R, Blake J, et al. Clinical, pathological and genetic characterization of hereditary sensory and autonomic neuropathy type 1 (HSAN I). *Brain* 2006; 129:411.
35. Kuhlenbäumer G, Timmerman V. Giant axonal neuropathy. *GeneReviews*. www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1136/ (Accessed on December 07, 2011).
36. Ali, F., Kumar, N., Dyck, P. Et al. (2019). Porphyria: A rare differential diagnosis of polyradiculoneuropathy. *Journal of the neurological sciences*, 402, 153-155.
37. Edwards, James L., et al. Diabetic neuropathy: mechanisms to management. *Pharmacology & therapeutics*, 2008, 120.1: 1-34.
38. Boulton Andrew JM, et al. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes care*, 2005, 28.4: 956-962.
39. Fraser CL, Arief AI. Nervous System Complications in Uremia. *Ann Intern Med*. 1988;109:143-153.
40. Yosipovitch G, Yarnitsky D, Mermelstein V, et al. Paradoxical heat sensation in uremic polyneuropathy. *Muscle Nerve* 1995; 18:768.
41. Asbury, A. K. Neuropathies with renal failure, hepatic disorders, chronic respiratory insufficiency, and critical illness. *Peripheral neuropathy*, 1993, 1251-1257.
42. Latronico N, Bertolini G, Guarneri B, et al. Simplified electrophysiological evaluation of peripheral nerves in critically ill patients: the Italian multi-centre CRIMYNE study. *Crit Care* 2007; 11:R11.
43. Sommer, Claudia et al. "Polyneuropathies." *Deutsches Arzteblatt international* vol. 115,6 (2018): 83-90.
44. Cinemre, Hakan, et al. Hematologic effects of levothyroxine in iron-deficient subclinical hypothyroid patients: a randomized, double-blind, controlled study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2009, 94.1: 151-156.
45. Bilgrami, Mohammed; O'keefe, Paul. Neurologic diseases in HIV-infected patients. In: *Handbook of clinical neurology*. Elsevier, 2014. p. 1321-1344.
46. Agrawal, Amit, et al. Neurological manifestations of Hansen's disease and their management. *Clinical neurology and neurosurgery*, 2005, 107.6: 445-454.
47. Jacobs BC, Rothbarth PH, van der Meché FG, et al. The spectrum of antecedent infections in Guillain-Barré syndrome: a case-control study. *Neurology* 1998; 51: 1110-15.
48. Asbury AK, Cornblath DR. Assessment of current diagnostic criteria for Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 1990; 27 (suppl): S21-24.
49. Hughes, R. A., & Cornblath, D. R. (2005). Guillain-Barré syndrome. *The Lancet*, 366(9497), 1653-1666.
50. Shahrizaila, Nortina, et al. Two sets of nerve conduction studies may suffice in reaching a reliable electrodiagnosis in Guillain-Barré syndrome. *Clinical Neurophysiology*, 2013, 124.7: 1456-1459.
51. Willison, H. J., Jacobs, B. C., & van Doorn, P. A. (2016). Guillain-Barré syndrome. *The Lancet*, 388(10045), 717-727.
52. Rotta, Francisco T., et al. The spectrum of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Journal of the neurological sciences*, 2000, 173.2: 129-139.
53. Köller, H., Kieseier, B. C., Jander, S., et al. (2005). Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *New England Journal of Medicine*, 352(13), 1343-1356.
54. McCombe PA, Pollard JD, McLeod JG. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. A clinical and electrophysiological study of 92 cases. *Brain* 1987; 110 (Pt 6):1617.
55. Lewis RA, Sumner AJ, Brown MJ, et al. Multifocal demyelinating neuropathy with persistent conduction block. *Neurology* 1982; 32:958.
56. Saperstein DS, Katz JS, Amato AA, et al. Clinical spectrum of chronic acquired demyelinating polyneuropathies. *Muscle Nerve* 2001; 24:311.
57. Joint Task Force of the EFNS and the PNS. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society--First Revision. *J Peripher Nerv Syst* 2010; 15(4):373-373.
58. Joint Task Force of the EFNS, the PNS. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of multifocal motor neuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society - first revision. *J Peripher Nerv Syst*. 2010;15(4):295-301.
59. Lawson, VH.; Arnold, et al. Multifocal motor neuropathy: a review of pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 2014, 10: 567.
60. Dimachkie, M. M., Barohn, R. J., & Katz, J. (2013). Multifocal motor neuropathy, multifocal acquired demyelinating sensory and motor neuropathy, and other chronic acquired demyelinating polyneuropathy variants. *Neurologic clinics*, 31(2), 533-555.
61. Bentes C, de Carvalho M, Evangelista T, et al. Multifocal motor neuropathy mimicking motor neuron disease: nine cases. *J Neurol Sci*. 1999;169(1-2):76-79
62. Collins, MP; Arnold, WD; Kissel, John T. The neuropathies of vasculitis. *Neurologic clinics*, 2013, 31.2: 557-595.
63. Antoine, J. C., & Camdessanché, J. P. (2007). Peripheral nervous system involvement in patients with cancer. *The Lancet Neurology*, 6(1), 75-86.
64. Donofrio PD, Alessi AG, Albers JW et al. (1989). Electrodiagnostic evolution of carcinomatous sensory neuropathy. *Muscle Nerve* 12: 508-513.
65. Koike, H., & Sobue, G. (2013). Paraneoplastic neuropathy. *Peripheral Nerve Disorders*, 713-726.
66. Keime-Guibert F, Graus F, Fleury A, et al. Treatment of paraneoplastic neurological syndromes with anti-

neuronal antibodies (Anti-Hu, anti-Yo) with a combination of immunoglobulins, cyclophosphamide, and methylprednisolone. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000;68(4):479-482.

67. Seretny, M, et al. Incidence, prevalence, and predictors of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a systematic review and meta-analysis. *PAIN*®, 2014, 155.12: 2461-2470.
68. TÜRK BÖRÜ, Ülkü, et al. Chemotherapy Induced Toxic Polyneuropathy in Cancer Patients. *Ok Meydanı Tıp Dergisi*. 2016; 32(2):69-74.

Bölüm 27

NÖROPATİK AĞRI VE PERİFERİK NÖROPATİLER

Tuğçe TOPTAN¹

GİRİŞ

Nöropatik ağrı diğer ağrı türlerinden farklı olup tanınmasında, ayırıcı tanısının yapılmasında ve tedavisinde güçlükler yaşanmaktadır. Periferik nöropatiler ise birçok hastalığın komponenti olarak ortaya çıkabilmekte ve etiyolojisi, patolojisi, hastalığın şiddeti ve tedavisi farklılıklar göstermektedir. Bu bölümde nöropatik ağrı tanımı, ayırıcı tanısı, tedavisi ve sık karşılaştığımız periferik nöropatiler anatomi, patofizyoloji ve tedavi rehberliğinde anlatılmıştır.

Nöropatik Ağrı

Nöropatik ağrı somatosensoriyel sistemi etkileyen bir hastalık veya lezyonun doğrudan sonucu olarak ortaya çıkan ağrı olarak tanımlanmıştır (1). Nöropatik ağrı prevelansı tam olarak bilinmemekle birlikte, Avrupada yapılan iki popülasyon bazlı çalışmada ağırlıklı olarak nöropatik kökenli ağrıların prevelansı %8 (2) ; nöropatik komponentleri de içeren ağrıların prevelansı %7 (3) bulunmuştur. Santral veya periferik sinir sisteminde sinir hasarına neden olan çok çeşitli uyarılar nöropatik ağrıya neden olurken, ağrının karakteristik klinik bulguları oldukça benzerdir (4). Somatosensöriyel sinirler ciltten, kaslardan, eklemlerden ve fasyadan kaynaklanır ve sinyalleri spinal korda ve sonunda ileri işleme için beyne götüren termo-

reseptörler, mekanoreseptörler, kemoreseptörler, pruriseptörler ve nosiseptörleri içerirler. Duyusal süreçlerin çoğu daha sonra kortekse yönlendirilmek üzere önce talamik çekirdeklere uğrar. Somatosensöriyel sinir sisteminin lezyonları veya hastalıkları, duyusal sinirlerin spinal kord ve beyine değişmiş veya düzensiz iletilmesine neden olabilir. Bu duruma verilebilecek sık örnekler tablo 1 de gösterildiği gibi postherpetik nevralji, trigeminal nevralji, ağrılı radikülopati, diyabetik nöropati, HIV enfeksiyonu, lepra, amputasyon, periferik sinir hasarı ve inme (santral nöropatik ağrı nedeni) olabilir (5).

Nöropatik ağrı mekanizmalarını anlamaya yönelik birçok hücrel ve moleküler çalışma yapılmıştır. Sinir hasarı sonrası gelişen patolojik değişiklikler periferik reseptörlerden kortekse kadar devam eden yol (periferik sinir sonlanmaları, sinir gövdesi, spinal kord, beyin sapı merkezleri, subkortikal ve kortikal yapılar) üzerinde çeşitli seviyelerde meydana gelebilir. Bu değişiklikler periferik sensitizasyon, ektopik boşalmalar, santral sensitizasyon, iyon kanallarında değişiklikler, inen modulator ağrı yollarındaki değişikliklerdir. Sodyum kanal disfonksiyonu ektopik deşarjların oluşmasında büyük rol oynar. Hastalar ani keskin ağrı atakları yaşarlar. Bu ataklar hasarlı sinirlerde sodyum kanal disfonksiyonu ile ilişkili spontan

¹ Nöroloji Uzmanı/Algoloji Yandal Asistanı, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Algoloji Bilim Dalı. tugcetoptan@hotmail.com

Rudimanter bir servikal kosta veya C7 vertebra-
nın elonge transvers processinden proksimal
birinci kostaya uzanan radyolusen gergin bir bant
gibi konjenital anomalilerden kaynaklanır. Gerçek
N-TOS, genellikle genç ve orta yaştaki kadınları
etkiler ve tek taraflıdır. Aslında motor bir send-
rom olduğu için, tipik olarak, lateral tenar emi-
nenste, intrinsik el kaslarında bazen de alt truncus
innerve önkol kaslarında zaaf olmadan hastalar
farkedemez. Medial kol ve önkol boyunca (Medi-
al brakial kutanöz ve medial antebraial kutanöz
sinirlerin dağılımında), bazen de el içine yayılan
hafif şiddette intermittan ağrı bulunur. Altta yatan
patoloji neredeyse yalnızca akson kaybıdır (48).
Tanıda direkt grafi ile rudimenter servikal kosta,
elonge C7 transvers process ve klavikula anor-
mallikleri gösterilebilir. MR ve BT diğer ayırıcı
tanıları dışlamak için kullanılabilir.

Lumbosakral pleksopatiler:

Lumbosakral plexus L1-S3 köklerinin ante-
rior ramuslarının birleşmesi ile oluşur ve tüm alt
ekstremité sinirleri buradan kaynaklanır. Lom-
ber plexus L1-L4 köklerinden oluşur ve femoral,
obturator, iliohipogastrik, ilioinguinal, genitofe-
moral, lateral femoral kutanöz dallarını verir. Alt
lumbosakral plexus ise L5-S3 köklerinden oluşur,
L4'ten de ek dal alır. Siyatik, superior gluteal, infe-
rior gluteal, posterior kutanöz sinirleri verir (46).
Plexus psoas kasının ve peritonun arkasında yer-
leşmiştir. Plexusun üst kısmı alt ve ön karın kas-
larının, kalça fleksiyonu ve addüksiyonunun, diz
ekstansiyonunun motor innervasyonunu; kasık,
ön, medial ve lateral uyluk; bileğe kadar bacağın
medial kısmının duyuşal innervasyonunu sağlar.
Plexusun alt kısmı kalça abdüksiyonun ve eks-
tansiyonu, diz fleksiyonu, ayak bileği eklemindeki
tüm hareketlerin, üriner ve anal sfinkterlerin mo-
tor innervasyonunu; uyluk arkası, kalça ve peri-
neal bölge de dahil olmak üzere, diz altındaki alt
ekstremitenin (alt bacağın medial kısmı hariç) du-
yuşal innervasyonunu sağlar. Semptomları, plek-
susun hangi bölümünün tutulduğuna bağlı olarak
değişmektedir (55).

Etiyolojide neoplazi, infeksiyon, travma, pelvik
kanserler nedeni ile alınan radyoterapi, retroperi-
tonda veya pelvik alanda yerleşmiş hematoma ve
diğer vasküler lezyonlar, mekanik veya gerilme
yaralanmaları, iskemi, inflamasyon, infiltrasyon
(amiloid) ve idiyopatik nedenler bildirilmiştir
(55).

Lumbosakral pleksusu etkileyen bir lezyon bel
ağrısı, kalça, pelvik ağrı veya siyatik ağrısı ile orta-
ya çıkabilir. Ana bulgu değişen şiddette nöropatik
ağrıdır. Ağrı tek bir sinir dağılım alanından daha
geniş bir alanda ortaya çıkar ve parestezi, uyuşuk-
luk ve güçsüzlük eşlik edebilir. İlgili kaslarda güç-
süzlük ve refleks anormallikleri olabilir (44).

Sonuç

Nöropatik ağrı yakınması ile klinik pratikte
sıkça karşılaşılmaktadır. Nöropatik ağrının ta-
nımı, etiyolojisi, tedavi seçenekleri ve periferik
nöropatiler bu bölümde kliniğe yardımcı olması
amacı ile tartışılmıştır. Halen etiyolojisi hakkında
tam bilgi sahibi olmadığımız ve bu nedenle teda-
visinde başarısızlıklar yaşayabildiğimiz nöropatik
ağrı çalışmaları araştırmaya açık bir alan olarak
kalmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Periferik nöropatiler,
nöropatik ağrı, periferik sinirler

KAYNAKLAR

1. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN et al. Redefinition of neuropathic pain and a grading system for clinical use: consensus statement on clinical and research diagnostic criteria. *Neurology*. 2008; 70:1630–5.
2. Torrance N, Smith BH, Bennett MI et al. The epidemiology of chronic pain of predominantly neuropathic origin. Results from a general population survey. *J Pain*. 2006;7:281–9.
3. Bouhassira D, Lanteri-Minet M, Attal N et al. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *Pain*. 2008;136:380–7
4. Baron R, Binder A, Wasner G. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *Lancet Neurol*. 2010 Aug;9(8):807–19. Doi:10.1016/S1474-4422(10)70143-5
5. Colloca L, Ludman T, Bouhassira D et al. Neuropathic pain. *Nat Rev Dis Primers*. 2017 Feb 16;3:17002. Doi: 10.1038/nrdp.2017.2
6. Campbell JN, Meyer RA. Mechanisms of Neuropathic Pain. *Neuron*. 2006 Oct;52(1):77–92. Doi:10.1016/j.neuron.2006.09.021

7. Martyn CN, Hughes RA. Epidemiology of peripheral neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997 Apr; 62(4):310-318. Doi:10.1136/jnnp.62.4.310
8. Italian General Practitioner Study Group (IGPSG). Chronic symmetric symptomatic polyneuropathy in the elderly: a field screening investigation in two Italian regions, I: Prevalence and general characteristics of the sample. *Neurology*. 1995;45(10):1832-1836. Doi:10.1212/WNL.45.10.1832
9. Watson JC, Dyck PJ. Peripheral Neuropathy: A Practical Approach to Diagnosis and Symptom Management. *Mayo Clin Proc*. 2015 Jul;90(7):940-51. Doi:10.1016/j.mayocp.2015.05.004
10. Rowland LP, Pedley TA. *Merritt's Neurology*. 2010. (Okan Doğu, Çev Ed. (12th edition, p: 815). İstanbul: Güneş Tıp Kitabevleri.
11. Barohn RJ. Approach to Peripheral Neuropathy and Neuronopathy. *Semin Neurol*. 1998;18(1):7-18. Doi: 10.1055/s-2008-1040857
12. Alport AR, Sander HW. Clinical approach to peripheral neuropathy: anatomic localization and diagnostic testing. *Continuum (Minneapolis)*. 2012 Feb;18(1):13-38. Doi:10.1212/01.CON.0000411546.13207.b1
13. Preston DC, Shapiro BA. (2005) Median Neuropathy. *Electromyography and Neuromuscular Disorders Clinical-Electrophysiological Correlations*. (2th edition. p:255-290). United States: Elsevier.
14. Rowland LP, Pedley TA. *Merritt's Neurology*. 12th edition. Lippincott Williams&Wilkins. 2010. p.515-517.
15. Padua L, Coraci D, Erra C et al. Carpal tunnel syndrome: clinical features, diagnosis, and management. *Lancet Neurol*. 2016 Nov;15(12):1273-1284. Doi: 10.1016/S1474-4422(16)30231-9
16. Hobson-Webb LD, Juel VC. Common Entrapment Neuropathies. *Continuum (Minneapolis)*. 2017 Apr;23 (2, Selected Topics in Outpatient Neurology):487-511. Doi: 10.1212/CON.0000000000000452
17. Geoghegan JM, Clark DI, Bainbridge LC et al. Risk factors in carpal tunnel syndrome. *J Hand Surg Br*. 2004 Aug;29 (4):315-20. Doi:10.1016/j.jhsb.2004.02.009
18. Bröske J, Bednarski M, Grzelec H et al. The usefulness of the Phalen test and the Hoffmann-Tinel sign in the diagnosis of carpal tunnel syndrome. *Acta Orthop Belg* 2002; 68: 141-45
19. Öge AE. (2011) Nöroloji. (2. Baskı, s: 676 -677) İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi.
20. Rodner CM, Tinsley BA, O'Malley MP. Pronator Syndrome and Anterior Interosseous Nerve Syndrome. *J Am Acad Orthop Surg* 2013;21:268-275. Doi: 10.5435/JAAOS-21-05-268
21. Preston DC, Shapiro BA. (2005) Ulnar Neuropathy. *Electromyography and Neuromuscular Disorders Clinical-Electrophysiological Correlations*. (2th edition. p:291-300).United States: Elsevier.
22. Lauretti L, D'Alessandris QG, De Simone C, et al. Ulnar nerve entrapment at the elbow. A surgical series and a systematic review of the literature. *J Clin Neurosci*. 2017 Dec;46:99-108
23. Katirji B. (2012) Klinik Uygulamada Elektromiyografi. Ed. Baslo MB. (2.baskı, s: 233) Ankara: Güneş Tıp Kitabevi.
24. Wojewnik B, Błndra R. Cubital tunnel syndrome. Review of current literature on causes, diagnosis and treatment. *J Hand Microsurg*. 2009 Dec; 1(2):76-81. Doi: 10.1007/s12593-009-0020-9
25. Assms H, Antoniadis G, Bischoff C et al. Cubital tunnel syndrome. A review and management guidelines. *Cent Eur Neurosurg*. 2011 May; 72(2):90-8. Doi:10.1055/s-0031-1271800
26. Preston DC, Shapiro BA. (2005) Radial Neuropathy. *Electromyography and Neuromuscular Disorders Clinical-Electrophysiological Correlations*. (2th edition. p:327-336). United States: Elsevier.
27. Mondelli M, Morana P, Ballerini M et al. Mononeuropathies of the radial nerve: clinical and neurographic findings in 91 consecutive cases. *J Electromyogr Kinesiol*. 2005 Aug;15(4):377-83. Doi: 10.1016/j.jeklin.2005.01.003
28. Preston DC, Shapiro BA. (2005) Peroneal Neuropathy. *Electromyography and Neuromuscular Disorders Clinical-Electrophysiological Correlations*. (2th edition. p:343-350). United States: Elsevier.
29. Bowley MP, Doughty CT. Entrapment Neuropathies of The Lower Extremity. *Med Clin North Am*. 2019 Mar;103(2):371-382
30. Poage C, Roth C, Scott B. Peroneal Nerve Palsy: Evaluation and Management. *J Am Acad Orthop Surg*. 2016 Jan;24(1):1-10. Doi: 10.5435/JAAOS-D-14-00420
31. Emre M.(2013) Nöroloji Temel Kitabı. (1. Baskı, s: 510) Ankara: Güneş Tıp Kitabevi.
32. McSweeney SC, Cichero M. Tarsal tunnel syndrome-A narrative literature review. *Foot (Edinb)* 2015. <https://doi.org/10.1016/j.foot.2015.08.008>
33. Reichert P, Zimmer K, Wnukiewicz W et al. Results of surgical treatment of tarsal tunnel syndrome. *Foot Ankle Surg*. 2015 Mar;21(1):26-9. Doi: 10.1016/j.fas.2014.08.013
34. Preston DC, Shapiro BA. (2005). *Electromyography and Neuromuscular Disorders. Clinical-Electrophysiological Correlations*. (2th edition. p:355). United States: Elsevier.
35. Cheatham SW, Kolber MJ, Salamh PA. Meralgia Paresthetica: A review of the literature. *Int J Sports Phys Ther*. 2013 Dec; 8(6):883-893
36. Ivins GK. Meralgia paresthetica, the elusive diagnosis: clinical experience with 14 adult patients. *Ann Surg*. 2000;232(2):281-286
37. Snell RS. (2011) Klinik Nöroanatomisi. (Yıldırım M. Ed), (7. Baskı, s: 2) İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri.
38. Katirji B. (2012) Klinik Uygulamada Elektromiyografi. (Ed. Baslo MB Ed.) (2.baskı, s: 233) Ankara: Güneş Tıp Kitabevi.
39. Merskey H, Bogduk N. (1994) Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definition of pain terms. 2nd Edition. Task force on taxonomy of the international association for the study of pain. IASP Press; Seattle.
40. Bogduk N. On the definitions and physiology of back pain, and radicular pain. *Pain*. 2009 Dec 15; 147(1-3):17-9. Doi: 10.1016/j.pain.2009.08.020
41. Radhakrishnan K, Litchy WJ, O'Fallon WM, et al. Epidemiology of cervical radiculopathy. A population-based

- study from Rochester, Minnesota, 1976 through 1990. *Brain* 1994;117:325-35
42. Schoenfeld AJ, Laughlin M, Bader JO et al. Characterization of incidence and risk factors for the development of lumbar radiculopathy. *J Spinal Disord Tech.* 2012 May;25 (3):163-167.
 43. Radhakrishnan K, Litchy WJ, O'Fallon WM, et al. Epidemiology of cervical radiculopathy. A population-based study from Rochester, Minnesota, 1976 through 1990. *Brain* 1994;117:325-35.
 44. Toth C, Moulin ED.(2013). *Neuropathic Pain.* (1st published. p: 130-145). New York: Cambridge University Press.
 45. DePalma MJ. (2011). *İspine Evidence-based Interventional Spine Care.* (p: 173). New York: Demos Medical Publishing.
 46. Preston DC, Shapiro BA. (2005). *Electromyography and Neuromuscular Disorders Clinical-Electrophysiological Correlations.* (2th edition. p:479-520). United States:Elsevier.
 47. Shanina E, Liao B, Smith RG. Brachial plexopathies: Update on treatment. *Curr Treat Options Neurol.* 2019; 21:24.
 48. Wilbourn AJ. Plexopathies. *Neurol Clin* 25. 2007;139-17.
 49. Ferrante MA. Brachial plexopathies: classification, causes, and consequences. *Muscle Nerve.* 2004 Nov;30(5):547-68.
 50. Sakellariou VI, Badilas NK, Stavropoulos NA et al. Treatment Options for Brachial Plexus Injuries. *ISRN Orthop.* 2014; 2014:314137. Doi: 10.1155/2014/314137.
 51. Kim J, Jeon JY, Choi YJ et al. Characteristics of metastatic brachial plexopathy in patients with breast cancer. *Support Care in Cancer.* 2019 Jul 30. Doi: 10.1007/s00520-019-04997-6.
 52. Kori SH, Foley KM, Posner JB. Brachial plexus lesions in patients with cancer: 100 cases. *Neurology.* 1981; 31:45-50.
 53. Schierle C, Winograd JM. Radiation-Induced Brachial Plexopathy: Review. Complication Without a Cure. *J Reconstr Microsurg.* 2004 Feb;20(2):149-52.
 54. Layzer RB. *Neuromuscular manifestations of systemic disease.* Philadelphia: FA Davis.1985; 434
 55. Dyck PJ, Thaisetthawatkul P. Lumbosacral plexopathy. *Continuum (Minneapolis Minn).* 2014 Oct;20 (5 Peripheral Nervous System Disorders

Bölüm 28

MOTOR NÖRON HASTALIĞI

Tehran ALİYEVA¹

GİRİŞ

Motor nöron hastalıkları (MNH), frontal lob pre-sentral gyrusundaki üst motor nöronların ve / veya omuriliğin ventral boynuzundaki alt motor nöronların progresif dejeneratif hastalığıdır(1-3). Genel olarak, kayda değer duyuşsal belirtiler veya ağrı olmadan kas güçsüzlüğü, atrofi ve kortikospinal traktus bulgularının farklı kombinasyonları ile seyir eder. Hastalığın tanımlanması ilk 1840 yılında Duchenne tarafından progresif musküler atrofi (PMA) olarak adlandırılmıştır. Luys (1860) PMA' de omurilik ön boynuz hücrelerinde atrofi olduğunu göstermiştir. Charcot ve Joffroy (1870), Duchenne tarafından tanımlanan glosso-labio-larengeal paralizinin bulber nukleusların atrofi sonucu geliştiğini göstermiştir. Charcot (1874), kortikospinal sistemin de etkilendiğini göstererek,

ilk kez amiyotrofik lateral sklerozu (ALS) terimini tanımlamıştır(3-5)

MNH Sınıflandırması

MNH kalıtsal veya edinsel olabilir, altta yatan patoloji ve klinik tabloya göre çeşitli alt tiplere ayrılır. Üst motor nöronlar motor kortekste bulunur ve kortikospinal, kortikobulbar yolları oluşturur. Alt motor nöronlar; omurilik ön boynuzunda ve beyin sapında (kraniyal sinirlerin motor çekirdekleri) bulunur ve iskelet kaslarını innerve eder (Şekil 1). Amiyotrofik Lateral Skleroz (ALS) hem alt motor nöronu hem de üst motor nöronu etkileyebilir, ancak çoğu motor nöron hastalıklarında sadece alt veya üst motor nöronlar etkilenir (Tablo.1). Omuriliğin alt motor nöronları ön boynuzda bulunduğu için, bu hastalıklara bazen ön boynuz hücre hastalıkları da denir (2,5,6).

Tablo 1: MNH sınıflandırılması

Üst motor nöron hastalıkları	Alt motor nöron hastalıkları
• Primer Lateral Skleroz • Herediter Spastik Paraparezi	• Multifokal Motor Nöropati • Spinal Musküler Atrofi • Spinal Bulbar Musküler atrofi/ Kennedy hastalığı • Monomelik Amiyotrofi • Polimiyelit • Batı Nil Vürüsü • Paraneoplastik motor nöron hastalığı
Üst ve Alt Motor Nöronların Tutulumu	
• Amiyotrofik Lateral Skleroz	

¹ Uzman Doktor, Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, teqrana@hotmail.com

KAYNAKLAR

1. Laura A. Foster, MD, Mohammad Kian Salajegheh MD. Motor Neuron Disease: Pathophysiology, Diagnosis and Management
2. Foster, L. A., & Salajegheh, M. K. (2018). Motor Neuron Disease: Pathophysiology, Diagnosis, and Management. *The American Journal of Medicine*. doi:10.1016/j.amj-med.2018.07.012
3. Miller EG. Treatment for ALS-evidence based management. <https://psgmac43.ucsf.edu/als/Miller>.
4. Leigh PN, Abrahams S, Al-Chalabi A, Ampong M-A, Goldstein LH, Johnson J, Lyall R, Moxham J, Mustfa N, Rio A, Shaw C, Willey E, the King's MND care and Research Team. The Management of Motor Neurone Disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74 (Suppl IV): 32-47.
5. Goutman SA. Diagnosis and Clinical Management of Amyotrophic Lateral Sclerosis and Other Motor Neuron Disorders. *Continuum (Minneapolis)*. 2017 Oct;23(5, Peripheral Nerve and Motor Neuron Disorders):1332-1359. doi: 10.1212/CON.0000000000000535.
6. Tiriyaki E, Horak HA. ALS and other motor neuron diseases. *Continuum (Minneapolis)*. 2014 Oct;20(5 Peripheral Nervous System Disorders):1185-207. doi: 10.1212/01.CON.0000455886.14298.a4.
7. Bansal AR, Dash GK, Radhakrishnan A, Kesavadas C, Nair M. 'Garland sign' in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurol India* 2009;57:354-5.
8. Millecamps S, Boillée S, Le Ber I, Seilhean D, Teyssou E, Giraudeau M. Phenotype difference between ALS patients with expanded repeats in C9ORF72 and patients with mutations in other ALS-related genes. *J Med Genet*. 2012 Apr. 49(4):258-63.
9. Rowland LP, Bird TD. Silver syndrome: The complexity of complicated hereditary spastic paraplegia. *Neurology*. 2008 May 20. 70(21):1948-9.
10. Josephs KA, Dickson DW. Frontotemporal lobar degeneration with upper motor neuron disease/ primary lateral sclerosis. *Neurology*. 2007 Oct 30. 69(18):1800-1.
11. De Carvalho M, Matias T, Coelho F, Evangelista T, Pinto A, Luís ML. Motor neuron disease presenting with respiratory failure. *J Neurol Sci*. 1996 Aug. 139 Suppl:117-22.
12. Bradley's Neurology in Clinical Practice, 2-Volume Set, 7th/2016 Edition
13. Simmons Z. Management Strategies for Patients With Amyotrophic Lateral Sclerosis From Diagnosis Through Death. *The Neurologist* 2005;11: 257-270.-

Bölüm 29

MİYOPATİLER

Meltem Hale GÖKMEN¹

GİRİŞ

Miyopatiler, iskelet kasının fonksiyonel ya da yapısal bozukluğuna bağlı olarak ortaya çıkar. Bu alt başlıkta patolojisi ve klinik tablosu birbirinden farklı birçok hastalıktan bahsedeceğiz. Etkilediği yaş aralığı ve tedavisi birbirinden çok farklı olan bu hastalıkların ortak özelliği kasların işlev bozukluğu sonucu ortaya çıkan semptomlarıdır. Klinisyeni kas hastalığı tanısına yönlendiren en önemli semptom güçsüzlüktür ve genellikle birçok kas hastalığında proksimal kaslardan başlar. Kas hastalıkları, akut, subakut ve kronik bir seyir izleyebilir ve sorunun en sık olarak proksimal kaslarda olmasının yanında genellikle de simetrik bir tutulum gözlenir. Bu nedenle nörolojik muayenede bizi miyopatiye yönlendiren en önemli ipucu bu simetrik ve proksimal tutulum olmalıdır. Fakat nadiren de olsa bazı kas hastalıklarında (örn. FSH) güçsüzlüğün asimetrik de olabileceği unutulmamalıdır. Semptomlar genellikle subakut ve kronik şekilde ortaya çıkar, akut prezantasyon, miyozit gibi enfeksiyon ya da endokrin nedenler gibi sistemik durumlar dışında pek görülmez. Hikaye alınırken hastanın ilk başlarda kas güçsüzlüğünün yerini tam lokalize edemeyebileceği ve şikayetini genel olarak güçsüzlük olarak tanımlayabileceğini de unutmamak gerekir. Hastanın bahsettiği kolay yorulma, özellikle de merdiven çıkarken zorlanma

önemli bir ipucudur çünkü proksimal kaslardaki güçsüzlüğü tarif eder. Tabi ki distal bir miyopati ise önce ellerde güçsüzlük ile de başlayabilir. Çocuklarda çömelleme sonrası kalkamama Gowers belirtisini gösterir ve Duchenne ve Becker distrofileri için nerdeyse patognomoniktir. Hastaların muayeneye daha başlamadan kapıdan girerken yürüyüşleri kas hastalıklarına bizi yönlendirebilir. Ördekvari yürüyüş bize proksimal ve pelvis çevresi kasların güçsüzlüğünün ipucunu vermektedir. Kas hastalıklarında muayene ve hikayenin görüntüleme ve hatta EMG'den bile daha önemli olduğunu unutmamak gerekir. Kas muayenesini sistematik şekilde yukarıdan aşağı doğru yapmak ve kas güçlerini not etmek hastanın takibi açısından çok önem taşımaktadır. Tedavinin düzenlenmesinde en önemli veri bu muayene bulgularından gelmektedir.

Güçsüzlük ileri derecede de olsa kas hastalıklarını nörojenik hastalıklardan ayıran önemli bir özellik, kaslarda atrofinin çok fazla olmaması hatta bazı kaslarda hipertrofi görünümü olmasıdır. Bu bir psödohipertrofidir. Kas ağrısı da sık görülen bir durumdur ve yaygın kas ağrılarından yakınan bir hastada miyopatiler akla mutlaka gelmelidir. Jeneralize ağrı daha çok inflamatuvar, nekrozitan, toksik ya da metabolik hastalıklara bağlı miyopatileri düşündürürken, distrofinopati, kaveo-

¹ Uzm.Dr. Meltem Hale Gökmen, Özel Anadolu Sağlık Merkezi Hastanesi, hale.gokmen@anadolusaglik.org

KAYNAKLAR

1. Satish V. Khadilkar, Rakhil S. Yadav, Bhagyadhan A. Patel; Neuromuscular Disorders A Comprehensive Review with Illustrative Cases 2017; Springer.
2. Theodorou, D. J., S. J. Theodorou, and Y. Kakitsubata. "Skeletal muscle disease: patterns of MRI appearances." *The British journal of radiology*.2012; 85(1020):1298-1308.
3. Savarese, Marco, et al. The genetic basis of undiagnosed muscular dystrophies and myopathies: results from 504 patients. *Neurology*, 2016;87(1): 71-76.
4. İTF Nöroloji Öğretim Üyeleri; Nöroloji e-Ders Kitabı

Bölüm 30

NÖROMÜSKÜLER BİLEŞKE BOZUKLUKLARI VE MİYASTENİA GRAVİS

Mustafa ÇETİNER¹

GİRİŞ

Nöromusküler kavşak hastalıklarını kazanılmış nöromusküler hastalıklar ve kalıtsal nöromusküler hastalıklar olarak iki sınıfa ayırabiliriz (Tablo 1). Bunlar, İmmün aracılı miyastenia gravis (MG), Lambert Eaton miyastenik sendrom (LEMS) ile anaerob clostridium botulinum tarafından üretilen nörotoksinlere maruz kalma sonucu ortaya çıkan botulizm ve genetik kökenli konjenital miyastenik sendromlardır (KMS) (1,2). Bu bozuklukların ortak özelliği kas güçsüzlüğü olsa da klinik bulgular, laboratuvar bulguları, tanısal testler ve tedavi açısından farklılıklar gösterirler (3).

Tablo 1: Nöromusküler kavşak hastalıklarının sınıflaması

A-Edinsel nöromusküler hastalıklar

1.Presinaptik

a. Lambert Eaton miyastenik sendrom

b. Botulizm

2.Post-sinaptik

a. Miyastenia gravis

B-Kalıtsal nöromusküler hastalıklar (Konjenital miyastenik sendromlar)

a. Presinaptik

b. Sinaptik

c. Postsinaptik

Nöromusküler ileti

Nöromusküler kavşak (NMK), motor nöronların kas hücreleri ile iletişim kurdukları alandır. Presinaptik bölge, sinaptik aralık ve postsinaptik kas membranı olarak üç bölümden oluşur.

Nöromusküler kavşağının çalışma mekanizması: Aksiyon potansiyeli akson terminaline ulaşır (1), akson terminalinin uç kısmındaki presinaptik zarda bulunan voltaj kapılı kalsiyum kanalları açılır ve hücre içine kalsiyum girer (2). İçeri giren kalsiyum çeşitli proteinler yardımıyla akson terminalinde presinaptik alanda içinde asetilkolin (ACh) bulunan salgı keseciklerinin sinaptik aralığa boşalmasını sağlar (3). Salınan ACh, Postsinaptik bölgede kas hücresinin zarında sodyum kanallarının üzerinde bulunan ACh reseptörlerine tutunur ve postsinaptik zarda potansiyel değişikliğine neden olur. Son Plak Potansiyeli (SPP) olarak adlandırılan bu potansiyel değişikliği kritik bir değeri aşarsa bir aksiyon potansiyelinin gelişip yayılmasına neden olur. Voltaj kapılı sodyum kanalları SPP'ye yanıt olarak açılarak kas aksiyon potansiyelini tetikler, bu da sarkoplazmik retikulumdan kalsiyum iyonlarının salınmasına yol açar. Kalsiyum iyonları kas kasılmasına yol açan troponin C'ye bağlanır (1,4,5).

Bozulmuş iletim koşulları altında, yetersiz presinaptik ACh salınımı nedeniyle veya alternatif

¹ Doktor Öğretim Üyesi, Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji AD. Kütahya/ Türkiye, mustafa.cetiner@ksbu.edu.tr

ze zayıflık, yaygın solunum güçlüğü'nün görüldüğü ilerleyici seyirli ciddi hastalıktır. Piridostigmin ve 3,4-DAP kontrendikedir ancak bazı hastaların Beta2-adrenerjik agonistlere cevabı iyidir (77).

Sonuç

Nöromusküler ileti mekanizmasındaki bozukluklar nöromusküler kavşağın edinilmiş veya kalıtsal hastalıkların oluşmasına neden olur. İleti mekanizmasındaki patofizyolojik değişikliklerin ortaya konulması bize tanı aşamasında büyük katkı sağlamaktadır. Tedavide semptomatik ve immün-süpresan ajanların kullanılması ile birlikte patofizyolojik mekanizmaların aydınlatılması bu hastalıkların tedavisinde daha spesifik tedavi uygulama seçenekleri sunacaktır.

Anahtar Kelimeler: Nöromusküler kavşak, Miyastenia gravis, Lambert Eaton miyastenik sendromu, Botulizm

KAYNAKLAR

- Liang CL, Han S. Neuromuscular junction disorders. *PM R*, 5 (5), 81-88. Doi: 10.1016/j.pmrj.2013.03.016
- 2018). *Tanı ve Tedavi Rehberi*. (<https://www.noroloji.org.tr/menu/34/tani-ve-tedavi-rehberi>).
- Jacob S, Viegas S, Lashley D, Hilton-Jones D. Myasthenia gravis and other neuromuscular junction disorders. *Pract Neurol*, 9 (6), 364-371. doi:10.1136/jnnp.2009.193912
- Spillane J, Beeson DJ, Kullmann DM. Myasthenia and related disorders of the neuromuscular junction. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 81 (8), 850-857. doi: 10.1136/jnnp.2008.169367
- Huang K, Luo YB, Yang H. Autoimmune Channelopathies at Neuromuscular Junction. *Front Neurol*, 17 (10), 516. doi:10.3389/fneur.2019.00516
- Gilhus NE, Verschuuren JJ. Myasthenia gravis: subgroup classification and therapeutic strategies. *Lancet Neurol*, 14 (10), 1023-1036. doi:10.1016/S1474-4422(15)00145-3
- Lee JI, Jander S. Myasthenia gravis: recent advances in immunopathology and therapy. *Expert Rev Neurother*, 17 (3), 287-299. doi: 10.1080/14737175.2017.1241144
- Sieb JP. Myasthenia gravis: an update for the clinician. *Clin Exp Immunol*, 175 (3), 408-18. doi: 10.1111/cei.12217
- Alkhawajah NM, Oger J. Late-onset myasthenia gravis: a review when incidence in older adults keeps increasing. *Muscle Nerve*, 48 (5), 705-710. doi: 10.1002/mus.23964
- Gregersen PK, Kosoy R, Lee AT, et al. Risk for myasthenia gravis maps to a (151) pro-ala change in TNIP1 and human leukocyte antigen-B*08. *Ann Neurol*, 72 (6), 927-935. Doi: 10.1002/ana.23691
- Marx A, Pfister P, Schalke B, et al. The different roles of the thymus in the pathogenesis of the various myasthenia gravis subtypes. *Autoimmun Rev*, 12: 875-884.
- Guptill JT, Yi JS, Sanders DB, et al. Characterization of B cells in muscle-specific kinase antibody myasthenia gravis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2 (2), e77. doi: 10.1212/NXI.0000000000000077
- Conti-Fine BM, Milani M, Kaminski HJ. Myasthenia gravis: past, present, and future. *J Clin Invest*, 116 (11), 2843-2854. Doi: 10.1172/JCI29894
- Lefvert AK, Bergstrom K. Acetylcholine receptor antibody in myasthenia gravis: purification and characterization. *Scand J Immunol*, 8 (6), 525-533. Doi: 10.1111/j.1365-3083.1978.tb00552.x
- Meriggioli MN, Sanders DB. Muscle autoantibodies in myasthenia gravis: beyond diagnosis? *Expert Rev Clin Immunol*, 8 (5), 427-438. Doi: 10.1586/eci.12.34
- Eymard B. Antibodies in myasthenia gravis. *Rev Neurol*, 165 (2), 137-143. Doi: 10.1016/j.neurol.2008.11.020
- Kerty E, Elsaïs A, Argov Z, et al. EFNS/ENS guidelines for the treatment of ocular myasthenia gravis. *Eur J Neurol*, 21 (5), 687-693. Doi: 10.1111/ene.12359
- Şirin NG Tanrıdağ T, (Ed), *Nöromusküler Kavşak Hastalıkları* (44). Ankara: Türkiye Klinikleri
- Heldal AT, Owe JF, Gilhus NE, et al. Seropositive myasthenia gravis: a nationwide epidemiologic study. *Neurology*, 73 (2), 150-151. Doi: 10.1212/WNL.0b013e3181ad53c2
- Grob D, Brunner N, Namba T, et al. Lifetime course of myasthenia gravis. *Muscle Nerve*, 37 (2), 141-149. Doi: 10.1002/mus.20950
- Hehir MK, Silvestri NJ. Generalized Myasthenia Gravis: Classification, Clinical Presentation, Natural History, and Epidemiology. *Neurol Clin*, 36 (2), 253-260. doi: 10.1016/j.ncl.2018.01.002.
- Oh SJ, Morgan MB, Lu L, et al. Racial differences in myasthenia gravis in Alabama. *Muscle Nerve*, 39 (3), 328-332. Doi: 10.1002/mus.21191.
- Deymeer F, Gungor-Tuncer O, Yilmaz V, et al. Clinical comparison of anti-MuSKvs anti-AChR-positive and seronegative myasthenia gravis. *Neurology*, 68 (8), 609-611. Doi: 10.1212/01.wnl.0000254620.45529.97
- Zisimopoulou P, Brenner T, Trakas N, et al. Serological diagnostics in myasthenia gravis based on Novel assays and recently identified antigens. *Autoimmun Rev*, 12 (9), 924-930. Doi: 10.1016/j.autrev.2013.03.002
- Guptill JT, Sanders DB, Evoli A. Anti-MuSK antibody myasthenia gravis: clinical findings and response to treatment in two large cohorts. *Muscle Nerve*, 44 (1), 36-40. Doi: 10.1002/mus.22006
- Grob D, Arsura EL, Brunner NG, et al. The course of myasthenia gravis and therapies affecting outcome. *Ann New York Acad Sci*, 505, 472-499. Doi: 10.1111/j.1749-6632.1987.tb51317.x
- Chaudhuri A, Behan PO. Myasthenic crisis. *QJM*, 102 (2):97-107. Doi: 10.1093/qjmed/hcn152
- Hantai D, Richard P, Koenig J, Eymard B. Congenital myasthenic syndromes. *Curr Opin Neurol*, 17 (5): 539-551. Doi: 10.1097/00019052-200410000-00004
- Massey JM, De Jesus-Acosta C. Pregnancy and myasthenia gravis. *Continuum (Minneapolis)*, 20 (1), 115-127.

- Doi: 10.1212/01.CON.0000443840.33310.bd
30. Plauche WC. Myasthenia gravis. *Clin Obstet Gynecol*, 26 (3), 592–604.
 31. Tellez-Zenteno JF, Hernández-Ronquillo L, Salinas V, et al. Myasthenia gravis and pregnancy: clinical implications and neonatal outcome. *BMC Musculoskeletal Disord*, 5, 42. Doi: 10.1186/1471-2474-5-42
 32. Thompson PA, Awuku YA, Masiowski P, et al. Anti-musk Myasthenic Crisis in the Puerperium: The Management Dilemma. *BJMMR*, 10 (7), 1-5. Doi: 10.9734/BJMMR/2015/20381
 33. Neves AR, Monteiro P, Matos A, et al. Anti-MuSK-positive myasthenia gravis diagnosed during pregnancy: new challenges for an old disease? *BMJ Case Rep*, 2015. doi: 10.1136/bcr-2014-207708.
 34. Mahadeva B, Phillips LH, Juev VC. Autoimmune Disorders of Neuromuscular Transmission. *Semin Neurol*, 28 (2), 212-227. Doi: 10.1055/s-2008-1062260
 35. Meriggioli MN, Sanders DB. Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity. *The Lancet Neurol*, 8 (5), 475-490. Doi: 10.1016/S1474-4422(09)70063-8
 36. AAEM Quality Assurance Committee. American Association of Electrodiagnostic Medicine. Practice parameter for repetitive nerve stimulation and single fiber EMG evaluation of adults with suspected myasthenia gravis or Lambert-Eaton myasthenic syndrome: Summary statement. *Muscle Nerve*, 24 (9):1236-1238. Doi: 10.1002/mus.1139
 37. Nalbantoğlu M, Uzun Adatepe, N. (2015). Miyastenia Gravis ve Diğer Nöromusküler İletim Bozukluğu Hastalıkları. Akın Eraslan BALCI (Ed). *Mediyasten Hastalıkları ve Cerrahisi* (229-246) (Online)
 38. Benatar M. A systematic review of diagnostic studies in myasthenia gravis. *Neuromuscul Disord*, 16 (7), 459-467. Doi: 10.1016/j.nmd.2006.05.006
 39. Serdaroglu P, Deeymeer F. 2019. İstanbul tıp. Kas ve Nöromusküler kavşak hastalıkları. Emre Öge, Betül Baykan, Başar Bilgiç. *Nöroloji e- ders kitabı*.
 40. Yamamoto D, Imai T, Tsuda E, et al. Effect of local cooling on excitation-contraction coupling in myasthenic muscle: another mechanism of ice-pack test in myasthenia gravis. *Clin. Neurophysiol*, 128 (11), 2309–2317. Doi: 10.1016/j.clinph.2017.08.030
 41. Drachman DB. Myasthenia Gravis. *Semin Neurol*, 36 (5), 419-424. DOI: 10.1055/s-0036-1586265
 42. Tsinzerling N, Lefvert A-K, Matell G, et al. Myasthenia gravis: a long term follow-up study of Swedish patients with specific reference to thymic histology. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 78 (10), 1109-1112. DOI: 10.1136/jnnp.2006.109488
 43. Grob D, Brunner N, Namba T, et al. Lifetime course of myasthenia gravis. *Muscle Nerve*, 37 (2), 141–149.
 44. Lauriola L, Ranelletti F, Maggiano N, et al. Thymus changes in anti-MuSK-positive and -negative myasthenia gravis. *Neurology*, 64 (3), 536–538. Doi: 10.1212/01.WNL.0000150587.71497.B6
 45. Gilhus NE, Tzartos S, Evoli A, et al. Myasthenia gravis. *Nat Rev Dis Primers*, 5 (1), 30. Doi: 10.1038/s41572-019-0079-y
 46. Tung CI, Chao D, Al-Zubidi N, et al. Invasive thymoma in ocular myasthenia gravis: diagnostic and prognostic implications. *J Neuroophthalmol*, 33 (3), 307–308. Doi: 10.1097/WNO.0b013e31828bb50c
 47. Verschuuren J, Srijbos E, Vincent A. Neuromuscular junction disorders. *Handb Clin Neurol*, 133, 447-466. Doi: 10.1016/B978-0-444-63432-0.00024-4
 48. Skeie GO, Apostolski S, Evoli A, et al. Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. *Eur J Neurol*, 17 (7):893–902. Doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03019.x
 49. Melzer N, Ruck T, Fuhr P, et al. Clinical features, pathogenesis, and treatment of myasthenia gravis: a supplement to the Guidelines of the German Neurological Society. *J Neurol*, 263 (8), 1473-1794. Doi: 10.1007/s00415-016-8045-z
 50. Evoli A, Bianchi MR, Riso R, et al. Response to therapy in myasthenia gravis with anti-MuSK antibodies. *Ann N Y Acad Sci*, 1132, 76-83. Doi: 10.1196/annals.1405.012
 51. Pasnoor M, Wolfe GI, Nations S, et al. Clinical findings in MuSK-antibody positive myasthenia gravis: a U.S. experience. *Muscle Nerve*, 41 (3), 370-374. Doi: 10.1002/mus.21533
 52. Wolfe GI, Trivedi JR, Oh SJ. Clinical review of Muscle-Specific Tyrosine Kinase-Antibody positive myasthenia gravis. *Jr Clin Neuromuscular Dis*, 8 (4), 217-224.
 53. Lavrnic D, Losen M, Vujic A, et al. The features of myasthenia gravis with autoantibodies to MuSK. *J.Neurol. Neurosurg Psychiatry*, 76 (8):1099–1102. Doi: 10.1136/jnnp.2004.052415
 54. Godoy DA, Mello LJ, Masotti L, et al. The myasthenic patient in crisis: an update of the management in Neuro-intensive Care Unit. *Arq Neuropsiquiatr*, 71 (9A), 627-639. Doi: 10.1590/0004-282X20130108
 55. Lacomis D. Myasthenic crisis. *Neurocrit Care*, 3 (3), 189-194. Doi: 10.1385/NCC:3:3:189
 56. Thomas CE, Mayer SA, Gungor Y, et al. Myasthenic crisis: clinical features, mortality, complications, and risk factors for prolonged intubation. *Neurology*, 48 (5), 1253-1260. Doi: 10.1212/wnl.48.5.1253
 57. Ivanovski T, Miralles F. Lambert-Eaton Myasthenic syndrome: early diagnosis is key. *Degener Neurol Neuromuscul Dis*, 9, 27-37. Doi: 10.2147/DNND.S192588
 58. Jayarangaiah A, Theetha Kariyanna P. (2019). Lambert Eaton Myasthenic Syndrome. StatPearls Publishing (Internet).
 59. Gable KL, Massey JM. Presynaptic Disorders: Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome and Botulism. *Semin Neurol*, 35 (4), 340-346. Doi: 10.1055/s-0035-1558976
 60. Maddison P, Gozzard P, Grainge MJ, et al. Long-term survival in paraneoplastic Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurology*, 88 (14), 1334–1339. Doi: 10.1212/WNL.0000000000003794
 61. Kesner VG, Oh SJ, Dimachkie MM, et al. Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome. *Neurol Clin*, 36 (2), 379-394. Doi: 10.1016/j.ncl.2018.01.008
 62. Lorenzoni PJ, Kay CSK, Werneck LC, et al. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: the 60th anniversary of Eaton and Lambert's pioneering article. *Arq Neuropsiquiatr*, 76 (2) 124-126. Doi: 10.1590/0004-282X20170194
 63. Oh SJ, Claussen GG, Hatanaka Y, et al. 3,4-Diaminopyridine is more effective than placebo in a randomized,

- double-blind, cross-over drug study in LEMS. *Muscle Nerve*, 40 (5), 795–800. Doi: 10.1002/mus.21422
64. Oh SJ, Shcherbakova N, Kostera-Pruszczyk A, et al. Amifampridine phosphate (Firdapse®) is effective and safe in a phase 3 clinical trial in nLEMS. *Muscle Nerve*, 53 (5), 717–725. Doi: 10.1002/mus.25070
65. Tim RW, Massey JM, Sanders DB. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: electrodiagnostic findings and response to treatment. *Neurology*, 54 (11), 2176–2178. Doi: 10.1212/wnl.54.11.2176
66. Maddison P, McConville J, Farrugia ME, et al. The use of rituximab in myasthenia gravis and Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 82 (6), 671–673. Doi: 10.1136/jnnp.2009.197632
67. Rao AK, Lin NH, Jackson KA, et al. Clinical Characteristics and Ancillary Test Results Among Patients With Botulism-United States, 2002-2015. *Clin Infect Dis*, 66 (suppl_1), 4-10. Doi: 10.1093/cid/cix935
68. Karsen H, Ceylan MR, Bayındır H, et al. Foodborne botulism in Turkey, 1983 to 2017. *Infect Dis (Lond)*, 51 (2), 91-96. Doi: 10.1080/23744235.2018.1524582
69. Jeffery LA, Karim S. (2020). Botulism. 2019-.2014. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
70. Kongsangdao S, Samintarapanya K, Rasmeechan S, et al. Electrophysiological diagnosis and patterns of response to treatment of botulism with neuromuscular respiratory failure. *Muscle Nerve*, 40 (2), 271-278. doi: 10.1002/mus.21256
71. Sobel J, Rao AK. Making the Best of the Evidence: Toward National Clinical Guidelines for Botulism. *Clin. Infect. Dis*, 66 (suppl_1), 1-3. Doi: 10.1093/cid/cix829
72. Rodríguez Cruz PM, Palace J, Beeson D. The Neuromuscular Junction and Wide Heterogeneity of Congenital Myasthenic Syndromes. *Int J Mol Sci*, 19 (6), 1677. Doi: 10.3390/ijms19061677
73. Palace J, Beeson D. The congenital myasthenic syndromes. *J. Neuroimmunol*, 201, 2-5. Doi: 10.1016/j.jneuroim.2008.05.030
74. Rodríguez Cruz PM, Palace J, Beeson D. Inherited disorders of the neuromuscular junction: an update. *J Neurol*, 261 (61), 2234-2243. Doi: 10.1007/s00415-014-7520-7.
75. Ohno K, Tsujino A, Brengman JM, et al. Choline acetyltransferase mutations cause myasthenic syndrome associated with episodic apnea in humans. *Proc Natl Acad Sci USA*, 98 (4) 2017–2022. Doi: 10.1073/pnas.98.4.2017
76. Schara U, Christen H-J, Durmus H, et al. Long-term follow-up in patients with congenital myasthenic syndrome due to CHAT mutations. *Eur J Paediatr Neurol*, 14 (4), 326–333. Doi: 10.1016/j.ejpn.2009.09.009
77. Vanhaesebrouck AE, Beeson D. The congenital myasthenic syndromes: expanding genetic and phenotypic spectrums and refining treatment strategies. *Curr Opin Neurol*, 32 (5), 696-703. Doi: 10.1097/WCO.0000000000000736

Bölüm 31

SEREBELLAR HASTALIKLAR

Orhan SÜMBÜL¹

GİRİŞ

Serebellar hastalıklar nörolojik hastalıklar spektrumu içerisinde çok sık görülmeyen, semptomatolojik olarak dikkat çekici özellikleri olan; herediter ataksiler, edinsel durumlar ve konjenital malformasyonlar başta olmak üzere birçok farklı nedeni bulunan durumlardır. Serebellar hastalıkların genel karakterinde ataksi en sık görülen ve en belirgin bulgudur. Ataksi tek başına veya nistagmus, dismetri, disdiadokinezi, hipotoni, panduler refleks, dizatri gibi farklı ama tipik nörolojik bulgular ile birlikte görülebilmektedir. Teşhis büyük oranda hasta öyküsü ve nörolojik muayene ile klinik olarak konulabilir. Ayırıcı tanıda sıklıkla görüntüleme hatta genetik testlerin de kullanılması gerekebilir. Aşağıdaki tabloda serebellar hastalık yapan durumlar genel olarak gösterilmiştir (Tablo 1).

HEREDİTER ATAKSİLER

Serebellar ataksilerin tümü serebellumun ilerleyen atrofi, motor işlevinin, dengenin, yürüyüşün ve konuşmanın bozulmasına yol açan net bir purkinje hücresi kaybıyla karakterize, klinik olarak homojen ve genetik olarak heterojen bir nörodejeneratif hastalık grubudur. En belirgin klinik özellik piramidal, ekstrapiramidal ve bilişsel disfonksiyon gibi diğer nörolojik bulgular ile beraber

Tablo 1: Serebellar Hastalık Yapan Durumlar

Hereditör Ataksiler
Otozomal resesif
Otozomal dominant
X'e bağlı resesif
Vasküler Hastalıklar
Tümörler
Enfeksiyonlar
İnflamatuar veya otoimmün hastalıklar
Paraneoplastik sendromlar
Metabolik ve hormonal bozukluklar
İlaçlar ve toksinler
Gelişimsel anormallikler
Travma

olabilen serebellar ataksidir. Hastalığın kalıtım paternleri kabaca otozomal dominant (OD), otozomal resesif (OR), X'e bağlı (XB) veya mitokondriyal olabilir (1). Kesin serebellar ataksi sayısı tam olarak bilinmemektedir (2). Bu başlıkta herediter geçişli serebellar ataksilerden en sık rastlanılan ve muhtemelen ülkemizde görülebilecek olanlarından bahsedilecektir.

OTOZOMAL RESESİF SEREBELLAR ATAKSİLER

Klinik bulgular genellikle çocukluk ve erken erişkin döneminde başlar. Nadiren ileri yaşlarda görülür. Çoğunlukla aile fertlerinden biri hasta olur ve genelde ebeveynler asemptomatik heterozigot-

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, orhan_sumbul@hotmail.com

sapı, talamus, spinal kord, vestibulo serebellar sistem gibi serebellum dışı bölgelerin etkilenimi tabloya eklenebilir. Ataksi dışında nistagmus, hipotoni, dizatri, panduler refleks, tremor, piramidal ve ekstrapiramidal bulgular, kognitif etkilenim gibi farklı nörolojik bulgularla da karşımıza gelebilirler. Vasküler hadiseler, tümörler, enfeksiyonlar, multipl skleroz gibi inflamatuvar ve otoimmün durumlar, paraneoplastik sendromlar, B-12 eksikliği gibi metabolik ve hipotiroidi gibi hormonal durumlar, alkol, ilaçlar, toksinler ve travma sık görülen edinsel serebellar etkilenim yapan nedenlerdir. Serebellar hastalıkların teşhisinde hasta öyküsü ve nörolojik muayene önemli olup ayırıcı tanıda sıklıkla nörogörüntüleme ve genetik testlerin de kullanılması gerekebilir

Anahtar Kelimeler: Serebellar hastalık, ataksi, nistagmus

KAYNAKLAR

1. Smeets CJLM, Verbeek DS. Cerebellar ataxia and functional genomics: Identifying the routes to cerebellar neurodegeneration: Review. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*. V:1842, I:10, 2014,2030-38
2. Hersheson J, Haworth A, Houlden H. The inherited ataxias: genetic heterogeneity, mutation databases, and future directions in research and clinical diagnostics *Hum. Mutat.* 33 (2012), pp. 1324-32
3. Fogel BL, Perlman S. Clinical features and molecular genetics of autosomal recessive cerebellar ataxias. *Lancet Neurol* 2007;6:245-57.
4. Özkaynak SS. Hereditör serebellar ataksiler. In: Elibil B, editör. *Hareket Bozuklukları*. 1. Baskı. Ankara: Rota Tıp; 2011. s. 425-45.
5. Bradley WG, Daraff RB, Fenichel GM ve ark. *Neurology in Clinical Practice*. Chapter 75. 5th ed. Philadelphia: Butterworth-Heinemann 2008; 76: 2123-2145.
6. Delatycki MB, Williamson R, M Forrest SM. Friedreich ataxia: an overview. *J Med Genet* 2000;37:1-8
7. Gulay Alper G, Narayanan V. Friedreich's ataxia: Review article *Pediatric Neurology*. 2003;28:335-341,
8. Pandolfo M. Friedreich Ataxia: The Clinical Picture. *J Neurol* 2009;256 (Supp 1):3-8
9. Dürr A, Cossee M, Agid Y, et al. Clinical and genetic abnormalities in patients with Friedreich's ataxia. *N Engl J Med* 1996;335:1169-1175
10. Christodoulou K, Deymeer F Serdaroglu P ve ark. Mapping of the second Friedreich's ataxia (FA2) locus to chromosome 9p23-p11: evidence for further locus heterogeneity. *Neurogenetics* 2001; 3: 127-132
11. 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- 620
12. Klockgether T. Ataxias. In Goetz C, *Textbook of Clinical Neurology*. 3rd ed, New York: Saunders, 2007; Chapter 35,765-780.
13. Kostrzewa M, Klockgether T, Damian MS ve ark. Locus heterogeneity in Friedreich ataxia. *Neurogenetics* 1997; 1: 43-47
14. Klockgether T, Lüdtke R, Kramer B ve ark. The natural history of degenerative ataxia: A retrospective study in 446 patients. *Brain* 1998; 121: 589-600.
15. Pancaro C, Renz D. Anesthetic management in Friedreich's ataxia. *Paediatr Anaesth*. 2005 May;15(5):433-4.
16. Tsou AY, Friedman LS, Wilson RB, Lynch DR. Pharmacotherapy for Friedreich ataxia. *CNS Drugs* 2009; 23: 213-23
17. Artuch R, Aracil A, Mas A ve ark. Friedreich's ataxia: Idebenone treatment in early stage patients. *Neuropediatrics* 2002; 33: 190-193.
18. Di prospero N, Baker A, Jeffries N ve ark. Neurological effects of high dose idebenone in patients with Friedreich's ataxia: a randomized placebo controlled trial. *Lancet Neurol* 2007; 6: 878-886.
19. Hausse AO, Aggoun Y, Bonnet D ve ark. Idebenone and reduced cardiac hypertrophy in Friedreich's ataxia. *Heart*. 2002 Apr; 87(4): 346-349.
20. Van de Warrenburg BP, Sinke RJ, Kremer B. Recent advances in hereditary spinocerebellar ataxias. *J Neuropathol Exp Neurol* 2005;64:171-800.
21. Paula-Barbosa MM, Ruela C, Tavares MA ve ark. Cerebellar cortex ultrastructure in ataxia-telangiectasia. *Ann Neurol* 1983;13:297-302.
22. Swift M, Morrell D, Cromartie E ve ark. The incidence and gene frequency of ataxia-telangiectasia in the United States. *Am J Hum Genet* 1986;39:573-83.
23. Chun HH, Gatti RA. Ataxia-telangiectasia, an evolving phenotype. *DNA Repair (Amst)* 2004;3:1187-96.
24. Lewis RF, Lederman HM, Crawford TO. Ocular motor abnormalities in ataxia telangiectasia. *Ann Neurol* 1999; 46:287-95.
25. Kwast O, Ignatowicz R. Progressive peripheral neuron degeneration in ataxia-telangiectasia: an electrophysiological study in children. *Dev Med Child Neurol* 1990;32:800-7.
26. Taylor MJ, Logan WJ. Multimodal electrophysiological assessment of ataxia telangiectasia. *Can J Neurol Sci* 1983;10:261-5.
27. Nowak-Węgrzyn A, Crawford TO, Winkelstein JA ve ark. Immunodeficiency and infections in ataxia-telangiectasia. *J Pediatr* 2004;144:505-11.
28. Su Y, Swift M. Mortality rates among carriers of ataxia-telangiectasia mutant alleles. *Ann Intern Med* 2000;133:770-8.
29. Crawford TO, Skolasky RL, Fernandez R ve ark. Survival probability in ataxia telangiectasia. *Arch Dis Child* 2006;91:610-1.
30. Ho AY, Fan G, Atencio DP ve ark. Possession of ATM sequence variants as predictor for late normal tissue responses in breast cancer patients treated with radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69:677-84.
31. Conley ME, Notarangelo LD, Etzioni A. Diagnostic

- criteria for primary immunodeficiencies. Representing PAGID (Pan-American Group for Immunodeficiency) and ESID (European Society for Immunodeficiencies). Clin Immunol 1999;93:190-7.
32. Palau F, Espinós C. Autosomal recessive cerebellar ataxias. Orphanet J Rare Dis 2006;1:47.
33. Lin DD, Barker PB, Lederman HM ve ark. Cerebral abnormalities in adults with ataxia-telangiectasia. AJNR Am J Neuroradiol 2014;35:119-23.
34. Verhagen MM, Abdo WF, Willemsen MA ve ark. Clinical spectrum of ataxia-telangiectasia in adulthood. Neurology 2009;73:430-7.
35. Zannolli R, Buoni S, Betti G ve ark. A randomized trial of oral betamethasone to reduce ataxia symptoms in ataxia telangiectasia. Mov Disord 2012;27:1312-6.
36. Nissenkorn A, Hassin-Baer S, Lerman SF ve ark. Movement disorder in ataxia-telangiectasia: treatment with amantadine sulfate. J Child Neurol 2013;28:155-60.
37. Moreira MC, Klur S, Watanabe M ve ark. Senataxin, the ortholog of a yeast RNA helicase, is mutant in ataxia-ocular apraxia 2. Nature Genet 2004; 36: 225-227.
38. Harding AE, Matthews S, Jones S ve ark. Spinocerebellar degeneration associated with a selective defect of vitamin E absorption. New Eng J Med 1985; 313: 32-35.
39. Arita M, Sato Y, Miyata A ve ark. Human alpha-tocopherol transfer protein: cDNA cloning, expression and chromosomal localization. Biochem J 1995; 306: 437-443.
40. Ben Hamida C, Doerflinger N, Belal S ve ark. Localization of Friedreich ataxia phenotype with selective vitamin E deficiency to chromosome 8q by homozygosity mapping. Nature Genet 1993; 5: 195-200.
41. Pudhiavan A, Agrawal A, Chaudhari S ve ark. Cerebro-tendinous xanthomatosis-the spectrum of imaging findings. J Radiol Case Rep 2013;7:1-9.
42. Baldwin EJ, Gibberd FB, Harley C ve ark. The effectiveness of long-term dietary therapy in the treatment of adult Refsum disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2010;81:954-7.
43. Nikali K, Suomalainen A, Saharinen J ve ark. Infantile onset spinocerebellar ataxia is caused by recessive mutations in mitochondrial proteins Twinkle and Twinky. Hum Mol Genet 2005; 14: 2981-90
44. Neudorfer O, Pastores GM, Zeng BJ ve ark. Late-onset Tay-Sachs disease: phenotypic characterization and genotypic correlations in 21 affected patients. Genet Med 2005;7:119-23.
45. Dupre N, Gros-Louis F, Chrestian N ve ark. A. Clinical and genetic study of autosomal recessive cerebellar ataxia type 1. Ann Neurol 2007;62:93-98.
46. Nystuen A, Benke P J, Merren J ve ark. A cerebellar ataxia locus identified by DNA pooling to search for linkage disequilibrium in an isolated population from the Cayman Islands. Hum Molec Genet 1996; 5: 525-531.
47. Durr A. Review: Autosomal dominant cerebellar ataxias: polyglutamine expansions and beyond. Volume 9, Issue 9, 2010, 885-894
48. Hekman KE, Gomez CM. The autosomal dominant spinocerebellar ataxias: emerging mechanistic themes suggest pervasive Purkinje cell vulnerability. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2015 May;86(5):554-61.
49. Margolis RL. Dominant spinocerebellar ataxias: a molecular approach to classification, diagnosis, pathogenesis and the future. Expert Rev. Molec. Diagn. 3: 715-732, 2003
50. Schols L, Bauer P, Schmidt T ve ark. Autosomal dominant cerebellar ataxias: clinical features, genetics, and pathogenesis. Lancet Neurol. 3: 291-304, 2004
51. Taroni F, DiDonato S. Pathways to motor incoordination: the inherited ataxias. Nature Rev. Neurosci. 5: 641-655, 2004.
52. Sriranjini SJ, Pal PK, Krithana N ve ark. Subclinical pulmonary dysfunction in spinocerebellar ataxias 1, 2 and 3. Acta Neurol Scand DOI: 10.1111/j.1600-404.2009.01306.x. (c) 2009.
53. Ramos EM, Martins S, Alonso I ve ark. Common origin of pure and interrupted repeat expansions in spinocerebellar ataxia type 2 (SCA2). Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. 2010 Mar 5;153B(2):524-531
54. Chiò A, Calvo A, Moglia C ve ark. ATXN2 polyQ intermediate repeats are a modifier of ALS survival. Neurology. 2015 Jan 20;84(3):251-8.
55. Shan DE, Soong BW, Sum CM ve ark. Spinocerebellar ataxia type 2 presenting as familial levodopa-responsive parkinsonism. Ann Neurol 2001; 50: 812-15.
56. Özbek S, Güneş A, Zarifoğlu M ve ark. Parkinsonizm Bulgularıyla Giden Spinocerebellar Ataksi Tip 2 Olgusu. Parkinson Hastalığı ve Hareket Bozuklukları Dergisi 2009; 12: 76-79.
57. Burk K, Abele M, Fetter M ve ark. Autosomal dominant cerebellar ataxia type I: clinical features and MRI in families with SCA1, SCA2 and SCA3. Brain 119: 1497-1505, 1996.
58. Rosenberg RN, Nyhan WL, Bay C ve ark. Autosomal dominant striato-nigral degeneration: a clinical, pathologic and biochemical study of a new genetic disorder. Neurology 26: 703-714, 1976
59. Schöls L, Haan J, Riess O ve ark. Sleep disturbance in spinocerebellar ataxias is the SCA3 mutation a cause of restless legs syndrome? Neurology 1998; 51: 1603-07.
60. Hirayama K, Takayanagi T, Nakamura R ve ark. Spinocerebellar degenerations in Japan: a nationwide epidemiological and clinical study. Acta Neurol. Scand. 89 (suppl. 153): 1-22, 1994.
61. Carroll LS, Massey TH, Wardle M ve ark. Dentatorubral-pallidoluysian Atrophy: An Update. Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y). 2018 Oct 1;8:577.
62. Choi KD, Choi JH, Episodic Ataxias: Clinical and Genetic Features. J Mov Disord. 2016 Sep;9(3):129-35.
63. Arts WFM, Loonen MCB, Sengers RCA ve ark. X-linked ataxia, weakness, deafness, and loss of vision in early childhood with a fatal course. Ann. Neurol. 33: 535-539, 1993.
64. Leehey MA, Berry-Kravis E, Min SJ ve ark. Progression of tremor and ataxia in male carriers of the FMR1 premutation. Mov Disord 2007; 22: 203-206.
65. Jacquemont S, Hagerman RJ, Leehey M ve ark. Fragile X premutation tremor/ataxia syndrome: molecular, clinical, and neuroimaging correlates. Am. J. Hum. Genet. 72: 869-878, 2003.
66. Hagerman RJ, Coffey SM, Maselli R ve ark. Neuropathy as a presenting feature in fragile X-associated tremor/

- ataxia syndrome. *Am. J. Med. Genet.* 143A: 2256-2260, 2007
67. Sailer A, Houlden H. Recent advances in the genetics of cerebellar ataxias. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.*, 12 (2012), pp. 227-36
68. Edlow JA, Newman-Toker DE, Savitz SI ve ark. Diagnosis and initial management of cerebellar infarction. *Lancet Neurol* 2008;7:951-964.
69. Venti M. Cerebellar infarcts and hemorrhages. In *Manifestations of Stroke* 2012. (Vol. 30, pp. 171-175). Karger Publishers.
70. Amarenco P. Cerebellar stroke syndrome; in Bogousslavsky J, Caplan LR (eds): *Stroke Syndromes*, ed 2. Cambridge, Cambridge University Press, 1991, pp 540-556.
71. Datar S, Rabinstein AA. Cerebellar infarction. *Neurologic clinics*. 2014; 32(4):979-991
72. Micic D, Williams EC, Medow JE. Cerebellar hemorrhage as a first presentation of acquired hemophilia A. *Neurocritical care*. 2011; 15(1):170-174.
73. Kirchmann M, Thomsen LL, Olesen J ve ark. Basilar-type migraine: clinical, epidemiologic, and genetic features. *Neurology*. 2006;66(6):880-6
74. Rodriguez-Hernandez A, Kim H. Pourmohamad T. University of California SFAMSP. Cerebellar arteriovenous malformations: Anatomic subtypes, surgical results, and increased predictive accuracy of the supplementary grading system. *Neurosurgery*, 2012;71:1111-24.
75. Guerreiro AS, Grotzer MA. Cerebellar tumors. *Handbook of clinical neurology*, 2018.155, 289-299.
76. Neumann HP, Eggert HR, Weigel K ve ark. Hemangioblastomas of the central nervous system: a 10-year study with special reference to von Hippel-Lindau syndrome. *Journal of neurosurgery*, 1989. 70(1), 24-30.
77. Yoshida S, Takahashi H. Cerebellar metastases in patients with cancer. *Surgical neurology*, 2009.71(2), 184-187.
78. Pruitt, AA. Infections of the cerebellum. *Neurologic clinics*, 2014;32(4):1117-1131.
79. Calabria F, Zappini F, Vattemi G ve ark. Pearls and Oysters: an unusual case of varicella-zoster virus cerebellitis and vasculopathy. *Neurology* 2014; 82: pp. e14-e15
80. Tan CS, Koralnik IJ: Progressive multifocal leukoencephalopathy and other disorders caused by JC virus: clinical features and pathogenesis. *Lancet Neurol* 2010; 9:
81. Jubelt B, Mihai C, Li TM ve ark. Rhombencephalitis/brainstem encephalitis. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2011; 11: pp. 534-552
82. Grau-Rivera O, Sanchez-Valle R, Saiz L ve ark. Determination of neuronal antibodies in suspected and definite Creutzfeldt-Jakob disease. *JAMA Neurol* 2014; 71: pp. 74-78
83. Desai J, Mitchell WG. Acute cerebellar ataxia, acute cerebellitis, and opsoclonus-myoclonus syndrome. *J Child Neurol* 2012; 27: pp. 1482-148
84. Pruitt AA. Infections of the cerebellum. *Neurologic clinics*, 2014;32(4):1117-1131.
85. Thakkar K, Maricich SM, Alper G. Acute ataxia in childhood: 11-year experience at a major pediatric neurology referral center. *Journal of child neurology*, 2016.31(9), 1156-1160.
86. Amato MP, Ponziani GA. Prospective study on the prognosis of multiple sclerosis. *Neurol Sci.* 2000;21(4 Suppl 2):S831-8.
87. Weier K, Banwell B, Cerasa A ve ark. The role of the cerebellum in multiple sclerosis. *The Cerebellum*, 2015;14(3):364-37
88. Hadjivassiliou M, Sanders DS, Woodroffe N ve ark. Gluten ataxia. *The Cerebellum*. 2008.7(3), 494.
89. Lo YL. Clinical and immunological spectrum of the Miller Fisher syndrome. *Muscle & nerve*, 2007;36(5): 615-627.
90. Dalmau J, Rosenfeld MR. Paraneoplastic syndromes of the CNS. *The Lancet Neurology*. 2008;7(4):327-340.
91. Choi KD, Kim JS, Park SH ve ark. Cerebellar hypermetabolism in paraneoplastic cerebellar degeneration. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2006;77(4):525-528.
92. Leypoldt F, Wandinger KP. Paraneoplastic neurological syndromes. *Clinical & experimental immunology*. 2014;175(3):336-348.
93. Shams'ili S, Grefkens J, de Leeuw B ve ark. Paraneoplastic cerebellar degeneration associated with antineuronal antibodies: analysis of 50 patients. *Brain*. 2003;126(6):1409-1418.
94. Höftberger R, Kovacs GG, Sabater L ve ark. Protein kinase Cy antibodies and paraneoplastic cerebellar degeneration. *Journal of neuroimmunology*. 2013;256(1-2):91-93.
95. Marchand V, Graveleau J, Lanctin-Garcia C ve ark.. A rare gynecological case of paraneoplastic cerebellar degeneration discovered by FDG-PET. *Gynecologic oncology*. 2007;105(2):545-547
96. Joubert B, Rostásy K, Honnorat J ve ark. Immune-mediated ataxias. In *Handbook of clinical neurology* 2018. (Vol. 155, pp. 313-332)
97. Phuphanich S, Brock C. Neurologic improvement after high-dose intravenous immunoglobulin therapy in patients with paraneoplastic cerebellar degeneration associated with anti-Purkinje cell antibody. *Journal of neuro-oncology*. 2007;81(1):67-69.
98. Popławska-Domaszewicz K, Florczał-Wyspiańska J, Kozubski W ve ark. Paraneoplastic movement disorders. *Reviews in the Neurosciences*. 2018;29(7):745-755.
99. Pike M. *Pediatric Neurology: Chapter 126. Opsoclonus-myoclonus syndrome* 2013(Vol. 112).
100. Bataller L, Graus F, Saiz A ve ark. Clinical outcome in adult onset idiopathic or paraneoplastic opsoclonus-myoclonus. *Brain*. 2001;124(2):437-443.
101. Sandyk R. Cerebellar dysfunction in hypothyroidism. *South African medical journal= Suid-Afrikaanse tydskrif vir geneeskunde*, 1982;62(14), 468.
102. Koibuchi N, Jingu H, Iwasaki T ve ark. Current perspectives on the role of thyroid hormone in growth and development of cerebellum. *The Cerebellum*, 2003;2(4):279.
103. Bazille C, Megarbane B, Bensimhon D ve ark. Brain damage after heat stroke. *J Neuropathol Exp Neurol* 2005. 64: 970-975.
104. Reynolds LP, Allen GV. A review of heat shock protein induction following cerebellar injury. *Cerebellum* 2003; 2: 171
105. Kosgallana AD, Mallik S, Patel V ve ark. Heat stroke induced cerebellar dysfunction: A "forgot-

- ten syndrome". World Journal of Clinical Cases: WJCC, 2013;1(8):260.
106. Hausmann R, Seidl S, Betz P ve ark. Hypoxic changes in Purkinje cells of the human cerebellum. International journal of legal medicine, 2007;121(3):175-183.
107. Carmel R. Current concepts in cobalamin deficiency. Annual review of medicine, 2000;51(1):357-375.
108. Locatelli ER, Laureno R, Ballard P ve ark. MRI in vitamin B 12 deficiency myelopathy. Canadian journal of neurological sciences, 1999; 26(1)60-63.
109. Kumar N. Metabolic and toxic myelopathies. In Seminars in neurology 2012 (Vol. 32, No. 02, pp. 123-136). Thieme Medical Publishers.
110. Vorgerd M, Tegenthoff M, Kühne D ve ark. Spinal MRI in progressive myeloneuropathy associated with vitamin E deficiency. Neuroradiology 1996;38(Suppl (1):S111-S113
111. Alekseeva N, McGee J, Kelley RE ve ark. Toxic-metabolic, nutritional, and medicinal-induced disorders of cerebellum. Neurologic clinics, 2014;32(4):901-91
112. Winchester S, Singh PK, Mikati MA ve ark. Pediatric Neurology: Chapter 127. Ataxia 2013, Vol. 112.
113. Manto M. Toxic agents causing cerebellar ataxias. In Handbook of clinical neurology 2012;Vol. 103, pp. 201-213).
114. Masur H, Elger CE, Ludolph AC ve ark. Cerebellar atrophy following acute intoxication with phenytoin. Neurology. 1989. 39: 432-433.
115. Specht U, May TW, Rohde M ve ark. Cerebellar atrophy decreases the threshold of carbamazepine toxicity in patients with chronic focal epilepsy. Arch Neurol.1997. 54: 427-431.
116. Rothner AD, Pippenger C, Cruse RP ve ark. Carbamazepine toxicity with therapeutic total levels and elevated free levels. Ann Neurol. 1987.22: 413-414.
117. Mancarella C, Delfini R, Landi A. Chiari Malformations. New Trends in Craniovertebral Junction Surgery, 2019. (pp. 89-95). Springer, Cham.
118. McVige JW, Leonardo J. Neuroimaging and the clinical manifestations of Chiari malformation type I (CMI). Current pain and headache reports. 2015;19(6):18.
119. Correa GG, Amaral LF, Vedolin LM. Neuroimaging of Dandy-Walker malformation: new concepts. Topics in Magnetic Resonance Imaging, 2011;22(6):303-312.
120. Patel S, Barkovich AJ. Analysis and classification of cerebellar malformations. American Journal of Neuroradiology, 2002;23(7):1074-1087.
121. Scher MS, Belfar H, Martin J ve ark. Destructive brain lesions of presumed fetal onset: antepartum causes of cerebral palsy. Pediatrics, 1991;88(5):898-906.

Bölüm 32

OTONOM SİNİR SİSTEMİ

Mehlika PANPALLI ATEŞ¹

GİRİŞ

Otonom sinir sistemi (OSS) istem dışı, bilinçten bağımsız fonksiyonunu sürdürür ve iskelet kasları dışındaki vücudun tüm bölümlerinin sinir kontrolünü sağlar. Sempatik sinir sistemi, parasempatik sinir sistemi ve enterik sinir sisteminden oluşur.

OSS tüm vücuttaki hücrelerin, dokuların ve organların fizyolojik bütünlüğünün, hem dış hem de iç ortamlar tarafından uygulanan bozulmalar karşısında korunmasını yani homeostazını sağlama sorumluluğunu üstlenir.

Otonom sinir sistemi hastalıkları, primer nörolojik hastalık şeklinde daha nadir karşımıza çıkmakla birlikte birçok nörolojik hastalığın bir işareti ve parçasıdır. Nörolojik hastalıklar ise otonom sinir sistemini belirgin şekilde etkilemektedir.

OSS, arteriyel kan basıncını ve bölgesel kan akışını, pupil büyüklüğünü, termoregülasyonu, gastrointestinal ve solunum yollarının hareketini ve sekretuar görevini, miksiyon ve cinsel işlevi düzenler.

Anatomi

OSS'nin büyük kısmı serebrospinal sistem dışındadır. OSS, beyin ve omurilik dışında, innerve ettiği organa yakındır ve efektör organ ile iki efferent nöron aracılığı ile bağlantı kurar. Bu ile-

tişimde afferent, efferent bileşenler ve preganglionik, postganglionik nöronlar rol oynar. Beyin sapı veya omurilikte merkezi bir preganglionik nöronu ve otonom ganglionlarda periferik bir nöronu vardır (1).

Otonom sinir sisteminde birçok yerden gelen afferent bilgiler değerlendirilerek, çevreye belirli bir otonomik cevap iletilir.

Sempatik ve parasempatik efferent yollar, beyinden periferik sinyaller taşırlar. İki nörondan oluşurlar. İlk nöron, beyin sapının veya spinal kordun genel visseral efferent kolonunda bulunur ve preganglionik nöron olarak bilinir. İkinci nöron, postganglionik olup, otonom hedef yapıyı innerve eden otonomik ganglionlardandır ve periferik efektör nöron olarak bilinir (2).

Santral otonomik ağ; insüler ve anterior singular korteks, amigdala, hipotalamus, periaqueductal gri madde, parabrakial nükleus, soliter trakt nükleusu (nükleus traktus soliterius (NTS)), ventrolateral retiküler formasyon ve medüller raphe nöronlarından oluşur (3).

OSS'nin periferik otonomik ağında ise sempatik (torakolomber) ve parasempatik (kranio-sakral) olmak üzere iki kısmı vardır. Bu iki kısım birbirleri ile ve birlikte etkilidirler (2,3).

Preganglionik nöronlar, periferik otonom ganglionlara ve enterik sinir sistemine küçük mi-

¹ Uzman Doktor, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği
muefhulkika@gmail.com

dönemde kontrateral hiperhidrozis yapabilir. Edinilmiş fokal anhidrozis; segmental radiküler dermatomal, fokal ve multifokal olarak, mononöritis multipleks, diyabetik trunkal nöropatiler, Pancoast Tümörü, lokal radyasyon hasarı, psöriazis ve ektodermal displazi gibi dermatomal hastalıklarla görülebilir. Global anhidroz; hereditör duyuşal ve otonomik nöropati ile veya edinsel olarak MSA, hipotalamik tümör ile görülür. Kronik idiyopatik anhidrozis; ince lif nöropatisi ile ilişkili olabilir (1,23).

11. Eritromelalji: Sıcakla ciltte ısının arttığı bölgelerde yanmanın da olduğu vücut uç kesimlerinde ağrılı eritem olmasıdır. Eritromelalji soğukla yatıştır. Sıklıkla ince lif nöropatisi, diyabetik nöropati, hereditör duyuşal nöropati, vaskülitler, ilaçlar (verapamil, nikardipin, pergolid, civa gibi), myeloproliferatif hastalıklar ve gebelik ile ilişkilidir. Eritromelalji tedavisinde topikal olarak kapsaisin, lidokain, prilokain ve doksepin krem, sistemik olarak ise aspirin, ibuprofen, gabapentin, propranolol, trisiklik antidepressanlar, serotonin ve noradrenalin geri alım inhibitörleri, kalsiyum kanal blokörleri, mizoprostol, metiserjid ve nitroglicerol, lidokain, prostaglandin infüzyon tedavileri ile sempatik blokaj ve sempatektomi gibi invaziv yöntemler kullanılmıştır (1,23).

12. Ross Sendromu: Özellikle parasempatik olmak üzere sempatik sistemde de selektif denervasyon olması ve postganglionik kolinerjik liflerin tutulumuna bağlı, segmental terleme azlığı (sempatik ganglion hücrelerindeki ya da postganglionik projeksiyonlardaki hasardan kaynaklanır), derin tendon reflekslerinin azalması ya da alınmaması (arka kök ganglion tutulumuna bağlı) ve tonik pupiller (silier ganglionun ya da postganglionik kolinerjik parasempatik liflerin hasarı ile iris kaslarının denervasyonu ve silier kası etkileyen parasempatik liflerin reinnervasyonunun yanlış yöne olmasından kaynaklanmaktadır) görülmektedir (1,23,28).

13. Kırmızı Kulak Sendromu: Ataklar halinde

tek taraflı baş ağrısı ve yanmaya eşlik eden kulakta kızarma olmasıdır. Kulağı kaşıma, ısı değişikliği, egzersiz, hapsirmek, çiğneme, stres ve boyun hareketleri ile tetiklenebilir. C3 kök lezyonu, temporomandibuler eklem disfonksiyonu, ve migren ile ilişkili olabilir (29).

Anahtar Kelimeler: Otonom sinir sistemi, sempatik sinir sistemi, parasempatik sinir sistemi

KAYNAKLAR

1. Ropper, AH., Samuels, MA., Klein, JP. Adams and Victor's Principle Of Neurology 10th Ed. (530-562). New York: McGraw-Hill, 2014.
2. Furness JB. The organisation of the autonomic nervous system: peripheral connections. Auton Neurosci 2006;130(1-2):1-5.
3. Shields RW Jr. Functional anatomy of the autonomic nervous system. J Clin Neurophysiol 1993;10(1):2-13.
4. Cabot JB. Some principles of the spinal organization of the sympathetic preganglionic outflow. Prog Brain Res 1996;107:29-42.
5. Wehrwein EA, Oler HS, Barman SM. Overview of the Anatomy, Physiology, and Pharmacology of the Autonomic Nervous System. Compr Physiol. 2016;6(3):1239-78. doi: 10.1002/cphy.c150037.
6. Travagli RA, Hermann GE, Browning KN, Rogers RC. Brainstem circuits regulating gastric function. Annu Rev Physiol 2006;68:279-305.
7. Guyenet PG, Koshiya N, Huangfu D, et al. Role of medulla oblongata in generation of sympathetic and vagal outflows Prog Brain Res 1996;107:127-144.
8. Spyer KM. Annual review prize lecture. Central nervous mechanisms contributing to cardiovascular control. J Physiol 1994;474(1):1-19.
9. Holstege G. Micturition and the soul. J Comp Neurol 2005;493(1):15-20.
10. de Groat WC, Vizzard MA, Araki I, Roppolo J. Spinal interneurons and preganglionic neurons in sacral autonomic reflex pathways. Prog Brain Res 1996;107:97-111.
11. Bornstein JC, Costa M, Grider JR. Enteric motor and interneuronal circuits controlling motility. Neurogastroenterol Motil 2004;16(suppl 1):34-38.
12. Grundy D, Al-Chaer ED, Aziz Q, et al. Fundamentals of neurogastroenterology: basic science. Gastroenterology 2006;130(5):1391-1411.
13. Dampney RA, Horiuchi J, Tagawa T, et al. Medullary and supramedullary mechanisms regulating sympathetic vasomotor tone. Acta Physiol Scand 2003;177(3):209-218.
14. Saper CB. The central autonomic nervous system: conscious visceral perception and autonomic pattern generation. Annu Rev Neurosci 2002;25:433-469.
15. Lundberg JM. Pharmacology of cotransmission in the autonomic nervous system: integrative aspects on amines, neuropeptides, adenosine triphosphate, amino acids and nitric oxide. Pharmacol Rev 1996;48(1):113-178.
16. Misslin Ja'nig W, Ha'bler HJ. Neurophysiological analysis of target-related sympathetic pathways—from

- animal to human: similarities and differences. *Acta Physiol Scand* 2003;177(3):255–274.
17. Benarroch EE. The central autonomic network: functional organization, dysfunction, and perspective. *Mayo Clin Proc* 1993;68(10):988–1001.
 18. Smit AA, Halliwill JR, Low PA, Wieling W. Pathophysiological basis of orthostatic hypotension in autonomic failure. *J Physiol* 1999;519(pt 1):1–10.
 19. Eckberg DL, Nerhed C, Wallin BG. Respiratory modulation of muscle sympathetic and vagal cardiac outflow in man. *J Physiol* 1985;365:181–196.
 20. Boulant JA. Role of the preoptic-anterior hypothalamus in thermoregulation and fever. *Clin Infect Dis* 2000;31(suppl 5):157–161.
 21. Morrison SF. Differential control of sympathetic outflow. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001;281(3):R683–R698.
 22. LeDoux JE. Emotion circuits in the brain. *Annu Rev Neurosci* 2000;23:155–184.
 23. Daroff RB, Jankovic J, Mazziotta JC, Pomeroy SL. Bradley's Neurology in Clinical Practice. Elsevier, 7nd edition, London, 2016.
 24. Low PA, Vernino S, Suarez G. Autonomic dysfunction in peripheral nerve disease. *Muscle Nerve*. 2003;27(6):646–61.
 25. Wenning GK, Colosimo C, Geser F, Poewe W. Multiple system atrophy. *Lancet Neurol*. 2004;3(2):93–103. doi: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(03\)00662-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(03)00662-8)
 26. Kaufmann H, Nahm K, Purohit D, Wolfe D. Autonomic failure as the initial presentation of Parkinson disease and dementia with Lewy bodies. *Neurology*. 2004;63(6):1093–5. doi: 10.1212/01.wnl.0000138500.73671.dc
 27. Reinders MF, Geertzen JH, Dijkstra PU. Complex regional pain syndrome type I: use of the International Association for the Study of Pain diagnostic criteria defined in 1994. *Clin J Pain*. 2002 Jul;18(4):207–15.
 28. Shin RK, Galetta SL, Ting TY, Armstrong K, Bird SJ. Ross syndrome plus: beyond horner, Holmes-Adie, and harlequin. *Neurology*. 2000;55(12):1841–6.
 29. Lambru G, Miller S, Matharu MS. The red ear syndrome. *J Headache Pain*. 2013;14:83. doi: 10.1186/1129-2377-14-83.

Bölüm 33

UYKU BOZUKLUKLARI

Selma TEKİN¹

GİRİŞ

Uyku bozuklukları yaygın olarak karşılaşılan bir sorun olup, erişkin popülasyonun yaklaşık yarısında çeşitli nedenlerle uyku bozukluğu görülmektedir (1). Zaman içinde yaş ile ilişkili fizyolojik olarak uykuya dalış süresi ve total uyku süresi değişiklikleri beklenen bir durumdur. Ancak uykuda solunum bozuklukları, insomnia, uyku davranış bozuklukları ve uyku hareket bozuklukları gibi uykunun yapısını bozan durumların ayrıntılı olarak ele alınıp değerlendirilmesi gerekmektedir.

İkincil uyku bozuklukları, uykuyu etkileyen kronik ağrı, gastro-özefageal reflü, idrar yolu problemleri veya dispneye sebep olabilen konjestif kalp yetmezliği, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, astım gibi komorbid durumların bir sonucu olarak ortaya çıkmaktadır (2).

Tüm bu uyku bozuklukları morbiditeye ve yüksek sağlık maliyetlerine sebep olmaktadır. Uyku azlığının, bağışıklık sistemini etkileyip, enfeksiyonlara sebep olduğu (3) ve kronik uyku bozukluklarının, kardiyovasküler hastalıkları, sebrebrovasüler hastalıkları, diyabetes mellitus, maligniteyi ve mortaliteyi de arttırdığı bilinmektedir (4). Ayrıca erişkinlerde uyku bozuklukları; davranışsal, kognitif, psikiyatrik ve medikal birçok durumu da barındırmaktadır. İleri yaşta kötü uyku, düşme riskini arttırıp, hayat kalitesini bozan ve

bakım ihtiyacını arttıran bir durumdur (5). Yaşlı popülasyonda uyku bozuklukları için verilen medikal tedavilerin yan etkileri de karşımıza çıkan bir diğer sorundur.

Uyku ile ilişkili şikâyetleri olan bir hastanın ayrıntılı uyku öyküsünün alınması, toplam uyku süresinin, uykuya dalış zamanının, uyku alışkanlıklarının, aldığı ilaçların sorgulanması, uyku bozukluğunu tanımlamak adına büyük önem taşımaktadır. Birçok uyku bozukluğu yalnızca öykü ve ayrıntılı uyku sorgulaması ile tanınmakta olup, uykuda solunum bozuklukları ve ayırt edilemeyen diğer uyku bozuklukları için polisomnografi (PSG) çekimi gerekmektedir. PSG çekimlerinde beyin dalga aktivitesi, göz hareketleri, kas aktivitesi, kalp ritmi, solunum ve oksijen saturasyonu değerlendirmesi yapılır.

Tüm bu bilgiler doğrultusunda uyku bozukluklarının objektif bir tanım ve sınıflandırması için en son güncellenen Amerikan Akademi Uyku Tıbbı Derneği'nin hazırlamış olduğu Uluslararası uyku bozuklukları sınıflaması-3 (ICSD-3) kullanılmaktadır (6). Uyku bozukluklarını ayrıntılı ele almadan önce uykudaki fizyolojik değişikliklerden bahsetmek uygun olacaktır.

Uykunun Fizyolojisi:

Uykunun, uyanıklık ve ölüm arasındaki bir süreç olduğu uyku ile ilişkili yapılan ilk araştırma

¹ Dr.Öğretim Üyesi Selma Tekin, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, selmabilgintekin@gmail.com

koydurucudur. PLM tedavisinde de dopaminerjik ajanların etkinliği gösterilmiş olup, dopamin agonistleri ve levodopa tedavileri önerilmektedir (21).

Sonuç

Kaliteli uyku canlı vücudunun sağlığı için olmazsa olmaz bir süreçtir. Sağlıklı bir uykuda büyüme hormonu salgılanması, bağışıklık sisteminin gelişimi, beyin nöromodülasyonu gibi birçok yarar sağlanmaktadır. Uyku fizyolojisini bozan primer uyku hastalıkları dışında bu duruma yol açan sistemik hastalıklar da mevcuttur. Ayrıca uyku etkinliğinin bozulması da birçok sistemik hastalığa ve bunun sonucu olarak da morbidite ve mortaliteye yol açmaktadır. Bu bilgiler doğrultusunda uykunun kaliteli bir şekilde sürdürülmesi, metabolizmayı koruma ve geliştirme dışında birçok hastalığın da önlenmesi ile hayati önem arz eder.

Anahtar Kelimeler: Uyku, uyku fizyolojisi, uyku bozuklukları

KAYNAKLAR

1. Foley DJ, Monjan AA, Brown SL, et al. Sleep complaints among elderly persons: an epidemiologic study of three communities. *Sleep* 1995;18 (6), 425–32.
2. Yaremchuk, Kathleen. Sleep disorders in the elderly. *Clinics in geriatric medicine*. 2018;34 (2), 205–216.
3. Patel SR, Malhotra A, Gao X, et al. A prospective study of sleep duration and pneumonia risk in women. *Sleep*. 2012;35(1), 97–101.
4. Ayas NT, White DP, Al-Delaimy WK, et al. A prospective study of self-reported sleep duration and incident diabetes in women. *Diabetes Care*. 2003;26 (2), 380–384.
5. Rodriguez JC, Dzierzewski JM, Alessi CA. Sleep problems in the elderly. *Med Clin North Am* 2015;99 (2), 431–9.
6. American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders. 3rd ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2014.
7. Spielman, A. J. Caruso, L. S. & Glovinsky, P. B. A behavioral perspective on insomnia treatment. *Psychiatric Clinics of North America*. 1987.
8. Carney CE, Buysse DJ, Ancoli-Israel S, et al. The consensus sleep diary: standardizing prospective sleep self-monitoring. *Sleep* 2012;35(2), 287–302.
9. Edinger J, Wohlgemuth W, Radtke R, et al. Cognitive behavioral therapy for chronic primary insomnia a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285, 1856–64.
10. Algin, Demet, Gönül Akdağ, and Oğuz Erdinç. Kaliteli uyku ve uyku bozuklukları/Quality sleep and sleep disorders. *Osmangazi Tıp Dergisi* 2016; 38(1), 29–34.
11. Heinzer, R., Vat, S., Marques-Vidal, P., Marti-Soler, H., Andries, D., Tobback, N., et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. *Lancet. Respir. Med.* 2015;3, 310–318.
12. Deegan, P. C., & McNicholas, W. T. Pathophysiology of obstructive sleep apnoea. *European Respiratory Journal*. 1995;8(7): 1161–1178.
13. Kirac, Deniz, et al. Different VDR, VDBP genotypes and vitamin D levels may effect obstructive sleep apnea syndrome. *Cellular and molecular biology (Noisy-le-Grand, France)* 2019;65(1), 46–51.
14. Dauvilliers Y, Arnulf I, Mignot E. Narcolepsy with cataplexy. *Lancet*. 2007;369(9560), 499–511.
15. Yılmaz, H. Tuncel, D. Uyku Bozukluklarında Tedavi Rehberi. *Türk Nöroloji Derneği*, Ankara, 2014.
16. Kannan Ramar, M. D., and Eric J. Olson. Management of Common Sleep Disorders. 2013;88 (4), 231–240.
17. Luppi PH, Clement O, Valencia GS, et al. New aspects in the pathophysiology of rapid eye movement sleep behavior disorder: the potential role of glutamate, gamma-aminobutyric acid, and glycine. *Sleep Med*. 2013;14, 714–718.
18. McGrane IR, Leung JG, St. Louis E, et al. Melatonin therapy for REM sleep behavior disorder: a critical review of evidence. *Sleep Med*. 2015;16, 19–26.
19. Ekbom K, Ulfberg J. Restless legs syndrome. *J Intern Med* 2009;266, 419–31.
20. Emre, M. Nöroloji Temel Kitabı. Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara, 2013.
21. Roepke SK, Ancoli-Israel S. Sleep disorders in the elderly. *Indian J Med Res* 2010;131, 302–10.

Bölüm 34

BEYİN VE MEDULLA SPİNALİS TRAVMALARI

Ramazan PAŞAHAN¹

BEYİN TRAVMALARI

Giriş

Dünyada 45 yaş altı ölümlerin çoğu travmalara bağlı olup travmalarda birinci sırayı kafa travmaları almaktadır. Trafik kazalarına bağlı ölümlerin %75 'inde ve tüm multitravmalı hastaların %80'inde kafa travması mevcuttur. Kafa travmalarında mortalite oranı %28-52 arasındadır. Çoğu kafa travmaları spinal travma ile birliktelik göstermektedir. Travma hastalarının %20 sinin olay yerinde ve/veya hasta transportu sırasında kaybedildiği bu nedenle erken tanı ve tedavi önem arz etmektedir (1).

Patofizyoloji

Kafa travmalarında hasar primer ve sekonder olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Primer hasar, travma anında olan mekanik hasardır ve tedavi edilemez. Sekonder hasar ise travmadan belli bir müddet sonra gelişir ve tedavi edilebilir bir süreçtir, hipoksik beyin ve serebral ödem gibi. Kafa travmasından hemen sonra beyinde kan akımı otoregülasyonu bozulduğundan hiperemi gelişir. Bu nedenden dolayı kafa içi kan volümü artar ve

kafa içi basıncının artışına neden olur. Bu olaylar ilk 24 saatte gerçekleşir. Daha sonra iskemiye bağlı olarak sekonder hasar oluşur (2,3).

İskemi beyinde nekroza neden olur ve bu direkt etkilidir. İskemik alanda oluşan ödemin etkisiyle kafa içi basınç artar ve normal dokunun beslenmesi bozulur, bu ise indirekt etkidir (4).

Diffüz Aksonal Yaralanma (DAİ)

Bu tip hasar; akselerasyon-deselerasyon ve rotasyonel harekete bağlı olarak aksonal yaralanmaya neden olur.

DAİ etkilenen bölge ve derecesine göre sınıflandırılmıştır (1):

TİP 1: Gri beyaz cevher bileşkesinde

TİP 2: TİP1+ korpus kallozum

TİP3: TİP1+ TİP2 + beyin sapı etkilenmiştir.

Klinik olarak hasarlanmanın şiddetine ve yerine bağlı olarak pareziden komaya kadar nörolojik bulgular olabilir. Genellikle kafa içi basınç normaldir. Radyolojik olarak bilgisayarlı tomografi (BT)'de peteşiyal kanama odakları görülebilir fakat BT normal ve klinik bulgu varsa manyetik rezonans görüntüleme (MRG) çekilmesi gerek-

¹ Dr.Öğr.Üyesi Ramazan Paşahan, İnönü Üniversitesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, r.pasahan@hotmail.com

Kauda equina sendromu: Konus medullaris hasarına bağlı olarak gelişir. Perianal ve uyluk bölgesinde eğer tarzında duyu kusuru ve idrar gaita inkontinansı, ağrı, kas kuvvetsizlikleri, duyu kusurları olabilir (19-20).

MS travmalarında direkt grafiler C7-T1 bileşkesine kadar uzanmalıdır (17). Bilgisayarlı tomografiler daha detaylı kemik yapısını gösterdiğinden direkt grafide şüphe varsa veya efektif çekilemiyorsa yapılmalıdır. Nöral hasarlanmayı, disk yapılarını ve ligamentöz hasarın tespitinde MRG altın standarttır (16).

MS travmalarında kortikosteroidlerin kullanımı standart değildir ve bu hastalarda hemodinamik stabilite ile erken tanı ve dekompressif cerrahi tedavi yönetiminin temelini oluşturur (23).

Sonuç:

MS yaralanmalarında duyu ve motor muayene, nörolojik hasarın seviyesinin tespiti, komplet ve inkomplet ayrımı varsa özel sendromlar tanımlanarak ASİA ve nörolojik hasar skorlamaları detaylı yapılmalıdır. MS yaralanmalarında hastanın nörolojik fonksiyon düzeltilmesinin yanı sıra psikolojik destekte önemlilik arz etmektedir. Bu hastalarda travma sonrası omurgada instabilite veya bası varsa nöral dekompresyon ve stabilizasyon önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Beyin travmaları, medulla spinalis travmaları, cerrahi

KAYNAKLAR

1. Ender Korfalı, Mehmet Zileli, et al:Erişkinde şiddetli kafa travmaları.Temel Nöroşürüji.2010;43:591-592
2. Garner AA:the role of phisician staffing of helicopter emergency medcel services in prehospital trauma response.Emerg Med Australas 2004;16:318-323
3. Junger EC,Newell DW,Grant GA,et al.Cerebral autoregulation following minör head injury.J Neurosurg.1997;86(3):425-432
4. Verweij BH,Amelink GJ,et al:Current consepts of cerebral oxygen transport and energy metabolism after severe traumatic brain injury .Progress in brain research.2007;161:111-124
5. Bullock MR,Chesnut R,Ghajar J,et al.Surgical management of acute epidural hematomas.Neurosurgery .2006;58:7-15
6. Berker M,Cataltepe O,Ozcan OE:Traumatic epidural haematoma of the posterior fossa childhood:16 new cases and review of literatüre .Br J Neurosurg.2003;17(3):226-229
7. Berker M,Gulsen S,Ozcan OE:Ultra rapid spontaneous resolution of acute posttraumatic subdural hematomas in patients with temporal lineer fracture.Acta Neurochir Wien .2003;145:715-717
8. Bullock MR,Chesnut R,Ghajar J,et al:Surgical management of acute subdural hematomas .Neurosurgery.2006;58:16-24
9. Bullock MR,Chesnut R,Ghajar J,et al:Surgical management of acute subdural hematomas .Neurosurgery.2006;58:25-46
10. Guerra WK,Gaab MR,Dietz H,et al:Surgical decompression for traumatic brain swelling :indications and result.J Neurosurg .1999;90(2):187-196
11. Plesnila N:Decompression craniectomy after tramatic brain injury :recent experimental result.Progress im brain researc.2007;161:394-400
12. Bullock MR,Chesnut R,Ghajar J,et al:Surgical management of posterior fossa mass lesion .Neurosurgery .2006;58:47-55.
13. Bullock MR,Chesnut R,Ghajar J,et al:Surgical management of depressed cranial fractures.Neurosurgery .2006;58:56-60
14. Apuzzo MLJ:Brain surgery:comlication avoidance and management.1993;196-210
15. Spinal Cord Injury:Fact Sheet .National Center for Injury Prevention andControl Mailstop Buford high-way NE atlanta.2006;GA 30341-3724
16. Devivo M. Epidemiology of traumatic spinal cord injury. In:Kirshblum SC,Campognolo D,et al.Philadelphia:Lippincott Williams &Wilkins.2002;69-81
17. Karacan I, Koyuncu H,Pekel O,et al.Traumatic spinal cord injuries in Turkey:a nation-wide epidemiological study.Spinal cord.2000;38(11):697-7001
18. Stevan Kirshbulum, çeviri:Erhan B,Bardak AN,Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon İlkeler ve Uygulamalar.İkinci Bası,Ankara,Güneş Tıp Yayınevi.2007;1715-1751
19. Gençosman BE,Hancı M.Omurilik yaralanmalarında sınıflama .Zileli M,Özer F,Eds.Omurilik ve omurga cerrahisi İzmir ,Meta Basım Evi.2002;867-880
20. Öge EA,Bahar ZS,Bilgiç B,et al.Omurilik hastalıkları Nöroloji.İstanbul,Nobel Tıp Kitap Evi.2004;535-555
21. Öztürkmen A, Köroğlu Ö,Erkmen H.Travma Sonrası Spinal Kord Hasarlı Bireylerin Sosyodemografik Özelliklerinin ve Psikososyal Uyumunun İncelenmesi.Journal of Physical Medicine & Rehabilitation Sciences / Fiziksel Tup ve Rehabilitasyon Bilimleri Dergisi.2019; 22(3):114-120. 7p.
22. Eckert MJ,Martin MJ. Trauma: Spinal Cord Injury. Surg Clin North Am.2017;97(5):1031-1045
23. Galeiras Vázquez R, Ferreiro Velasco ME, et al. Update on traumatic acute spinal cord injury. Part 1.Med Intensiva.2017; 41(4):237-247

Bölüm 35

SANTRAL SİNİR SİSTEMİ ENFEKSİYONLARI

Güven ARSLAN¹

Meryem Tuba GÖKSUNGUR¹

GİRİŞ

Merkezi sinir sisteminin (MSS) enfeksiyonları, sebep oldukları yüksek mortalite ve morbidite nedeniyle hızlı ve doğru tanı gerektiren hastalıklardır. Böylece etkin tedavi verilebilir ve sinir sisteminde oluşabilecek hasarların önüne geçilmiş olur. Esasen merkezi sinir sisteminin sınırlı lenfatik drenajının olması ve kan beyin bariyeri sayesinde molekül ve hücrelerin kolayca MSS'ye geçememesi enfeksiyonlara karşı önemli oranda koruyuculuk sağlar. (1) Bu koruyucu mekanizmaların bozulduğu durumlarda ise özellikle de immün sistemin baskılandığı hallerde enfeksiyon meydana gelmesi kolaylaşır ve patojenler MSS içinde hızla yayılarak kalıcı doku hasarlarına yol açabilir. Enfeksiyon etkenleri bakteri, virüs, mantar, protozoa veya prion olabilir. Bu patojenler beyin parankimini, beyin omurilik sıvısını, spinal kordu, sinir köklerini, periferik sinirleri ve kasları tutabilir. MSS'ye hematogen yolla, komşuluk (sinüsler, orta kulak, orbita) yoluyla, MSS'nin koruyucu yapısını oluşturan kemik ve zar yapıların bütünlüğünün bozulmasıyla (travma, cerrahi) gelebildikleri gibi nöral yol ile yani enfeksiyon ajanının periferik sinir sistemi vasıtasıyla MSS'ye taşınması ile de ulaşabilirler. (1)

MSS enfeksiyonlarının seyri sırasında görülebilecek başlıca klinik tablolar başlıca menenjit, ensefalit, apse, miyelit ve vaskülit olarak sıralanabilir.

Bu klinik tablolar birlikte ortaya çıktığında tutulum bölgelerine göre meningoensefalit, meningo-miyelit, ensefalomiyelit, meningoradikülit veya meningo-ensefalomiyelit olarak adlandırılırlar. MSS enfeksiyonu olan hastada başvuru veya hastalığın seyri sırasında baş ağrısı, ateş, bulantı-kusma, ense sertliği ve meningeal irritasyon bulguları, mental durum değişikliği, fokal nörolojik bulgular ve epileptik nöbetler görülebilir.(2)

Bu bölümde oluşturdukları klinik tablolara göre santral sinir sistemi enfeksiyonlarını inceleyeceğiz.

1) MENENJİT

Lemptomeninkslerin iltihabı menenjit olarak tanımlanır. Enfeksiyöz ajanlardan bakteri, virüs ve mantarlar menenjite yol açabilir. Amibik meningoensefalit de çok nadir olmakla birlikte menenjit hastasında akla gelmelidir.

Etyoloji

Yaşamın her döneminde sık görülen menenjit etkenleri değişmektedir. Buna göre neonatal dönemde en sık görülen bakteriyel menenjit etkenleri sırasıyla *E. Coli*, *B grubu streptokoklar* ve *L. Monocytogenes*' dir. İnfant ve çocuklarda ise *S. pneumoniae*, *N. meningitidis* ile *H. influenzae* en sık görülen bakteriyel menenjit etkenlerindendir. Adolesan ve genç erişkinlerde *N. meningitidis* en

¹ Uzm. Dr. Güven Arslan, Yozgat Şehir Hastanesi Nöroloji Kliniği, drguvenarslan@hotmail.com

² Dr. Öğr. Ü. Meryem Tuba Göksungur, Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, mtubas@gmail.com

da 5000/ml, komplike malariada >100000) görülür. Tedavide kinin, kinidin veya artemisinin kullanılır. (8,9)

KAYNAKLAR

1. Klein RS, Garber C, Howard N. Infectious immunity in the central nervous system and brain function. Vol. 18, Nature Immunology. Nature Publishing Group;2017. p. 132-41.
2. Dorsett M, Liang SY. Diagnosis and Treatment of Central Nervous System Infections in the Emergency Department. Vol. 34, Emergency Medicine Clinics of North America. W.B. Saunders; 2016. p. 917-42.
3. Liang SY. Sepsis and Other Infectious Disease Emergencies in the Elderly. Vol. 34, Emergency Medicine Clinics of North America. W.B. Saunders; 2016. p. 501-22.
4. Davis A, Meintjes G, Wilkinson RJ. Treatment of Tuberculous Meningitis and Its Complications in Adults. Vol. 20, Current Treatment Options in Neurology. Current Science Inc.; 2018.
5. Ha T, Tadi P, Dubensky L. Neurosyphilis. StatPearls. 2019.
6. Garkowski A, Zajkowska J, Zajkowska A, Kulakowska A, Zajkowska O, Kubas B, et al. Cerebrovascular manifestations of lyme neuroborreliosis-A systematic review of published cases. Vol. 8, Frontiers in Neurology. Frontiers Research Foundation; 2017.
7. Bookstaver PB, Mohorn PL, Shah A, Tesh LD, Quidley AM, Kothari R, et al. Management of Viral Central Nervous System Infections: A Primer for Clinicians. J Cent Nerv Syst Dis. 2017 Jan;9:117957351770334.
8. Flemming KD, Jones Jr LK, editors. Mayo clinic neurology board review. 2015, New York: Mayo Clinic Scientific Press;
9. Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J, editors. Neurology in Clinical Practice. 2008, 5th editio. Butterworth Heinemann/ Elsevier;
10. Big C, Reineck LA, Aronoff DM. Viral infections of the central nervous system: A case-based review. Vol. 7, Clinical Medicine and Research. 2009. p. 142-6.
11. Geschwind MD. Prion Diseases HHS Public Access. Vol. 21, Continuum NEUROINFECTIOUS DISEASE. 2015. 1612-1638 p.
12. Sejvar J. Neuroepidemiology and the epidemiology of viral infections of the nervous system. In: Handbook of Clinical Neurology. Elsevier B.V.; 2014. p. 67-87.
13. Gutierrez J, Issacson RS, Koppel BS. Subacute sclerosing panencephalitis: An update. Vol. 52, Developmental Medicine and Child Neurology. 2010. p. 901-7.
14. Antunes C, Singhal M. Whipple Disease. StatPearls. 2019
15. Çiftçi Kavaklıoğlu B, Çoban E, Şen A, Söylemezoğlu E, Aldan MA, Atakli D, et al. Review of viral encephalitis cases seen at a tertiary care center in Turkey: Focus on herpes simplex type 1. Vol. 54, Noropsikiyatri Arsivi. Turkish Neuropsychiatric Society; 2017. p. 209-15.
16. Will RG, Ironside JW. Sporadic and infectious human prion diseases. Cold Spring Harb Perspect Med. 2017 Jan 1;7(1).

Bölüm 36

SANTRAL SİNİR SİSTEMİNİN METABOLİK HASTALIKLARI

Fatma ŞİMŞEK¹

GİRİŞ

Santral sinir sistemi (SSS) diğer tüm sistemlerin bir denge içinde çalışması için düzenleyici rol üstlenmiştir. SSS'nin herhangi bir nedenle etkilenmesi kontrol mekanizmasının bozulmasına neden olacağı için diğer sistemlerin çalışma düzeni de etkilenecektir. Sinir sistemi tüm sistemik hastalıklarda patofizyolojik süreçlere katılmaktadır. Sinir sistemi gelişiminden sorumlu çok sayıda gen olduğu için bu sisteme ait genetik anormallikler de diğer sistemlere göre daha sık görülmektedir. Kalıtsal hastalıkların yaklaşık 1/3'ünü nörolojik hastalıklar oluşturmaktadır. SSS'nin metabolik hastalıkları kalıtsal ve edinsel olarak iki başlıkta incelenebilir (Tablo 1, 2).

Tablo 2: Santral sinir sisteminin edinsel metabolik hastalıkları

Glikoz metabolizması bozuklukları
Hipoglisemi
Hiperglisemi
Sıvı ve elektrolit metabolizması bozuklukları
Hiponatremi
Hipernatremi
Kalsiyum metabolizması bozuklukları
Magnezyum metabolizması bozuklukları
Potasyum metabolizması bozuklukları+

Santral sinir sisteminin kalıtsal metabolik hastalıkları

Kalıtımsal metabolik hastalıkların kalıtımı sıklıkla otozomal resesiftir ve kalıtım enzimin veya kofaktörünün eksikliği ile sonuçlanır. Az bir kısmı otozomal dominant (akut intermittan porfiri, ailesel hiperkolesterolemi), X'e bağlı kalıtım (Fabry hastalığı, Lesh-Nyhan sendromu, ornitin transkarbamilaz eksikliği, fosforilaz kinaz eksikliği, 2-metil-3-hidroksibütiril CoA dehidrogenaz eksikliği) ve maternal yol ile (mitokondriyal DNA defektleri) kalıtılır. Kalıtımsal metabolik hastalıkların erken tanısı genetik danışmanlık ve tedavi edilebilir hastalıklarda erken tedaviye başlanması açısından önemlidir. Ülkemizde akraba evlilikleri nedeni ile bu hastalıklar sık görülmektedir ve tanıda aile öyküsü önemlidir. Hastalara ayrıntılı sistemik ve nörolojik muayene yapılmalıdır. Asidoz, ketoz, hipoglisemi, hiperamonyemi açısından hastaların kan ve idrar örnekleri incelenmelidir. Beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesi bazı hastalıkların tanısında yardımcı olabilir. Bu hastalarda kranial manyetik rezonans görüntüleme de yapılması gereken tetkikler arasındadır. Yenidoğan döneminde ilk birkaç gün içinde yapılan kan ve idrar tarama testleri ile fenilketonüri ve konjenital hipotiroidi gibi mental geriliğe sebep olabilecek metabolik hastalıkların tanısı erkenden konularak metabo-

¹ Dr. Öğr. Üyesi Fatma Şimşek, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, klamaks@hotmail.com

rin tendon reflekslerinde artış, karpopedal spazm, depresyon görülebilir. Hipotansiyon, bradikardi, QT mesafesinde uzama şeklinde kardiyak bulgular görülebilir. Hafif hipokalsemiler asemptomatik olabilir ve tedavi gerektirmeyebilir. Ağır hipokalsemilerde kalsiyum replasmanı yapılması gereklidir.

Magnezyum metabolizması bozuklukları

Vücudumuzda bulunan önemli minerallerden biridir. Vücutta üretilmediği için besinlerle dışardan alınması gereklidir. Vücut bu minerali yeteri kadar dışardan alamazsa kemiklerde depolanmış olan magnezyumu kullanmaya başlar. Diüretik kullanımı, aşırı terleme ve besinlerle yetersiz alıma bağlı olarak magnezyum düzeyi azalabilir. Gebelik ve emzirme döneminde kişinin magnezyum ihtiyacı artar. Kasların güçlenmesinde magnezyumun rolü önemlidir.

Hipermagnezemi asetilkolin salınımını inhibe ederek nöromüsküler iletinin bozulmasına neden olur. Hipotansiyon, uyuşukluk, kardiyak ileti bozuklukları ve kardiyak arreste neden olabilir. Hipomagnezemide bulantı, kusma, letarji, tetani görülebilir. Klinik olarak izole hipermagnezemi ve hipomagnezemi görülmesi nadirdir.

Potasyum metabolizma bozuklukları

Potasyum hücre içindeki en önemli katyondur. İnsülin potasyumun hücre içine geçişini kolaylaştırırken hiperglisemi hücre dışına geçişini kolaylaştırır.

Hipopotasemi plazma potasyum düzeyinin 3,5 mmol/L altına düşmesidir. Hipopotaseminin en sık sebebi dışardan insülin uygulanmasıdır. Diyabetik ketoasidozun insülinle tedavisi sırasında ölümcül hipopotasemi ortaya çıkabileceği için dikkatli olunmalıdır. Hipopotasemide halsizlik, güçsüzlük, kas ağrıları, aritmi görülebilir. Tedavide etiyolojik neden tesbit edilerek tedavisinin sağlanması, eksik potasyumun takviyesi ve kardiyak-solunum sistemi komplikasyonlarının gelişmesini önlemek gereklidir.

Hiperpotasemi plazma potasyum düzeyinin 5 mmol/L üzerinde olmasıdır. Artmış alıma veya azalmış renal atılıma bağlı olarak ortaya çıkabilir. Hiperpotaseminin en ciddi yan etkisi kardiyak toksisitedir. Kas güçsüzlüğü, solunum durması görülebilir. Tedavide potasyumu hücre içine sokmak ve vücuttan potasyum atılımını sağlamak gereklidir.

Sonuç

SSS'nin metabolik hastalıklarında ister kalıtsal ister edinsel olsun erken tanı ve tedavi önemlidir. Tedavisi mümkün olmayan hastalıklar için bilgilendirme, genetik danışmanlık ve eğitim verilerek yaşam koşullarının kısmen iyileştirilmesi sağlanabilir. Akraba evlilikleri nedeni ile ülkemizde kalıtsal metabolik hastalıkların daha fazla görülüyor olması toplumu bu konuda bilgilendirmenin önemli olduğunu göstermektedir. Kalıtsal metabolik hastalıklar açısından yenidoğan döneminde yapılan tarama testleri hayat kurtarıcı öneme sahiptir. Nöron hasarının irreversibl olması nedeni ile metabolik hastalıkların iyi tanınması ve zamanında tedaviye başlanması mortalite ve morbiditeyi azaltıcı önemli bir etkidir.

Anahtar Kelimeler: Metabolik Hastalıklar, kalıtsal, edinsel

KAYNAKLAR

1. Forhead AJ, Fowden AL. Thyroid hormones in fetal growth and prepartum maturation. J Endocrinol 2014;221(3):87-103.
2. Waisbren SE. Comments on cognition and intelligence in phenylketonuria. European Journal of Pediatr 2000;159(14):80-1. Doi:10.1007/PL00014389
3. Ciecierrega 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 pediatrics, 2014;14(1):311.
4. Fredrickson DS. The familial hyperlipoproteinemia. The metabolic basis of inherited disease, 1978; 604-655.
5. Kierland RR, Perry HO, Winkelman RK, et al. Histidinemia and atopic dermatitis. Arch. Dermatol. 1968; 98: 317-319.
6. Srinivas KV, Want MA, Freigoun OS, et al. Methylmalonic acidemia with renal involvement: a case report and review of literature. Saudi J Kidney Dis Transpl 2001;12(1):49-53.
7. Wappner RS. (2006). Disorders of amino acid and organic acid metabolism. In: Oski's pediatrics: Principles

- and practice. McMillan JA, Feigin RD, DeAngelis C, Jones MD (Eds), Lippincott, Williams & Wilkins, (4th ed., p.2153). Philadelphia
8. Al-Sayed M, Alahmed S, Alsmadi O, et al. Identification of a common novel mutation in Saudi patients with argininosuccinic aciduria. *J Inher Metab Dis* 2005; 28: 877-83.
9. Tezel B, Dilli D, Bolat H, et al. The development and organization of newborn screening programs in Turkey. *J Clin Lab Anal* 2014;28(1):63-9.
10. Khan M, Yamauchi M, Srisawasdi S, et al. Homocysteine decreases chondrocyte-mediated matrix mineralization in differentiating chick limb-bud mesenchymal cell micro-mass cultures. *Bone* 2001;28:387-98.
11. Brismar J, Brismar G, Coates R, et al. Increased density of the thalamus on CT scans in patients with GM2 gangliosidosis. *AJNR* 1990; 11: 125-130
12. Wang PJ, Hwu WL, Lee WT, et al. Duplication of proteolipid protein gene: a possible major cause of Pelizaeus Merzbacher disease. *Pediatr Neurol* 1997;17:125-8
13. Kimura, S. Terminal axon pathology in infantile neuroaxonal dystrophy. *Pediatric neurology*, 1991;7(2):116-120.
14. Willems PJ, Gatti E, Darby JK. Fucosidosis revisited: a review of 77 patients. *Am J Med Genet*. 1991;38:111-131.
15. Gautschi M, Merlini L, Calza AM. Late diagnosis of fucosidosis in a child with progressive fixed dystonia, bilateral pallidal lesions and red spots on the skin. *Eur J Paediatr Neurol*. 2014;18:516-519.
16. Hartley MD, Kirkemo LL, Banerji T, et al. A thyroid hormone-based strategy for correcting the biochemical abnormality in x-linked adrenoleukodystrophy. *Endocrinology*. 2017;158:1328-38.
17. Wiesinger C, Eichler F, Berger J. The genetic landscape of X-linked adrenoleukodystrophy: inheritance, mutations, modifier genes, and diagnosis. *Appl Clin Genet*. 2015;8:109-21.
18. Adrenoleukodystrophy. info(2019). Clinical presentations. ALD Database 2019. (19.8.2019 tarihinde <https://adrenoleukodystrophy.info/clinical-diagnosis/clinical-presentations> adresinden ulaşılmıştır).
19. McKinney AM, Nascene D, Miller WP, et al. Childhood cerebral X-linked adrenoleukodystrophy: diffusion tensor imaging measurements for prediction of clinical outcome after hematopoietic stem cell transplantation. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2013;34:641-9
20. Fraser JA, Bioussé V, Newman NJ. The neuro-ophthalmology of mitochondrial disease. *Surv Ophthalmol*. 2010;55:299-334.
21. Phillips PH, Newman NJ. Mitochondrial diseases in pediatric ophthalmology. *J AAPOS*. 1997;1:115-22.
22. Kearns TP, Sayre GP. Retinitis pigmentosa, external ophthalmoplegia, and complete heart block: unusual syndrome with histologic study in one of two cases. *AMA Arch Ophthalmol*. 1958;60:280-9.
23. Workgroup on Hypoglycemia, American Diabetes Association Defining and reporting hypoglycemia in diabetes: a report from the American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia. *Diabetes Care*. 2005;28(5):1245-9.
24. Cryer PE. Hypoglycemia, functional brain failure and brain death. *J Clin Invest*. 2007;117(4):868-70.
25. Ma JH, Kim YJ, Yoo WJ, et al. MR imaging of hypoglycemic encephalopathy: lesion distribution and prognosis prediction by diffusion-weighted imaging. *Neuroradiology*. 2009;51(10):641-9.
26. Klein JP, Waxman SG. The brain in diabetes: molecular changes in neurons and their implications for end-organ damage. *Lancet Neurology* 2003; 2: 548-54. Doi:10.1016/S1474-4422(03)00503-9.
27. Takata K. Aquaporin-2: its intracellular compartment and trafficking. *Cell Mol Biol* 2006, 30;52(7):34-9.
28. Nedvetsky PI, Tamma G, Beulshausen S, et al. Regulation of aquaporin-2 trafficking. *Hand Exp Pharmacol* 2009;190:133-57.
29. Bhavé G, Neilson EG. Body fluid dynamics: back to the future. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:2166.
30. Lippmann BJ. (1995). Fluid and electrolyte management. In Ewald GA, McKenzie CR (eds.) *Manual of Medical Therapeutics* (pp 43-64). New York: Little, Brown.
31. Rose BD, Post TW. (2001). *Clinical Physiology of Acid-Base and Electrolyte Disorders*. McGraw-Hill (5th ed., p.699). New York.
32. Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD. (2000). *Neurology in Clinical Practice: The Neurological Disorders Vol II*, (3 ed., pp.1638-39). Butterworth Heinemann, USA.
33. Pietrini V, Mozzani F, Crafa P, et al. Central pontine and extrapontine myelinolysis despite careful correction of hyponatremia: clinical and neuropathological findings of a case. *Neurol Sci* 2010; 31(2):222-30.

Bölüm 37

SİNİR SİSTEMİNİN NUTRİSYONEL VE TOKSİK HASTALIKLARI

Adnan Burak BİLGİÇ¹

GİRİŞ

İnsan beyni, % 36-40 lipit içermektedir. Bununla birlikte, astrositlerden nöronlara kolesterol taşınmasının düzenlenmesi halen belirsizdir. Buna ek olarak, mikrobese durumu her yaşta bilişsel işlevi etkileyebilir. Vitamin ve eser elementler eksikliği veya çevresel ağır metal ve toksinler hafıza başta olmak üzere birçok nörolojik fonksiyonları etkileyebilir ve bilişsel bozulmaya ve bunamaya katkıda bulunabilir.

Tablo 1: Nutrisyon yetmezliklerine bağlı nörolojik manifestasyonlar¹

Nörolojik Manifestasyon	Nutrisyonel Yetmezliği ile Alakalı Olanlar
Demans, Ensefalopati	B12, Nikotinik Asit (B3), Tiamin, Folat
Epileptik Nöbet	Piridoksin (B6)
Miyelopati	B12, E vitamini, Folat, Bakır
Miyopati	D ve E vitamini
Periferal Nöropati	Tiamin, B12 ve birçok Nutrisyon elementi
Optik Nöropati	Tiamin, B12 ve birçok Nutrisyon elementi

B VİTAMİNİ VE EKSİKLİKLERİ

1-Kobalamin (B12 Vitamini)

Kobalamin çoğu hayvansal üründe bol miktarda bulunur ve günlük 1 µg gereklidir. Kobalamin ileumda gastrik parietal hücreler tarafından salgılanan ve bağlayıcı protein olan, intrinsik faktör aracılığıyla emilir. Ayrıca, %1-5 kadar serbest kobalamin de intrinsik faktör olmadan emilir (2). Dokulara iletilmek üzere nakil proteini olan, transkobalamine bağlanır. Toplam vücut kobalamininin %90'ı karaciğerde depolanır (2).

Depoyu tüketmek için uzun yıllar gerekir. İki biyokimyasal reaksiyon kobalamin bağımlıdır. Biri metilmalonil koenzim-A'nın (ko-A) süksinil ko-A'ya dönüştürülmesinde öncül olarak metilmalonik asidi olup bunun sinir sistemi için önemi belirsizdir. Diğeri metiltetrahidrofolattaki metil grubunun homosisteine transfer edildiği folat bağımlı bir reaksiyondur. Klasik olarak pernisiyöz anemi parietal hücrelerin defektif intrinsik faktör üretiminden kaynaklanır (Tablo2). Parietal hücrelere karşı dolaşımda antikorlar mevcuttur (3). Diğer yaygın nedeni malabsorpsiyondur. Özellikle bu faktörler arasında atrofik gastrit, hipoklorhidri ve h. pylori enfeksiyonu, gastrik ameliyatlar, intestinal bakteri artışı ve H2 antagonistlerinin, proton pompa inhibitörlerinin, biguanidlerin kullanımı vardır (2).

¹ Uzm, Dr., Adnan Burak BİLGİÇ Sağlık Bilimleri Üniversitesi Samsun Eğitim Araştırma Hastanesi
burak.bilgic@giresun.edu.tr

te, vertigo, güçsüzlük, başağrısı, kas seğirmeleri ve şuur kaybı olur. Siyanid içeren gazların (24).

7-Organik çözücüler

Organik çözücüler, boya incelticiler (toluen, terebentin), kuru temizleme ilaçları (tetrakloro- etilen), tırnak cilası çıkarıcı ve yapıştırıcı çözü- cüleri (aseton, metilasetat, etilasetat gibi) ve leke çıkarıcı (heksan gibi) maddelerdir. Bunlar için- de nörotoksik özelliği en iyi bilinen madde “tolu- en”dir. Organik çözücüler deri ile temas ve inha- lasyon sonucu çalışanlarda bulantı, başağrısı ve kognitif sorunlara yol açar. Psikiyatrik bulgular da olabilmektedir(24).

Sonuç

A ve D vitaminleri, folat, B vitamin ve türevleri, bakır, çinko gibi minerallerin eksikliği, çeşitli epi- demiyolojik çalışmalara göre depresif semptom- ların yaygınlığı ile ilişkilidir. Deneyisel çalışmala- rda resveratrol, A, C, E, D ve folat vitaminlerinin oksidatif stresi engellediği ve β -amiloid protein klerensini arttırdığı gösterilmiştir. Doymuş yağ oranı yüksek besin ve düşük sebze tüketiminin, Alzheimer hastalığı riskini artırdığı düşünülmek- tedir. Omega-3 ile diyet takviyesinin bilişsel işlev üzerinde olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir. Malnutrisyon çeşitli nörolojik hastalıklara sebep olmaktadır (Tablo 1). Sosyoekonomik gelişmelere rağmen Marasmus ve Kwashiorkor gibi besin alı- mının yetersiz olduğu gelişmemiş ülkelerde halen endemik problem olarak devam etmektedir. Ge- lişmiş ülkelerde ise, diyet ile alakalı özellikle de kronik alkolizm ve malabsorbsiyon gibi problemlere bağlı görülmektedir. Son zamanlarda bariyat- rik cerrahi işlemlerinin yaygınlaşması ile malab- sorbsiyona bağlı bozukluklar artmaktadır.

Anahtar kelimeler: Nutrisyon, Vitamin, Eser Elementler, Alkol, Oksidatif stres

KAYNAKLAR

1. Kumar N. Nutrients and Neurology 3, Neurology of Sys- temic Disease, 2017 Jun;23: 822-861.
2. Dali-Youcef N. , Andres E.: An update on cobalamin de- ficiency in adults.Q/JM. 102:17-28 2009
3. Singer M.A. , Lazaridis C. , S.P. Nations: Reversible ni- trous oxide-induced myeloneuropathy with pernicious

- anemia: case report and literature review. *Muscle Ner- ve*. 37:125-129 2008
4. Oberley M.J. , Yang D.T.: Laboratory testing for colbala- min deficiency in megaloblastic anemia. *Am. J. Hema- tol*. 88:522-526 2013
5. Kumar A. , Singh A.K. : Teaching NeuroImage: Inver- ted V sign in subacute combined degeneration of spinal cord. *Neurology*. 72:e4 2009
6. Kapas I. ,Majtenyi K. , Toro K.: Pellagra encephalopathy as a differential diagnosis for Creutzfeldt-Jakob disea- se. *Metab. Brain Dis*.27:231-235 2012
7. Berger A. L. ,Schaumburg H.H., Schroeder C.: Dose response, coasting, and differential fiber vulnerability in human toxic neuropathy: a prospective study of pyri- doxine neurotoxicity. *Neurology*. 42:1367-13701992
8. Puri V. , Chaudhry N. , Tatke M. : Isolated vitamin E deficiency with demyelinating neuropathy. *Muscle Ner- ve*. 32:230-235 2005
9. Zamel R. , Khan R. ,Pollex R.L.: Abetalipoproteinemia: two case reports and review of the literature. *Orphanet J. Rare Dis*. 3:19 2008
10. El Euch-Fayache G. , Bouhlal Y. , Amouri R.: Molecu- lar, clinical and peripheral neuropathy study of Tunisi- an patients with ataxia with vitamin E deficiency. *Bra- in*. 137:402-410 2014
11. Menegon P. , Sibon I. , Pachai C. : Marchiafava-Bignami disease: diffusion-weighted MRI in corpus callosum and cortical lesions.*Neurology*. 65:475-477 2005
12. Miller J. W. : Vitamin D and cognitive function in ol- der adults: are we concerned about vitamin D-men- tia?. *Neurology*. 74:13-15 2010
13. Pearl P.P. , Gospe S.M.: Pyridoxine or pyri- doxal-5'-phosphate for neonatal epilepsy. The distinctin just got murkier. *Neurology*. 82:1392-1394 2014
14. Zuccoli G.B, Santa Cruz D. ,Bertolini M.: MR imaging findings in 56 patients with Wernicke encephalopathy: nonalcoholics may differ from alcoholics. *Am. J. Neuro- radiol*. 30:171-176 2009
15. Galvin R. , Brathen G. , Ivashynka A. : EFNS guidelines for diagnosis, therapy and prevention of Wernicke en- cephalopathy. *Eur. J. Neurol*.17:1408-1418 2010
16. Luykx H.J. , Dorresteyn L.D. ,Haffmans P. M. : Rivas- tigmine in Wernicke-Korsakoff's syndrome: five pa- tients with rivastigmine showed no more improvement than five patients without rivastigmine. *Alcohol Alco- hol*. 43:70-72 2008
17. Koike H. , Iijima M. , Sugiura M.: Alcoholic neuropathy is clinicopathologically distinct from thiamine-deficien- cy neuropathy. *Ann. Neurol*. 54:19-29 2003
18. Al-Said Y. , Al-Rached H. , H. Al-Qahtani: Severe proxi- mal myopathy with remarkable recovery after vitamin D treatment. *Can. J. Neurol. Sci*.36:336-339 2009
19. Abarbanel J.M., Berginer V.M. , Osimani A. : Neurologic complications after gastric restriction surgery for mor- bid obesity. *Neurology*. 2:196-2001987
20. Koffman B.F. , Greenfield L.J. , I.I. Ali: Neurologic comp- lications after surgery for obesity. *Muscle Nerve*. 33:166- 176 2006
21. Thaisetthawatkul P. , Collazo-Clavell M. , Sarr M.G. : A controlled study of peripheral neuropathy after bariatric surgery. *Muscle Nerve*.63:1462-1470 2004

22. Kumar N. : Copper deficiency myelopathy (human swayback). *Mayo Clin. Proc.* 81:1371-1384 2006
23. Jaiser S.R. , Winston G.P. : Copper deficiency myelopathy. *J. Neurol.* 257:869-881 2010
24. Monat Descamps C, Descamps F. Nervous system disorders induced by occupational and environmental toxic exposure, *Open Journal of Preventive Medicine* 2012;3:272-278.

Bölüm 38

KAFA İÇİ BASINÇ DEĞİŞİKLİKLERİ

Nuray BİLGE¹

GİRİŞ

Kafa içi basınç değişikliklerini kafa içi basıncın artması ve azalması şeklinde iki ana grupta inceleyebiliriz. Her iki durum farklı karakterlerde olan baş ağrısı başta olmak üzere çeşitli klinik bulgulara yol açar ve tedavi edilmezler ise nörolojik se-keller gelişmesine neden olur. Kafa içi basınç değışiklikleri anlatılmadan önce intrakraniyal basınç ve beyin omurilik sıvısı (BOS) dolaşımı ile ilgili temel mekanizmaların bilinmesi gereklidir.

Intrakraniyal basınç ve BOS dolaşımı

Intrakraniyal basınç (İKB), kafatası içindeki beyin, BOS ve kanın toplam hacminin oluşturduğu basınçtır ve sabittir (1). Toplam hacmin %80'ini beyin (yaklaşık 1400 cc), kalan %20'lik hacmi ise BOS ve kan eşit olarak paylaşırlar (2). Monroe-Kellie eşitliğine göre bu hacimlerin herhangi birinde artış olduğunda kompensatuvar olarak önce BOS ve kan hacminde azalma olur ve İKB sabit tutulmaya çalışılır (1,3,4). Buna göre: $V_{\text{Beyin}} + V_{\text{BOS}} + V_{\text{Kan}} = \text{Sabit}$ tir. Fakat hacim artışı devam ettiğinde ve artık uzaklaştırılacak kan veya BOS hacmi kalmadığı zaman İKB'de artış olur.

BOS stabil bir İKB'yi korumanın önemli bir bileşenidir ve sekresyon veya drenajdaki bozulmalar İKB değışikliklerine yol açabilir (5). BOS,

besin ve hormonların taşınmasında rol alan, beyin ve omuriliğı koruyan, ventriküller ile subaraknoid boşluklarda bulunan berrak bir sıvıdır. BOS'un % 80-90'ı beynin ventriküllerinde bulunan oldukça vaskülerize bir epitel hücre yapısı olan koroid pleksus tarafından salgılanır (6). BOS'un bir kısmı interstisyel sıvının beyin parenkiminden ventriküllere ya da kraniyal veya spinal subaraknoid mesafeye geçmesi sonucu üretilir. BOS lateral ventriküllerden Monroe foramenleri vasıtasıyla üçüncü ventriküle geçer. Üçüncü ventrikülden, akuaduktus Sylvius yoluyla dördüncü ventriküle, dördüncü ventrikülden iki yanda foramen Luschka ve ortada foramen Magendie ile bazal sisternalara akar. Buradan BOS'un bir bölümü spinal subaraknoid mesafeye, bir bölümü de diğer bazal sisternalara ve oradan kortikal subaraknoid mesafeye geçer ve araknoid villuslar (granülasyonlar) ile dural venöz sinüslere emilir (7). Emilimin çok az bir kısmı omurilikte sinir kökünde Pacchioni granülasyonları tarafından olur. Venöz basınç, BOS emiliminde önemli role sahiptir ve değışiklikleri normal basınç gradyanını ve BOS'un intrakraniyal alandan düzenli çıkışını etkiler (2). BOS günde 500 ml üretilir ve gün içinde 6-8 satte bir yenilenir. Fizyolojik koşullar altında, insanda BOS'un toplam hacmi 150 -160 mL arasındadır (8).

¹ Dr. Öğretim Üyesi, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Erzurum, nuraybilge25@hotmail.com

yon içeren konservatif yöntemlerle başlanmalıdır (61,62). BOS üretimini artırabilecekleri için kafein, teofilin kullanılabilir (63). Kortikosteroidler ve nonsteroid antienflamatuvar ilaçlar, ağrı şiddetini azaltırlar ancak özellikle kortikosteroidlerin yan etkileri nedeniyle kullanım süreleri sınırlıdır. Ortostatik baş ağrısı konservatif tedavilere rağmen geçmediyse epidural kan yaması (EKY) tercih edilen tedavi yöntemidir. EKY lomber epidural boşluğa 10-20 mL otolog kan enjeksiyonu yapılmasıdır (64,65). Hastaların %30-50 sinde EKY etkin olmayabilir böyle bir durumda daha büyük kan hacmi ile işlem tekrar edilebilir (20 ila 100 mL) (20,66). EKY volüm replasmanı ve sızıntıyı engelleyici etkisi vardır. EKY'nin etkili olması epidural boşluğu doldurmak için gereken, enjekte edilen kanın yeterli olmasına ve işlemden sonra bel bölgelerinden BOS kaçağına yükselmek için en az 8 saat boyunca trendelenburg pozisyonunda sıkı bir yatak istirahatına bağlıdır. Taburcu olduktan sonra, hastaların bir hafta boyunca yoğun fiziksel egzersiz, valsalva manevraları ve uzun yolculuklardan kaçınmaları tavsiye edilir (67). Tekrarlayan otolog kan enjeksiyonu BOS sızıntısını durdurmazsa, fibrin sızdırmazlık maddesi kullanılabilir (68). Fibrin maddesinin kullanımı, otolog kanın aksine, doğrudan sızıntının çevresine enjekte edildiğinden, BOS sızıntısının tam bölgesinin tanımlanmasını gerektirir. Bu yöntemler ile tedavi sağlanamazsa ve kaçağın yeri belirlenebilmişse kaçağın cerrahi tamiri yapılabilir. Cerrahi teknikler, BOS sızıntısının nedeninin yırtık olması halinde dura mater tamiri veya lomber dural redüksiyon cerrahisi ve sızan meningeal divertikülün ligasyonundan oluşabilir (20).

SIH bir hastada postural komponentinin kaybolması gibi baş ağrısı karakterindeki değişiklikler daha çok SIH'nin erken komplikasyonlarından biri olan serebral venöz trombozunu akla getirmektedir. SVT SIH'li hastaların % 1'inde görülür. Bu durumda, tromboz nedenini ortadan kaldırmak için önce SIH EKY ile tedavi edildikten sonra oral antikoagülan tedavisinin kullanılması önerilir (51). Bir diğer komplikasyon subdural hematom-

dur genellikle kroniktir ve nadir değildir. Tedavide boşaltıcı operasyon yapılmalıdır (69).

Sonuç

Kafa içi basınç değişiklikleri baş ağrısı başta olmak üzere görme kaybından komaya kadar çeşitli klinik bulgularla karşımıza çıkabilir. Kafa içi basınç artışı yapan durumlardan biri olan İHH tanısı için intrakraniyal basınç artışı ve papilödem yapabilecek diğer nedenlerin dışlanması gerekir. İHH'de baş ağrısı, bulanık görme sık görülen semptomlardır ve en önemli komplikasyonu görme kaybıdır. LP, MRG ve MRV tanıda kullanılan yöntemlerdir. Tedavide kilo verilmesi, karbonik anhidraz enzim inhibitörlerini içeren medikal tedavi ve cerrahi tedavi hastaya göre değişen tedavi seçenekleri vardır. SIH düşük BOS basıncına bağlı olarak ortaya çıkan ortostatik baş ağrısı nedenidir. Kronik dönemde baş ağrısının ortostatik özelliği azalarak günlük karaktere dönüşebilir. Tanı için gadolinyumlu beyin MRG gereklidir ve en önemli bulgusu pakimeningeal kontrast artımıdır. SIH spontan iyilebileceği gibi tedavi gerekirse konservatif yöntemlerden epidural kan yaması, fibrin sızdırmazlık maddesi ve BOS kaçağının cerrahi tamirine kadar uzanmaktadır.

Kafa içi basınç artışı ya da azalmasının erken tanı ve tedavisi komplikasyonların önlenmesi için önemlidir. Uygun nörogörüntüleme mutlaka yapılmalıdır ve tedavi seçimi hastanın klinik bulgularına göre planlanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Kafa içi basıncı, idiyopatik intrakraniyal hipertansiyon, spontan intrakraniyal hipotansiyon

KAYNAKLAR

1. Castillo LR, Robertson CS. Management of intracranial hypertension. Crit Care Clin. 2007;22:713-32.
2. Sabancı AP, Baykan B, Kırış T. Kafa İçi Basıncı Değişiklikleri, Nöroloji e-Ders Kitabı, (2019). (21.10.2019 tarihinde <http://www.itfnoroloji.org/kibas/kibas.htm> adresinden ulaşılmıştır).
3. Greenberg MS. Handbook of Neurosurgery. 6th ed. New York: Thieme Medical Publishers, 2006.
4. Singhi SC, Tiwari L. Management of intracranial hypertension. Indian J Pediatr 2009;76:519-29.
5. Leinonen V, Vanninen R, Rauramaa T. Cerebrospinal fluid circulation and hydrocephalus. Handbook of clini-

- cal neurology. 2017; 145:39-50. Doi: 10.1016/B978-0-12-802395-2.00005-5
6. Bothwell SW, Janigro D, Patabendige A. Cerebrospinal fluid dynamics and intracranial pressure elevation in neurological diseases. *Fluids Barriers CNS*. 2019;16(1):9. Doi: 10.1186/s12987-019-0129-6.
7. Pinto VL, Tadi P, Adeyinka A. Increased Intracranial Pressure. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019-2019 Mar 26.
8. Silverberg GD, Heit G, Huhn S, et al. The cerebrospinal fluid production rate is reduced in dementia of the Alzheimer's type. *Neurology*. 2001;57(10):1763-6.
9. Dennis LJ, Mayer SA. Diagnosis and management of increased intracranial pressure. *Neurol India*. 2001;49:37-50.
10. Johnson I, Teo C. Disorders of CSF hydrodynamics. *Child's Nerv Syst*. 2000;16:776-99. doi: 10.1007/s003810000383.
11. Munakomi S, M Das J Brain Herniation . StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019-2019 Jun 4
12. Sauvigny T, Göttische J, Czorlich P, et al. Intracranial pressure in patients undergoing decompressive craniectomy: new perspective on thresholds. *J Neurosurg*. 2018;128(3):819-827.
13. Marehbian J, Muehlschlegel S, Edlow BL, et al. Medical Management of the Severe Traumatic Brain Injury Patient. *Neurocrit Care*. 2017;27(3):430-446.
14. Akçakaya NH, Akçakaya MO, Sencer A, ve ark. İdiyopatik İntrakraniyal Hipertansiyon: Tanı ve Tedavi Yaklaşımı. *Türk J Neurol* 2017;23:43-50
15. Upadhyay P, Tripathi VN, Singh RP, et al. Role of hypertonic saline and mannitol in the management of raised intracranial pressure in children: A randomized comparative study. *J Pediatr Neurosci*. 2010;5(1):18-21.
16. Nehring SM, Tenny S. Stat Pearls [Internet]. Stat Pearls Publishing; Treasure Island (FL): Jan 31, 2019. Cerebral Edema.
17. Friedman DI, Liu GT, Digre KB . Revised diagnostic criteria for the pseudotumor cerebri syndrome in adults and children. *Neurology* 2013; 81: 1159-65.
18. Mc Cluskey G, Mulholland DA, McCarron P, et al. Idiopathic Intracranial Hypertension in the Northwest of Northern Ireland: Epidemiology and Clinical Management. *Neuroepidemiology*. 2015;45:34-39.
19. Kesler A, Stolovic N, Bluednikov Y, et al. The incidence of idiopathic intracranial hypertension in Israel from 2005 to 2007: results of a nationwide survey. *Eur J Neurol*. 2014;21:1055-59.
20. Hoffmann J. Impaired cerebrospinal fluid pressure. *Handb Clin Neurol*. 2018; 146: 171-85
21. Digre K, Corbett JJ. Idiopathic intracranial hypertension (pseudotumor cerebri): A reappraisal, *The Neurologist*. 2001; 7:2-67.
22. Binder DK, Horton JC, Lawton MT, et al. Idiopathic intracranial hypertension. *Neurosurgery* 2004; 54:538-51; discussion 551-2.
23. Friedman DI. The Pseudotumor Cerebri syndrome. *Neurol Clin*. 2014; 32:363-96
24. Digre KB, Nakamoto BK, Warner, JEA, et al. A Comparison of idiopathic intracranial hypertension with and without papilledema. *Headache* 2009; 49: 185-93.
25. Wall, M, George, D, Idiopathic intracranial hypertension. A prospective study of 50 patients. *Brain* 1991 Vol 114A Issue1: 155-180.
26. Ducros A, Bioussé V. Headache arising from idiopathic changes in CSF pressure. *The Lancet Neurology*. 2015; 14: 655-68.
27. Sismanis A. Otologic manifestations of benign intracranial hypertension syndrome: diagnosis and management. *Laryngoscope*. 1987;97:1-17.
28. Schlosser RJ, Woodworth BA, Wilensky EM, et al. Spontaneous cerebrospinal fluid leaks: a variant of benign intracranial hypertension. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2006;115:495-500.
29. Pollak L, Zohar E, Glovinsky Y, et al. Reevaluation of Presentation and Course of Idiopathic Intracranial Hypertension – a Large Cohort Comprehensive Study. *Acta Neurologica Scandinavica*, 2013 ; 127(6): 406-12.
30. Bono F, Salvino D, Tallarico T et al. Abnormal pressure waves in headache sufferers with bilateral transverse sinus stenosis. *Cephalalgia*. 2010; 30: 1419-25. Doi: 10.1177/0333102410370877.
31. Johnston I, Owler B, Pickard J. The Pseudotumor Cerebri Syndrome: Pseudotumor Cerebri, Idiopathic Intracranial Hypertension, Benign Intracranial Hypertension and Related Conditions. 1st edition, Cambridge University Press; 2007.
32. Skau M, Brennum J, Gjerris F, Jensen R. What is new about idiopathic intracranial hypertension? An updated review of mechanism and treatment. *Cephalalgia*. 2006;26:384-99.
33. Corbett JJ, Digre K. Idiopathic intracranial hypertension: an answer to, “the chicken or the egg?”. *Neurology* 2002; 58: 5-6.
34. Owler BK, Parker G, Halmagyi GM, et al. Cranial venous outflow obstruction and pseudotumor cerebri syndrome. *Adv Tech Stand Neurosurg*. 2005; 30: 107-174.
35. Pickard JD, Czosnyka Z, Czosnyka M, et al. Coupling of sagittal sinus pressure and cerebrospinal fluid pressure in idiopathic intracranial hypertension – a preliminary report. *Acta Neurochir Suppl*. 2008;102: 283-285.
36. Hoffmann J, Goadsby PJ. Update on intracranial hypertension and hypotension. *Curr Opin Neurol* 2013; 26: 240-47. Doi: 10.1097/WCO.0b013e328360eccc.
37. Thurtell MJ, Wall M. Idiopathic intracranial hypertension (Pseudotumor cerebri): recognition, treatment, and ongoing management. *Curr Treat Option Neurol*. 2013; 15(1):1-12. Doi: 10.1007/s11940-012-0207-4.
38. Wall M, McDermott MP, Kiebertz KD et al. Effect of acetazolamide on visual function in patients with idiopathic intracranial hypertension and mild visual loss: the idiopathic intracranial hypertension treatment trial. *JAMA* 2014b; 311: 1641-51. Doi: 10.1001/jama.2014.3312.
39. Ko, MW. Idiopathic intracranial hypertension. *Curr Treat Options Neurol*. 2011; 13(1): 101-108. Doi: 10.1007/s11940-010-0101-x.
40. Celebisoy N, Gokcay F, Sirin H et al. Treatment of idiopathic intracranial hypertension: topiramate vs acetazolamide, an open-label study. *Acta Neurol Scand*. 2007;116:322-27.
41. Shah VA, Fung S, Shahbaz R et al. Idiopathic intracranial

- hypertension. *Ophthalmology* 2007; 114: 617.
42. Thenuwara K, Todd MM, Brian JE Jr. Effect of mannitol and furosemide on plasma osmolality and brain water. *Anesthesiology*. 2002; 96:416-21.
43. Carta F, Supuran CT. Diuretics with carbonic anhydrase inhibitory action: a patent and literature review (2005–2013). *Expert Opin Ther Pat*. 2013; 23: 681–91.
44. Barta j, Farris B. Pseudotumor cerebri and optic nerve sheath decompression. *Ophthalmology*. 2000;107(10):1907-12.
45. Menger RP, Connor DE Jr, Thakur JD, et al. A comparison of lumboperitoneal and ventriculoperitoneal shunting for idiopathic intracranial hypertension: an analysis of economic impact and complications using the Nationwide Inpatient Sample. *Neurosurg Focus*. 2014; 37(5):E4. Doi: 10.3171/2014.8.FOCUS14436.
46. Elder BD, Goodwin CR, Kosztowski TA, et al. Venous sinus stenting is a valuable treatment for fulminant idiopathic intracranial hypertension. *J Clin Neurosci*. 2015; 22(4): 685–9. Doi: 10.1016/j.jocn.2014.10.012.
47. Ahmed RM, Wilkinson M, Parker GD, et al. Transverse sinus stenting for idiopathic intracranial hypertension: a review of 52 patients and of model predictions. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2011;32(8): 1408–14.
48. Lueck C, McIlwaine G. Interventions for idiopathic intracranial hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;20(3):CD003434.
49. Rowe FJ. Assessment of visual function in idiopathic intracranial hypertension. *Br J Neurosurg*. 2011; 25(1):45-54. Doi: 10.3109/02688697.2010.544783.
50. Zur D, Naftaliev N, Kesler A. Evidence of multidomain mild cognitive impairment in idiopathic intracranial hypertension. *Jour of Neuroophthal* 2015; 35(1):26-30. Doi: 10.1097/WNO.0000000000000199.
51. Ferrante E, Trimboli M, Rubino F. Spontaneous intracranial hypotension: review and expert opinion. *Acta Neurol Belg*. 2019. Doi: 10.1007/s13760-019-01166-8.
52. Limaye K, Samant R, Lee RW (2016) Spontaneous intracranial hypotension: diagnosis to management. *Acta Neurol Belg*. 2016;116(2):119–125. doi: 10.1007/s13760-015-0577-y.
53. Davidson B, Nassiri F, Mansouri F, et al. Spontaneous intracranial hypotension: a review and introduction of an algorithm for management. *World Neurosurg*. 2017; 101:343–49. Doi: 10.1016/j.wneu.2017.01.123.
54. Schievink WI. Spontaneous spinal cerebrospinal fluid leaks and intracranial hypotension. *JAMA* 2006; 295(19): 2286–96.
55. Headache Classification Committee of the International Headache Society. The international classification of headache disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 2013; 33(9): 629–808. DOI: 10.1177/0333102413485658
56. Graff-Radford SB, Schievink WI. High-pressure headaches, low-pressure syndromes, and CSF leaks: diagnosis and management. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2014; 54: 394–401. Doi: 10.1111/head.12283.
57. Schievink WI, Chu RM, Maya MM, et al. Spinal manifestations of spontaneous intracranial hypotension. *J Neurosurg Spine* 2013; 18(1): 96–101. doi: 10.3171/2012.10.SPINE12469.
58. Headache Classification Committee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018; 38(1):1–211. Doi: 10.1177/0333102417738202.
59. Dillon WP. Spinal manifestations of intracranial hypotension. *American Journal of Neuroradiology*. 2001; 22(7): 1233–34.
60. Schievink WI, Maya MM, Louy C, et al. Diagnostic criteria for spontaneous spinal CSF leaks and intracranial hypotension. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2008; 29(5): 853–56.
61. Ferrante E, Rubino F. Orthostatic headache without intracranial hypotension: a headache due to psychiatric disorder? *Headache*. 2014; 54(6):1056–57.
62. Hoffmann J (2015). Headache attributed to intracranial hypertension and hypotension. In: DD Mitsikostas, K Pameleire (Eds.), *Pharmacological management of headaches*. Springer, Switzerland.
63. Han M-E, Kim H-J, Lee Y-S et al. (2009). Regulation of cerebrospinal fluid production by caffeine consumption. *BMC Neuroscience* 10: 110. Doi: 10.1186/1471-2202-10-110
64. Sencakova D, Mokri B, McClelland RL . The efficacy of epidural blood patch in spontaneous CSF leaks. *Neurology*. 2001; 57(10): 1921–23.
65. Berroir S, Loisel B, Ducros A, et al. Early epidural blood patch in spontaneous intracranial hypotension. *Neurology* 2004; 63(10): 1950–51.
66. Graff-Radford SB, Schievink WI . High-pressure headaches, low-pressure syndromes, and CSF leaks: diagnosis and management. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2014; 54(1):394–401.
67. Schievink WI, Nuño M, Rozen TD et al (2015) Hyperprolactinemia due to spontaneous intracranial hypotension. *J Neurosurg*. 2015;122:1020–102. Doi: 10.3171/2014.9.JNS132687
68. Gladstone JP, Nelson K, Patel N et al. Spontaneous CSF leak treated with percutaneous CT-guided fibrin glue. *Neurology*. 2005; 64(10): 1818-19.
69. Lin JP, Zhang SD, He FF et al. The status of diagnosis and treatment to intracranial hypotension, including SIH. *J Headache Pain*. 2017;18(1):4.

Bölüm 39

NÖRO-ONKOLOJİ

Ali KARADAĞ¹

GİRİŞ

Meningeal nöroepitel dokular, hipofiz ile ilişkili yapılar, kranial sinirler, germ hücreleri, kan oluşumuna katılan organdan köken alan primer intrakranial tümörler, primer tümörler olarak bilinir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), beyin tümörlerini histolojik özelliklere ve varsayılan hücresel kökene göre sınıflandırır. Santral sinir sistemi (SSS) histolojik tanı ile tümörün histolojik derecesi ile doğrudan ilişkili olduğu bir derecelendirme şemasını yansıtabilecek şekilde güncellenmiştir. Bu tümörlerin ortaya çıkmasında, temel olarak genetik sendromların varlığı ve yüksek dozlu iyonlaştırıcı radyasyon maruziyetinin rol aldığı düşünülmektedir. En sık baş ağrısı ve nöbetlerle prezente olurlarken, hemiparezi, afazi, görsel problemler, kişilik problemleri, diplopi, anosmi, apraksi, disfaji, halüsinasyonlar, hafıza kaybı, bulantı ve kusma, ağrı daha az sıklıkla görülür (1, 2). En çok tercih edilen görüntüleme şekli, gadolinyumlu kontrastlı manyetik rezonans görüntüleme (MRG) olup, primer ve sekonder beyin tümörleri arasında belirgin bir patognomik farklılık yoktur (3). Bu tip intrakranial tümörden şüphelenildiğinde öyküye ve fizik muayeneye ek olarak funduskopi ve bu patolojinin ortaya çıkarabileceği durumlara odaklı bir nörolojik muayene yapılmalıdır. Bu muayene, zihinsel durum kranial sinirlerin motor ve duyuşal ve de

serebellar fonksiyon değerlendirmesini içermelidir (4). Bu yazıda intrakranial ve spinal tümörler hakkında temel bilgiler vermeyi ve bu tümörlerin tanı ve tedavileri hakkında fikir sahibi olmayı amaçlamaktayız.

Epidemiyoloji

Beyin tümörlerinin yıllık insidansı, 100.000’de 6.4 iken, 5 yıllık sağkalım ortalama % 33.4’ tür (1). Amerika Birleşik Devletleri (ABD) verilerine göre her yıl 70.000 yeni primer malign ve benign beyin ve merkezi sinir sistemi tümörü tanısı konmakta ve yaklaşık 14.000 hasta bu nedenlerden dolayı ölmektedir. Bu tümörlerin % 31’ i glioma iken, % 37’ si menenjiomdur. Yine ABD verilerine göre çocukluk çağı primer malign ve benign beyin ve diğer SSS tümörlerinin görülme oranı 100.000’de 5.65’ tir (5). Mortalitesinin zamana, coğrafi bölgeye, etnik kökene, yaşa, cinsiyete, histolojik tipe ve intrakraniyal yerleşim yerine göre değişiklik gösterdiğini ortaya koymuştur. Primer tümörler, akciğer, meme, prostat ve kolorektal kanserlere sekonder görülen metastatik beyin tümörleri gibi daha sık görülen ve ölümlere neden olan patolojiler ile karşılaştırıldığında nispeten daha az sıklıkla olsa da önemli bir morbidite ve mortalite kaynağı oluştururlar (5). Beyin tümörü oluşumunda etnik ve coğrafi çeşitliliğin yorumu karmaşıktır. Fakat kabaca primer malign beyin tümörleri oranı en

¹ Uzman Doktor, İzmir Menemen Devlet Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, İzmir, Türkiye, egealikaradag@gmail.com

yüksek oranda rastlanma oranına sahipken, diğer spinal alanlarda daha az sıklıkta rastlanmaktadır (75).

Direkt grafi genellikle ilk basamak görüntüleme yöntemi olarak kullanılır. Kemik destrüksiyonu olan vakalarda bu tetkik gayet faydalıdır. Pre ve postoperatif MRG görüntülemeleri incelendiğinde tümörlerin ek müdahale gerektirmeden sirinks boyutlarında %92 hastada azalmaya neden olabilmektedir. MRG daha çok sınıflamalarda ve ödemli kemik doku ve yumuşak dokulardaki invazyon ve tümör tipi hakkında detaylı bilgi verirken, kemik yapıların detaylı incelenmesini gerektiren vakalarda ise BT gereklidir. Mümkünse minimal invaziv ve defisit oluşturmeyen cerrahi rezeksiyon ve stabilizasyonun korunması cerrahi tedavide ana gaye olmalıdır. Bazı tümörlerde kontrast tutulumu tanı için önemli bir yol gösterir. Kontrastı yoğun tutan, küçük, yüzeysel intramedüller nodül eşliğinde geniş sirinks formasyonu spinal hemanjioblastomalar için karakteristiktir. Spinal tümörlere siringomiyelinin eşlik etmesi cerrahi tedavi için ciddi bir olumlu etki göstermekle beraber, bu bulgu fizyolojik olarak saptanabilirken, preoperatif dönemde kontrastsız serilerde saptanırsa kontrastlı tetkiklerle tümör taraması yapılmalıdır (76).

Sonuç

Beynin primer ve sekonder malign tümörleri, hastalarda yıkıcı etkilere sebep olur. Bu tip tümörlerde cerrahi ve medikal tedavinin temel amacı konforlu palyatif bakımın temin edilmesidir. Yeni kemoterapötik ajanların sürekli araştırılması ve geliştirilmesi terapötik avantajlar sunarken, hiçbir klinik sonuçların iyileştirilmesi için çağ atlatarak kazanımlara yol açmamıştır. Glioblastom benzeri tümörlerin yönetiminde hala hafifletici ve palyatif cerrahi esasen tercih edilmektedir. Radyoterapiye bazı kemoterapötik ajanların ilavesi ile ortaya çıkan sonuçlar umut vericidir. Benign tümörlerde ise, total rezeksiyon tam kür imkanı sunacağından tümörün etkilediği alana göre, total eksizyon primer tercih olmalıdır.

Spinal tümürlü hastaların klinik seyri ise, hastanın yaşına ve genel durumuna ve tümörün be-

nign veya malign karakterli, primer veya metastatik olup olmamasına bağlıdır. Primer benign spinal tümörlerin varlığında temel amaç, total eksizyon ile olası potansiyel malignite ihtimalini ve ortaya çıkabilecek nörolojik defisiti ortadan kaldırmaktır. Bazı primer tümör tiplerinde (özellikle intramedüller olanlarda), nöral hasarsız tam rezeksiyon pek mümkün değildir. Metastatik tümörlerde temel amaç ise, hastaya daha konforlu bir yaşam ve daha uzun bir yaşam beklentisi sağlayan palyatif bir cerrahidir. Stereotaktik radyoterapi ile ilgili teknolojik ilerlemeler, bazı hastalarda omurganın metastatik patolojilerinin tedavisinde ciddi bir kontrol sağlamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Beyin tümörleri, spinal tümörler, nöro-onkoloji

KAYNAKLAR

1. Perkins A, Liu G. Primary Brain Tumors in Adults: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician*. 2016;93(3):211-7.
2. Chandana SR, Movva S, Arora M, Singh T. Primary brain tumors in adults. *Am Fam Physician*. 2008;77(10):1423-30.
3. Grant R. Overview: Brain tumour diagnosis and management/Royal College of Physicians guidelines. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75 Suppl 2:ii18-23.
4. Taphoorn MJ, Klein M. Cognitive deficits in adult patients with brain tumours. *Lancet Neurol*. 2004;3(3):159-68.
5. Dolecek TA, Propp JM, Stroup NE, Kruchko C. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2005-2009. *Neuro Oncol*. 2012;14 Suppl 5:v1-49.
6. Inskip PD, Linet MS, Heineman EF. Etiology of brain tumors in adults. *Epidemiol Rev*. 1995;17(2):382-414.
7. Hundsberger T, Tonder M, Hottinger A, Brugge D, Roelcke U, Putora PM, et al. Clinical management and outcome of histologically verified adult brainstem gliomas in Switzerland: a retrospective analysis of 21 patients. *J Neurooncol*. 2014;118(2):321-8.
8. Jiao Y, Killela PJ, Reitman ZJ, Rasheed AB, Heaphy CM, de Wilde RF, et al. Frequent ATRX, CIC, FUBP1 and IDH1 mutations refine the classification of malignant gliomas. *Oncotarget*. 2012;3(7):709-22.
9. Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, Hamou MF, de Tribolet N, Weller M, et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med*. 2005;352(10):997-1003.
10. Goodenberger ML, Jenkins RB. Genetics of adult glioma. *Cancer Genet*. 2012;205(12):613-21.
11. Bradley WG, Jr., Waluch V, Yadley RA, Wycoff RR. Comparison of CT and MR in 400 patients with suspected disease of the brain and cervical spinal cord. *Radiology*.

- 1984;152(3):695-702.
12. Garg RK, Sinha MK. Multiple ring-enhancing lesions of the brain. *J Postgrad Med.* 2010;56(4):307-16.
13. Hwang TL, Close TP, Grego JM, Brannon WL, Gonzales F. Predilection of brain metastasis in gray and white matter junction and vascular border zones. *Cancer.* 1996;77(8):1551-5.
14. Lu S, Ahn D, Johnson G, Cha S. Peritumoral diffusion tensor imaging of high-grade gliomas and metastatic brain tumors. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2003;24(5):937-41.
15. Fadul C, Wood J, Thaler H, Galicich J, Patterson RH, Jr., Posner JB. Morbidity and mortality of craniotomy for excision of supratentorial gliomas. *Neurology.* 1988;38(9):1374-9.
16. Ostrom QT, Gittleman H, Liao P, Rouse C, Chen Y, Dowling J, et al. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2007-2011. *Neuro Oncol.* 2014;16 Suppl 4:iv1-63.
17. Kim SS, McCutcheon IE, Suki D, Weinberg JS, Sawaya R, Lang FF, et al. Awake craniotomy for brain tumors near eloquent cortex: correlation of intraoperative cortical mapping with neurological outcomes in 309 consecutive patients. *Neurosurgery.* 2009;64(5):836-45; discussion 345-6.
18. Soffietti R, Baumert BG, Bello L, von Deimling A, Duffau H, Frenay M, et al. Guidelines on management of low-grade gliomas: report of an EFNS-EANO Task Force. *Eur J Neurol.* 2010;17(9):1124-33.
19. Scheithauer BW, Fuller GN, VandenBerg SR. The 2007 WHO classification of tumors of the nervous system: controversies in surgical neuropathology. *Brain Pathol.* 2008;18(3):307-16.
20. Duffau H, Capelle L. Preferential brain locations of low-grade gliomas. *Cancer.* 2004;100(12):2622-6.
21. Preusser M, de Ribaupierre S, Wohrer A, Erridge SC, Hegi M, Weller M, et al. Current concepts and management of glioblastoma. *Ann Neurol.* 2011;70(1):9-21.
22. Stupp R, Brada M, van den Bent MJ, Tonn JC, Pentheoudakis G, Group EGW. High-grade glioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2014;25 Suppl 3:iii93-101.
23. Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *Eur J Cancer.* 2010;46(4):765-81.
24. Som PM, Sacher M, Strenger SW, Biller HF, Malis LI. "Benign" metastasizing meningiomas. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1987;8(1):127-30.
25. Kotecha RS, Pascoe EM, Rushing EJ, Rorke-Adams LB, Zwerdling T, Gao X, et al. Meningiomas in children and adolescents: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol.* 2011;12(13):1229-39.
26. Kolles H, Niedermayer I, Schmitt C, Henn W, Feld R, Steudel WL, et al. Triple approach for diagnosis and grading of meningiomas: histology, morphometry of Ki-67/Feulgen stainings, and cytogenetics. *Acta Neurochir (Wien).* 1995;137(3-4):174-81.
27. Menger R, Connor DE, Jr., Chan AY, Jain G, Nanda A. Degree of Resection and Ki-67 Labeling Index for Recurring Meningiomas. *Cureus.* 2017;9(11):e1820.
28. Strauss C, Romstock J, Fahlbusch R, Rampp S, Scheller C. Preservation of facial nerve function after postoperative vasoactive treatment in vestibular schwannoma surgery. *Neurosurgery.* 2006;59(3):577-84; discussion -84.
29. Fong B, Barkhoudarian G, Pezeshkian P, Parsa AT, Gopen Q, Yang I. The molecular biology and novel treatments of vestibular schwannomas. *J Neurosurg.* 2011;115(5):906-14.
30. Ragel BT, Couldwell WT. Pituitary carcinoma: a review of the literature. *Neurosurg Focus.* 2004;16(4):E7.
31. Chanson P, Salenave S, Kamenicky P. Acromegaly. *Handb Clin Neurol.* 2014;124:197-219.
32. O'Halloran DJ, Shalet SM. Radiotherapy for pituitary adenomas: an endocrinologist's perspective. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 1996;8(2):79-84.
33. Bitzer M, Topka H. Progressive cerebral occlusive disease after radiation therapy. *Stroke.* 1995;26(1):131-6.
34. Ortiz Torres M, Mesfin FB. Craniopharyngioma. *StatPearls. Treasure Island (FL)2019.*
35. Pamir MN, Ozduman K. Tumor-biology and current treatment of skull-base chordomas. *Adv Tech Stand Neurosurg.* 2008;33:35-129.
36. Raffel C, Wright DC, Gutin PH, Wilson CB. Cranial chordomas: clinical presentation and results of operative and radiation therapy in twenty-six patients. *Neurosurgery.* 1985;17(5):703-10.
37. Yin P, Mao N, Wang S, Sun C, Hong N. Clinical-radiomics nomograms for pre-operative differentiation of sacral chordoma and sacral giant cell tumor based on 3D computed tomography and multiparametric magnetic resonance imaging. *Br J Radiol.* 2019;92(1101):20190155.
38. Kleihues P, Louis DN, Scheithauer BW, Rorke LB, Reifenberger G, Burger PC, et al. The WHO classification of tumors of the nervous system. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2002;61(3):215-25; discussion 26-9.
39. Hoffman HJ, Becker L, Craven MA. A clinically and pathologically distinct group of benign brain stem gliomas. *Neurosurgery.* 1980;7(3):243-8.
40. Ueoka DI, Nogueira J, Campos JC, Maranhao Filho P, Ferman S, Lima MA. Brainstem gliomas--retrospective analysis of 86 patients. *J Neurol Sci.* 2009;281(1-2):20-3.
41. Tasic G, Repac N, Nikolic I, Bogosavljevic V, Scepanovic V, Janicijevic A, et al. Adult Brainstem Gliomas: Retrospective Analysis of 51 Patients. *Turk Neurosurg.* 2017;27(4):558-62.
42. Carceller F, Fowkes LA, Khabra K, Moreno L, Saran F, Burford A, et al. Pseudoprogression in children, adolescents and young adults with non-brainstem high grade glioma and diffuse intrinsic pontine glioma. *J Neurooncol.* 2016;129(1):109-21.
43. Mork SJ, Loken AC. Ependymoma: a follow-up study of 101 cases. *Cancer.* 1977;40(2):907-15.
44. Souweidane MM, Bouffet E, Finlay J. The role of chemotherapy in newly diagnosed ependymoma of childhood. *Pediatr Neurosurg.* 1998;28(5):273-8.
45. Lednický JA, Garcea RL, Bergsagel DJ, Butel JS. Natural simian virus 40 strains are present in human choroid plexus and ependymoma tumors. *Virology.* 1995;212(2):710-7.
46. Kimura M, Takayasu M, Suzuki Y, Negoro M, Nagasaka T, Nakashima N, et al. Primary choroid plexus papilloma

- located in the suprasellar region: case report. *Neurosurgery*. 1992;31(3):563-6.
47. Meyers SP, Khademian ZP, Chuang SH, Pollack IF, Korones DN, Zimmerman RA. Choroid plexus carcinomas in children: MRI features and patient outcomes. *Neuroradiology*. 2004;46(9):770-80.
48. Paulus W, Janisch W. Clinicopathologic correlations in epithelial choroid plexus neoplasms: a study of 52 cases. *Acta Neuropathol*. 1990;80(6):635-41.
49. Matsushima T, Inoue T, Takeshita I, Fukui M, Iwaki T, Kitamoto T. Choroid plexus papillomas: an immunohistochemical study with particular reference to the coexpression of prealbumin. *Neurosurgery*. 1988;23(3):384-9.
50. Wyatt-Ashmead J, Kleinschmidt-DeMasters B, Mierau GW, Malkin D, Orsini E, McGavran L, et al. Choroid plexus carcinomas and rhabdoid tumors: phenotypic and genotypic overlap. *Pediatr Dev Pathol*. 2001;4(6):545-9.
51. Villani A, Malkin D, Tabori U. Syndromes predisposing to pediatric central nervous system tumors: lessons learned and new promises. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2012;12(2):153-64.
52. Gajjar A, Chintagumpala M, Ashley D, Kellie S, Kun LE, Merchant TE, et al. Risk-adapted craniospinal radiotherapy followed by high-dose chemotherapy and stem-cell rescue in children with newly diagnosed medulloblastoma (St Jude Medulloblastoma-96): long-term results from a prospective, multicentre trial. *Lancet Oncol*. 2006;7(10):813-20.
53. Packer RJ, Cogen P, Vezina G, Rorke LB. Medulloblastoma: clinical and biologic aspects. *Neuro Oncol*. 1999;1(3):232-50.
54. Santi M, Kadom N, Vezina G, Rushing EJ. Undiagnosed medulloblastoma presenting as fatal hemorrhage in a 14-year-old boy: case report and review of the literature. *Childs Nerv Syst*. 2007;23(7):799-805.
55. Koeller KK, Rushing EJ. From the archives of the AFIP: medulloblastoma: a comprehensive review with radiologic-pathologic correlation. *Radiographics*. 2003;23(6):1613-37.
56. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol*. 2007;114(2):97-109.
57. Ellison D. Classifying the medulloblastoma: insights from morphology and molecular genetics. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2002;28(4):257-82.
58. Gaspar L, Scott C, Rotman M, Asbell S, Phillips T, Wasserman T, et al. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997;37(4):745-51.
59. Sperduto PW, Berkey B, Gaspar LE, Mehta M, Curran W. A new prognostic index and comparison to three other indices for patients with brain metastases: an analysis of 1,960 patients in the RTOG database. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;70(2):510-4.
60. Hartmann M, Jansen O, Heiland S, Sommer C, Munkel K, Sartor K. Restricted diffusion within ring enhancement is not pathognomonic for brain abscess. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2001;22(9):1738-42.
61. Vecht CJ, Hovestadt A, Verbiest HB, van Vliet JJ, van Putten WL. Dose-effect relationship of dexamethasone on Karnofsky performance in metastatic brain tumors: a randomized study of doses of 4, 8, and 16 mg per day. *Neurology*. 1994;44(4):675-80.
62. Kuijlen JM, Teernstra OP, Kessels AG, Herpers MJ, Beuls EA. Effectiveness of antiepileptic prophylaxis used with supratentorial craniotomies: a meta-analysis. *Seizure*. 1996;5(4):291-8.
63. Baumert BG, Rutten I, Dehing-Oberije C, Twijnstra A, Dirx MJ, Debougnoux-Huppertz RM, et al. A pathology-based substrate for target definition in radiosurgery of brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;66(1):187-94.
64. Schild SE, Scheithauer BW, Schomberg PJ, Hook CC, Kelly PJ, Frick L, et al. Pineal parenchymal tumors. Clinical, pathologic, and therapeutic aspects. *Cancer*. 1993;72(3):870-80.
65. Smith AB, Rushing EJ, Smirniotopoulos JG. From the archives of the AFIP: lesions of the pineal region: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics*. 2010;30(7):2001-20.
66. Robson CD, Price DL, Barnes PD, Taylor GA. Radiologic-pathologic conference of Children's Hospital Boston: pineal region mass in a neonate. *Pediatr Radiol*. 1997;27(10):829-31.
67. Zacharia BE, Bruce JN. Stereotactic biopsy considerations for pineal tumors. *Neurosurg Clin N Am*. 2011;22(3):359-66, viii.
68. Ferreri AJ, Marturano E. Primary CNS lymphoma. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2012;25(1):119-30.
69. Poon T, Matoso I, Tchertkoff V, Weitzner I, Jr., Gade M. CT features of primary cerebral lymphoma in AIDS and non-AIDS patients. *J Comput Assist Tomogr*. 1989;13(1):6-9.
70. DeAngelis LM. Primary CNS lymphoma: treatment with combined chemotherapy and radiotherapy. *J Neurooncol*. 1999;43(3):249-57.
71. Formenti SC, Gill PS, Lean E, Rarick M, Meyer PR, Boswell W, et al. Primary central nervous system lymphoma in AIDS. Results of radiation therapy. *Cancer*. 1989;63(6):1101-7.
72. Ottenhausen M, Ntoulas G, Bodhinayake I, Ruppert FH, Schreiber S, Forschler A, et al. Intracranial spinal tumors in adults-update on management and outcome. *Neurosurg Rev*. 2019;42(2):371-88.
73. Ng Z, Ng S, Nga V, Teo K, Lwin S, Ning C, et al. Intracranial Spinal Tumors-Review of Postoperative Outcomes Comparing Intramedullary and Extramedullary Tumors from a Single Institution's Experience. *World Neurosurg*. 2018;109:e229-e32.
74. Maiti TK, Bir SC, Patra DP, Kalakoti P, Guthikonda B, Nanda A. Spinal meningiomas: clinicoradiological factors predicting recurrence and functional outcome. *Neurosurg Focus*. 2016;41(2):E6.
75. Klekamp J, Samii M, Tatagiba M, Sepehrnia A. Syringomyelia in association with tumours of the posterior fossa. Pathophysiological considerations, based on observations on three related cases. *Acta Neurochir (Wien)*. 1995;137(1-2):38-43.
76. Ciftidemir M, Kaya M, Selcuk E, Yalniz E. Tumors of the spine. *World J Orthop*. 2016;7(2):109-16.

Bölüm 40

SİSTEMİK HASTALIKLARA İKİNCİL NÖROLOJİK HASTALIKLAR

Ahmet YILDIRIM¹

GİRİŞ

Sistemik hastalıklar santral ve periferik sinir sistemini direkt veya dolaylı olarak etkileyerek çeşitli nörolojik bulguların çıkmasına neden olan bir durumdur. Nörolojik sistemin yüksek metabolizma hızı ve vasküler beslenme ihtiyacının fazla olmasından dolayı sistemik hastalıklar daha tanı almadan nörolojik bulgularla ortaya çıkabilir ve bu bulgular ağır ve ciddi nörolojik komplikasyonlara neden olabilir. Bu komplikasyonlarla başa çıkabilmek için öncelikle altta yatan sistemik hastalık tespit edilip nedene yönelik tedavi verilmesi ve olası nörolojik komplikasyonların göz önünde bulundurulması gerekmektedir.

Bu bölümde sistemik hastalıkların neden olduğu nörolojik hastalıklar ana başlıklar üzerinden sınıflandırılarak detaylandırılacaktır.

1. İnflamatuvar bağ dokusu hastalıkları ve vaskülitlere ikincil nörolojik hastalıklar
2. Endokrin ve metabolik hastalıklara ikincil nörolojik hastalıklar
3. Gastrointestinal sistem ve karaciğer hastalıklarına ikincil nörolojik hastalıklar
4. Böbrek hastalıklarına ikincil nörolojik hastalıklar
5. Elektrolit dengesizliğine ikincil nörolojik hastalıklar

1. İNFLAMATUAR BAĞ DOKUSU HASTALIKLARI VE VASKÜLİTLERE İKİNCİL NÖROLOJİK HASTALIKLAR

Sistemik Lupus Eritematozus

Sistemik Lupus Eritematozus (SLE) deri ve sistemik organları tutan kronik seyirli otoimmün bir hastalıktır. Malar raş, fotosensitivite, disko-id lupus, artrit, böbrek tutulumu, oral ülserler, serözit, hematolojik tutulum, nörolojik tutulum bulgularının ve Antinükleer antikor (ANA), Anti-dsDNA, anti-Smith veya anti-fosfolipid antikor pozitifliğinin olması tanı kriterleri arasındadır (1).

Santral sinir sistemi tutulumuna bağlı nöropsikiyatrik semptomların ortaya çıkmasına nöropsikiyatrik SLE (NPSLE) denir. Bu nörolojik manifestasyonların olduğu klinik durum %14-80 oranında geniş bir aralıkta bildirilmiştir (2). En sık görülen nörolojik belirti baş ağrısı olup (3) bununla birlikte psikiyatrik bulgular, epileptik nöbetler, ensefalopati, demans, serebrovasküler hastalık gibi çeşitli bulgular gelişebilir (Tablo-1) (4).

Nörolojik bulguların ortaya çıkmasında sıklıkla küçük çaplı damarların trombozu ve çeşitli antinöronal-antifosfolipid antikorları rol oynar (5). Mikrovasküler oklüzyonlar ve otoantikorlar, vaskülitin neden olduğu nöronal hasarı ortaya çıkarır. Nöropsikiyatrik bulguları olan hastalarda kranial

¹ Dr. Ahmet Yıldırım, Klinik Nörofizyoloji Uzmanı, Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, dr.ahmetyildirim@hotmail.com

Sonuç

Sistemik hastalıklar santral ve periferik sinir sistemini direkt veya dolaylı olarak etkileyerek çeşitli nörolojik komplikasyonlara neden olur. Bu komplikasyonlarla başa çıkabilmek için altta yatan sistemik hastalık tespit edilip nedene yönelik tedavi verilmelidir. Nörolojik komplikasyonların erken tespit ve etkin tedavisi morbidite ve mortaliteyi azaltacaktır.

Anahtar Kelimeler: Sistemik hastalık, komplikasyon, nöropati

KAYNAKLAR

Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997;40(9):1725.

Zhu TY, Tam LS, Lee VW, et al. Systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric manifestation incurs high disease costs: a cost-of-illness study in Hong Kong. *Rheumatology (Oxford)*. 2009; 48: 564–568.

Hanly JG, Urowitz MB, O’Keeffe AG, et al. Headache in systemic lupus erythematosus: results from a prospective, international inception cohort study. *Arthritis Rheum*. 2013;65:2887–2897.

XuanZ, YiD, Fu-LinT, et al. Central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus in a hospital based study of 171 cases: the possible therapeutic role of intrathecal therapy. *J Clin Rheumatol* 1999;5(6):314–319.

Aszalós Z. Neurological and psychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. [Article in Hungarian] *OrvHeti* 2011;152(15):597–605.

Govoni M, Padovan M, Rizzo N et al. CNS involvement in primary Sjögren’s syndrome: prevalence, clinical aspects, diagnosis assessment and therapeutic approach. *CNS Drugs*. 2001;15:597–607.

Delalande S, de Seze J, Fauchais AL, et al. Neurologic manifestations in primary Sjögren syndrome: a study of 82 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2004;83(5):280–291.

Margaretten M. Neurologic Manifestations of Primary Sjögren Syndrome. *Rheum Dis Clin North Am*. 2017 Nov;43(4):519–529.

Pittock SJ, Lennon VA, de Seze J, et al. Neuromyelitis optica and non-organ specific autoimmunity. *Arch Neurol* 2008;65:78–83.

Jarius S, Ruprecht K, Wildemann B, et al. Contrasting disease patterns in seropositive and seronegative neuromyelitis optica: A multicentre study of 175 patients. *J Neuroinflammation* 2012;9:14.

Yoshimura S, Nakamura H, Horai Y, et al. Abnormal distribution of AQP5 in labial salivary glands associated with poor saliva secretion in patients with Sjögren’s syndrome including neuromyelitis optica complicated patients. *Mod Rheumatol* 2015;1–21.

International Study Group for Behçet’s disease. Criteria for diagnosis of Behçet’s disease. *Lancet* 1990; 335:1078–

1080.

Siva A, Kantarci OH, Saip S, et al. Behçet’s disease: diagnostic and prognostic aspects of neurological involvement. *J Neurol* 2001;248:95–103.

Akman-Demir G, Serdaroglu P, Tasçi B, the Neuro-Behçet Study Group. Clinical patterns of neurological involvement in Behçet’s disease: Evaluation of 200 patients. *Brain* 1999;122:2171–2181.

Akman-Demir G, Bahar S, Coban O, et al. Cranial MRI in Behçet’s disease: 134 examinations of 98 patients. *Neuroradiology* 2003;45(12):851–859.

Akman-Demir G, Saip S, Siva A. Behçet’s Disease. *Curr Treat Options Neurol* 2011;13(3):290–310.

Fritz D, Voortman M, van de Beek D, et al. Many faces of neurosarcoidosis: from chronic meningitis to myelopathy. *Curr Opin Pulm Med* 2017; 23:439–446.

Stern BJ, Royal W, 3rd, Gelfand JM, et al. Definition and consensus diagnostic criteria for neurosarcoidosis: from the Neurosarcoidosis Consortium Consensus Group. *JAMA Neurol* 2018.

Fritz D, van de Beek D, Brouwer MC. Clinical features, treatment and outcome in neurosarcoidosis: systematic review and meta-analysis. *BMC Neurol* 2016;16:220.

Leonhard SE, Fritz D, Eftimov F, et al. Neurosarcoidosis in a tertiary referral center: a cross-sectional cohort study. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e3277.

Zajicek JP, Scolding NJ, Foster O, et al. Central nervous system sarcoidosis--diagnosis and management. *QJM* 1999;92(2):103–117.

Voortman M, Drent M, Baughman RP. Management of neurosarcoidosis: a clinical challenge. *Curr Opin Neurol*. 2019 Jun;32(3):475–483.

Genta MS, Genta RM, Gabay C. Systemic rheumatoid vasculitis: a review. *Semin Arthritis Rheum* 2006;36:88–98.

Guadalupe Loya-de la Cerda D1, Aviles-Solis JC, Delgado-Montemayor MJ, et al. Isolated rheumatoid arthritis-associated cerebral vasculitis: a diagnostic challenge. *Joint Bone Spine* 2013;80(1):88–90.

Amaral TN, Peres FA, Lapa AT, et al. Neurologic involvement in scleroderma: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2013 Dec;43(3):335–347.

Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006;4:295–306.

Sanna G, Bertolaccini ML, Cuadrado MJ, et al. Central nervous system involvement in the antiphospholipid (Hughes) syndrome. *Rheumatology* 2003;42:200–213.

Menon S, Jameson-Shortall E, Newman SP, et al. A longitudinal study of anticardiolipin antibody levels and cognitive functioning in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1999;4:735–741.

Hanly JG, Hong C, Smith S, et al. A prospective analysis of cognitive function and anticardiolipin antibodies in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1999;42:728–734.

Lim W, Crowther MA, Eikelboom JW. Management of antiphospholipid antibody syndrome: a systematic review. *JAMA* 2006;295(9):1050–1057.

de Groot K, Schmidt DK, Arlt AC, et al. Standardized neurological evaluations of 128 patients with Wegener granulo-

- matozis. Arch Neurol 2001;58(8):1215-1221.
- Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC, et al. American Diabetes Association. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. Diabetes Care 2005;28:956-962.
- Bansal V, Kalita J, Misra UK. Diabetic neuropathy. Postgrad Med J. 2006;82:95-100.
- Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. Diabetes Care. 2010;33:2285-2293.
- Callaghan BC, Hur J, Feldman EL. Diabetic neuropathy: one disease or two? Curr Opin Neurol. 2012; 25:536-541.
- Tesfaye S, Kempler P. Painful diabetic neuropathy. Diabetologia. 2005;48:805-807.
- Smith AG, Singleton JR. Diabetic neuropathy. Continuum. 2012;18:60-84.
- Sinnreich M, Taylor BV, Dyck PJ. Diabetic neuropathies. Classification, clinical features, and pathophysiological basis. Neurologist. 2005;11:63-79.
- Dyck PJ, Albers JW, Anderson H, et al. Diabetic polyneuropathies: update on research definitions, diagnostic criteria and estimation of severity. Diabetes Metab Res Rev. 2011;27:620-628.
- Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. Diabetes. 2005; 54:1615-1625.
- Edwards JL, Vincent AM, Cheng HT, et al. Diabetic neuropathy: mechanisms to management. Pharmacol Ther. 2008;120:1-34.
- Saleh A, Roy Chowdhury SK, Smith DR, et al. Ciliary neurotrophic factor activates NF- κ B to enhance mitochondrial bioenergetics and prevent neuropathy in sensory neurons of streptozotocin induced diabetic rodents. Neuropharmacology. 2013;65:65-73.
- O'Brien PD, Hinder LM, Sakowski SA, et al. ER stress in diabetic peripheral neuropathy: a new therapeutic target. Antioxid Redox Signal. 2014.
- Ziegler D. Treatment of diabetic neuropathy and neuropathic pain: how far have we come? Diabetes Care. 2008; 31:255-261.
- Ziegler D, Low PA, Litchy WJ, et al. Efficacy and safety of antioxidant treatment with alpha-lipoic acid over 4 years in diabetic polyneuropathy: the NATHAN 1 trial. Diabetes Care. 2011;34:2054-2060.
- Chan YC, Lo YL, Chan ES. Immunotherapy for diabetic amyotrophy. Cochrane Database Syst Rev. 2012.
- Donofrio PD, Berger A, Brannagan TH III, et al. Consensus statement: the use of intravenous immunoglobulin in the treatment of neuromuscular conditions report of the AANEM ad hoc committee. Muscle Nerve. 2009;40:890-900.
- Sharma KR, Cross J, Farronay O, et al. Demyelinating neuropathy in diabetes mellitus. Arch Neurol. 2002;59:758-765.
- De Sousa EA, Chin RL, Sander HW, et al. Demyelinating findings in typical and atypical chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: sensitivity and specificity. J Clin Neuromuscul Dis. 2009;10:163-169.
- Laughlin RS, Dyck PJ, Melton LJ, et al. Incidence and prevalence of CIDP and the association of diabetes mellitus. Neurology. 2009;73:39-45.
- Grewal J, Bril V, Lewis GF, et al. Objective evidence for the reversibility of nerve injury in diabetic neuropathic cachexia. Diabetes Care. 2006;29:473-474.
- Dabby R, Sadeh M, Lampl Y, et al. Acute painful neuropathy induced by rapid correction of serum glucose levels in diabetic patients. Biomed Pharmacother. 2009;63:707-709.
- Ishii M. Neurologic complications of nondiabetic endocrine disorders. Continuum (Minneapolis Minn) 2014;20:560-579.
- Jansen HJ, Doebe' SRO, Louwerse ES, et al. Status epilepticus caused by a myxoedema coma. Neth J Med 2006;64(6):202-205.
- Lin SH, Lin YF. Propranolol rapidly reverses paralysis, hypokalemia, and hypophosphatemia in thyrotoxic periodic paralysis. Am J Kidney Dis. 2001;37:620-623.
- Moxley RT, Heatwole C. Channelopathies: Myotonic disorders and periodic paralysis. In: Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM, Schor NF, eds. Swaiman's pediatric neurology: Principles and practice. 5th ed. 2012;Vol.1:1683-1684.
- Klubo-Gwiedzinska J, Wartofsky L. Thyroid emergencies. Med Clin North Am 2012;96(2): 385-403.
- Dziezyc K, Karlinski M, Litwin T, et al. Compliant treatment with anti-copper agents prevents clinically overt Wilson's disease in presymptomatic patients. Eur J Neurol. 2014;21:332-337.
- European Association for Study of Liver. EASL clinical practice guidelines: Wilson's disease. J Hepatol. 2012;56:671-685.
- Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. Hepatology. 2014;60:715-735.
- Romero-Gómez M, Montagnese S, Jalan R. Hepatic encephalopathy in patients with acute decompensation of cirrhosis and acute-on-chronic liver failure. J Hepatol. 2015;62(2):437-447.
- Häussinger D, Kirchheis G, Fischer R, et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: a clinical manifestation of astrocyte swelling and low-grade cerebral edema? J Hepatol 2000;32:1035-1038.
- Görg B, Qvartskhava N, Bidmon HJ, et al. Oxidative stress markers in the brain of patients with cirrhosis and hepatic encephalopathy. Hepatology 2010;52:256-265.
- Ahboucha S, Talani G, Fanutza T, et al. Reduced brain levels of DHEAS in hepatic coma patients: significance for increased GABAergic tone in hepatic encephalopathy. Neurochem Int 2012;61:48-53.
- Sergeeva OA. GABAergic transmission in hepatic encephalopathy. Arch Biochem Biophys 2013;536:122-130.
- Mönkemüller K, malfertheiner P. Whipple's disease. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2008;6:32.
- Casella G, Tontini GE, Bassotti G, et al. Neurological disorders and inflammatory bowel diseases. World J Gastroenterol Continuum (Minneapolis Minn) 2017;23(3):744-761.
- Gekka M, Sugiyama T, Nomura M, et al. Histologically confirmed case of cerebral vasculitis associated with Crohn's disease: a case report. BMC Neurol 2015;15:169.
- DeFilippis EM, Barfield E, Leifer D, et al. Cerebral venous

- thrombosis in inflammatory bowel disease. *J Dig Dis* 2015;16(2):104-108.
- Mori's G. Inflammatory bowel disease: an increased risk factor for neurologic complications. *World J Gastroenterol* 2014;20(5):1228-1237.
- Pfeiffer RF. *Gastroenterology and Neurology*. Continuum (Minneapolis). 2017 Jun;23(3, Neurology of Systemic Disease):744-761.
- İşıkay S, Kocamaz H. the neurological face of celiac disease. *Arq Gastroenterol*. 2015 Jul-Sep;52(3):167-170.
- Hadjivassiliou M, Sanders DS, Grünewald RA, et al. Gluten sensitivity: from gut to brain. *Lancet Neurol*. 2010 Mar;9(3):318-330.
- Farre C, Humbert P, Vilar P, Varea V, Aldeguer X, Carnicer J, et al. Serological markers and HLA-DQ2 haplotype among firstdegree relatives of celiac patients. *Catalonian Coeliac Disease Study Group. Dig Dis Sci* 1999;44(11):2344-2349.
- Seifter JL, Samuels MA. Uremic encephalopathy and other brain disorders associated with renal failure. *Semin Neurol*. 2011;31(2):139-143.
- Hughes JR. Correlation between EEG and chemical changes in uremia. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1980;48(5):583-694.
- Hamed SA. Neurologic conditions and disorders of uremic syndrome of chronic kidney disease: presentations, causes, and treatment strategies. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2019 Jan;12(1):61-90.
- Yavuz A, Tetta C, Ersoy FF, et al. Uremic toxins: a new focus on an old subject. *Semin Dial*. 2005;18(3):203-211.
- Sozio SM, Armstrong PA, Coresh J, et al. Cerebrovascular disease incidence, characteristics, and outcomes in patients initiating dialysis: the choices for healthy outcomes in caring for ESRD (CHOICE) study. *Am J Kidney Dis*. 2009;54(3):468-477.
- Dad T, Weiner DE. Stroke and chronic kidney disease: epidemiology, pathogenesis, and management across kidney disease stages. *Semin Nephrol*. 2015;35(4):311-422.
- Masson P, Webster AC, Hong M, et al. Chronic kidney disease and the risk of stroke: A systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30(7):1162-1169.
- Sandsmark DK, Messé SR, Zhang X, et al. CRIC study investigators. Proteinuria, but not eGFR, predicts stroke risk in chronic kidney disease: chronic renal insufficiency cohort study. *Stroke*. 2015;46 (8):2075-2080.
- Kobayashi M, Hirawa N, Yatsu K, et al. Relationship between silent brain infarction and chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24(1):201-207.
- Fassbender K, Mielke O, Bertsch T, et al. Homocysteine in cerebral macroangiography and microangiopathy. *Lancet*. 1999;353(9164):1586-1587.
- Major RW, Cheung CK, Gray LJ, et al. Statins and cardiovascular primary prevention in CKD: A meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10(5):732-739.
- Spertini F, Wauters JP, Poulenas I. Carpal tunnel syndrome: a frequent, invalidating, longterm complication of chronic hemodialysis. *Clin Nephrol*. 1984;21(2):98-101.
- Semeniuk J, Shalansky KF, Taylor N, et al. Evaluation of the effect of intravenous l-carnitine on quality of life in chronic hemodialysis patients. *Clin Nephrol*. 2000;54(6):470-477.
- Kennedy AC, Linton AL, Eaton JC. Urea levels in cerebrospinal fluid after haemodialysis. *Lancet*. 1962;1(7226):410-411.
- Schrier RW (1988a). Pathogenesis of sodium and water retention in high-output and low-output cardiac failure, nephrotic syndrome, cirrhosis, and pregnancy (1). *N Engl J Med*. 1988 Oct 20;319(16):1065-1072.
- Schrier RW (1988b). Pathogenesis of sodium and water retention in high-output and low-output cardiac failure, nephrotic syndrome, cirrhosis, and pregnancy (2). *N Engl J Med*. 1988 Oct 27;319(17):1127-1134.
- Chang WT, Radin B, McCurdy MT (2014). Calcium, magnesium, and phosphate abnormalities in the emergency department. *Emerg Med Clin North Am* 32:349-366.

Bölüm 41

NÖROGENETİK HASTALIKLAR

Bülent YAPRAK¹

Sibel ÇIPLAK²

Serhat SEYHAN³

GİRİŞ

Nörogenetik son yıllarda hızla gelişmekte olan bir alandır. Genel popülasyonun %1'inden fazlasında çeşitli kromozom varyantları bulunmaktadır. Bu genetik varyantlar pek çok nörolojik hastalığın gelişiminden sorumlu tutulmaktadır. Genetik alanında yeni gelişmeler sonucu tespit edilen birçok spesifik genlerin nörolojik hastalıkların %80'inden fazlasında etiyolojide sorumlu tutulduğu bilinmektedir. Genetik alanındaki son gelişmeler bireyin genetik dizisini belirleyip buna uygun tedavi stratejileri ortaya çıkarmak ve tedavisi zor olan nadir hastalıkların tedavisinde ilerleme sağlamayı amaçlamaktadır. Bu çalışmada amacımız nörogenetik hastalıkların sınıflandırılması ve genetik varyasyonlarının ortaya konulması ile ilgili bilgileri yeniden gözden geçirmektir.

FDA (Food and Drug Administration) tarafından tanımlanan verilere göre ABD (Amerika Birleşik Devletleri) 'inde 200.000'den az, Avrupa'da ise 5/10000 sayıda insanı etkileyen ve sıklıkla genetik geçişli olan nadir hastalıklar tespit edilmiştir. Bu hastalıkların sayısı yaklaşık 6000 civarında olup dünya nüfusunun %6-10'unu etkilemektedir (1).

25 milyon civarında Amerikan vatandaşı ve 10 milyon civarında da Çin vatandaşı, nadir hastalık-

lardan etkilenmiştir. Söz konusu nadir hastalıkların %80'i genetik geçişli olup bir kısmı tek gen diğer bir bölümü de çoklu gen mutasyonlarına bağlı gelişmektedirler (2,3).

İnsan genomu 23 çift kromozomdan oluşmaktadır ve bunun 22'si otozom hücrelerden diğer bir kromozom da gonozom hücrelerden olmak üzere toplam 46 kromozomdan oluşmaktadır (4,5). Bu kromozomlar ortalama 80-300 bin baz çiftinden meydana gelmektedirler. Her bir kromozom kendi özdeş kromozomu ile karşı karşıya gelerek büyükten küçüğe doğru sıralanmakta ve "karyotip" olarak isimlendirilir. Kromozomlar içerisinde DNA'lar, DNA'lar içerisinde de genler yer almaktadırlar. DNA ise genetik materyaldir ve DNA (Deoksiribonükleik Asit) nükleotidlerin karşı karşıya gelmesi sonucu iki iplikten oluşan çift sarmallı bir yapıdadır. Nükleotidler; bir fosfat grubu, bir azotlu baz (Adenin, Timin, Guanin ve Sitozin gibi) ve bir pentoz (5 Karbonlu şekerden) oluşur. Adenin ve Guanin pürin bazı, Timin ve Sitozin pirimidin bazlarıdır. Adenin bazının karşısında Timin, Guanin bazının karşısına ise Sitozin gelmektedir. DNA'da saklanan genetik bilgilerin, RNA'ya aktarılmasına "Transkripsiyon" denir. Transkripsiyon ile RNA'ya kopyalanan genetik bilgilerin bir protein molekülü haline çevrilmesine de "Translasyon" denir. Bu olayların tamamı gen ekspresyonu olarak ifade edilir (6,7).

¹ Uzman Doktor, Malatya Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç hastalıkları Kliniği dr_bulent yaprak@hotmail.com

² Uzman Doktor, Malatya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği dr.sibel_ciplak@hotmail.com

³ Uzman Doktor, Özel Medipol hastanesi Genetik Kliniği ,drserhatseyhan@gmail.com

mu 12p11.2-q13.1 kromozomundaki *LRRK2* genindeki mutasyonlara bağlı PARK8'dir (106,107).

LRRK2'nin en sık mutasyonu olan G2019S bulguları idiyopatik parkinsonizme benzer bulgular göstermektedir(108,109).

Parkin (PARK2) gen mutasyonları, otozomal resesif kalıtım gösterir. Hastalık semptomları 50 yaşından önce başlar ve de distoni ve postural instabilite çok daha erken görülmektedir(110,111).

Mitokondriyal PTEN aracılı Kinaz 1 geninin (PINK1,PARK6) mutasyonları da otozomal resesif geçişlidir (112,113).

Mitokondriyal *DJ-1* geninin (*PARK7*) mutasyonları, otozomal resesif kalıtım paternine uymaktadır(114,115). Tüm bu gen mutasyonları Parkinson hastalığı ile ilişkili başlıca genetik faktörler arasında yer almaktadırlar.

MİGREN

Migren episodik, şiddetli baş ağrıları ile karakterize yaygın sık görülen ve işlevselliği etkileyen en sık görülen nörolojik hastalıklardan biridir (116,117).

Trigeminal afferentlerin uyarılması ve inflamatuvar maddelerin salınımı sonucunda, vazodilasyon ve ağrı meydana gelir. Aile öyküsü bulunanlarda 2-3 kat daha sık görülmektedir (43,45).

Familiyal hemiplejik migren (FHM)'de, motor güçsüzlük ve sık auralı migren atakları görülür. CACNA1A (Kalsiyum kanalı), ATP1A2 (Sodyum-potasyum ATP pompası) ve SCN1A (Sodyum kanalı) iyon kanallarında otozomal dominant mutasyon ile karakterizedir (118,119).

NOTCH3 geninde mutasyon sonucu gelişen vasküler değişiklikler, demans, migren ve enfarkt görülen tablo CADASIL olarak adlandırılmaktadır (120).

SONUÇ

Nörogenetik tıpta hızlı gelişmekte ve gelecekte umut vaat etmektedir. Gelişmekte olan pek çok genetik testlerle monogenik ve poligenik birçok genetik hastalığın tanısını koyma konusunda önemli aşamalar kaydedilmiştir. Spinal müsküler

atrofi gibi birçok hastalığın tedavisinde de önemli gelişmeler tespit edilmiştir. Bununla birlikte nörogenetik alanında gelecekte de pek çok genetik hastalığın tanı ve tedavisinde ilerlemeler sağlanacağı konusunda, çok merkezli çalışmaların devam edeceğini ve yeni hedefler göstermesini bekliyoruz.

Anahtar Kelimeler: Nöro-genetik, otozomal dominant, otozomal resesif, X'e bağlı geçiş

KAYNAKLAR

1. Dos Santos Luz G, Da Silva MRS, De Montigny F. Rare diseases: Diagnostic and therapeutic journey of the families of affected people. ACTA Paul Enferm. 2015;28(5):395-400.
2. Rhee TG. Policymaking for orphan drugs and its challenges. Vol. 17, AMA Journal of Ethics. 2015. p. 776-9.
3. Gong S, Jin S. Current progress in the management of rare diseases and orphan drugs in China. Intractable Rare Dis Res. 2012;1(2):45-52.
4. Collins FS, Lander ES, Rogers J, et al. Finishing the euchromatic sequence of the human genome. Nature. 2004;431(7011):931-45.
5. Lander ES, Linton LM, Birren B, et al. Initial sequencing and analysis of the human genome. Nature. 2001;409(6822):860-921.
6. Ng P, Tan JJS, Ooi HS, et al. Multiplex sequencing of paired-end ditags (MS-PET): A strategy for the ultra-high-throughput analysis of transcriptomes and genomes. Nucleic Acids Res. 2006;34(12).
7. Ng P, Wei C-L, Ruan Y. Paired-End diTagging for Transcriptome and Genome Analysis. In: Current Protocols in Molecular Biology. 2007.
8. McCarthy MI, Abecasis GR, Cardon LR, Goldstein DB, Little J, Ioannidis JPA, et al. Genome-wide association studies for complex traits: Consensus, uncertainty and challenges. Vol. 9, Nature Reviews Genetics. 2008. p. 356-69.
9. Klepper J. GLUT1 deficiency syndrome in clinical practice. Epilepsy Res. 2012;100(3):272-7.
10. Faber CG, Hoeijmakers JGJ, Ahn HS, Cheng X, Han C, Choi JS, et al. Gain of function Na V1.7 mutations in idiopathic small fiber neuropathy. Ann Neurol. 2012;71(1):26-39.
11. Goldberg YP, Macfarlane J, Macdonald ML, Thompson J, Dube MP, Mattice M, et al. Loss-of-function mutations in the Nav1.7 gene underlie congenital indifference to pain in multiple human populations. Clin Genet. 2007;71(4):311-9.
12. EURORDIS Rare Diseases Europe. What Is a Rare Disease? Rare Dis Eur. 2007;14-5.
13. Upadhyaya M, Cooper DN. Molecular diagnosis of facioscapulohumeral muscular dystrophy. Expert Rev Mol Diagn. 2002 Mar;2(2):160-71.
14. Lunt PW, Jardine PE, Koch M, Maynard J, Osborn M, Williams M, et al. Phenotypic-genotypic correlation will assist genetic counseling in 4q35-facioscapu-

- lohumeral muscular dystrophy. Muscle Nerve. 1995 Jan;18(S13):S103-9.
15. Dundar M. TIBBİ GENETİK VE KLİNİK UYGULAMALARI. 2016. 1-1222 p.
16. Lemmers RJ, Miller DG, van der Maarel SM. Facioscapulohumeral Muscular Dystrophy. GeneReviews®. University of Washington, Seattle; 1993.
17. Chen H. Atlas of genetic diagnosis and counseling. Atlas of Genetic Diagnosis and Counseling. 2017. 1-3080 p.
18. Blumen SC, Sadeh M, Korczyn AD, Rouche A, Nisipeanu P, Asherov A, et al. Intranuclear inclusions in oculopharyngeal muscular dystrophy among Bukhara Jews. Neurology. 1996 May;46(5):1324-8.
19. Brais B, Bouchard J-P, Gosselin F, Xie Y-G, Fardeau M, Tomé FMS, et al. Using the full power of linkage analysis in 11 French Canadian families to fine map the oculopharyngeal muscular dystrophy gene. Neuromuscul Disord. 1997 Oct;7:S70-4.
20. Tennyson CN, Klamut HJ, Worton RG. The human dystrophin gene requires 16 hours to be transcribed and is cotranscriptionally spliced. Nat Genet. 1995 Feb;9(2):184-90.
21. Jacobs PA, Hunt PA, Mayer M, Bart RD. Duchenne muscular dystrophy (DMD) in a female with an X/autosome translocation: Further evidence that the DMD locus is at Xp21. Am J Hum Genet. 1981 Jul;33(4):513-8.
22. Chelly J, Marlhens F, Le Marec B, Jeanpierre M, Lambert M, Hamard G, et al. De novo DNA microdeletion in a girl with Turner syndrome and Duchenne muscular dystrophy. Hum Genet. 1986 Oct;74(2):193-6.
23. Quan F, Janas J, Toth-Fejel S, Johnson DB, Wolford JK, Popovich BW. Uniparental disomy of the entire X chromosome in a female with Duchenne muscular dystrophy. Am J Hum Genet. 1997 Jan;60(1):160-5.
24. Katayama Y, Tran VK, Hoan NT, Zhang Z, Goji K, Yagi M, et al. Co-occurrence of mutations in both dystrophin- and androgen-receptor genes is a novel cause of female Duchenne muscular dystrophy. Hum Genet. 2006 Jun;119(5):516-9.
25. Worton RG, Thompson MW. Genetics of Duchenne Muscular Dystrophy. Annu Rev Genet. 1988 Dec;22(1):601-29.
26. Yan J, Feng J, Buzin CH, Scaringe W, Liu Q, Mendell JR, et al. Three-tiered noninvasive diagnosis in 96% of patients with Duchenne muscular dystrophy (DMD). Hum Mutat. 2004 Feb;23(2):203-4.
27. Dent KM, Dunn DM, von Niederhausern AC, Aoyagi AT, Kerr L, Bromberg MB, et al. Improved molecular diagnosis of dystrophinopathies in an unselected clinical cohort. Am J Med Genet Part A. 2005 Apr;134A(3):295-8.
28. Den Dunnen JT, Grootsholten PM, Bakker E, Blonden LA, Ginjaar HB, Wapenaar MC, et al. Topography of the Duchenne muscular dystrophy (DMD) gene: FIGE and cDNA analysis of 194 cases reveals 115 deletions and 13 duplications. Am J Hum Genet. 1989 Dec;45(6):835-47.
29. White S, Kalf M, Liu Q, Villerius M, Engelsma D, Kriek M, et al. Comprehensive Detection of Genomic Duplications and Deletions in the DMD Gene, by Use of Multiplex Amplifiable Probe Hybridization. Am J Hum Genet. 2002 Aug;71(2):365-74.
30. Bennett RR, den Dunnen J, O'Brien KF, Darras BT, Dunkel LM. Detection of mutations in the dystrophin gene via automated DHPLC screening and direct sequencing. BMC Genet. 2001;2(1):17.
31. Mendell JR, Buzin CH, Feng J, Yan J, Serrano C, Sangani DS, et al. Diagnosis of Duchenne dystrophy by enhanced detection of small mutations. Neurology. 2001 Aug;57(4):645-50.
32. Darras BT, Urion DK, Ghosh PS. Dystrophinopathies. GeneReviews®. University of Washington, Seattle; 1993.
33. Essen AJ van, Mulder IM, Vlies P van der, Hout AH van der, Buys CHCM, Hofstra RMW, et al. Detection of point mutation in dystrophin gene reveals somatic and germline mosaicism in the mother of a patient with Duchenne muscular dystrophy. Am J Med Genet. 2003 Apr;118A(3):296-8.
34. Bonne G, Leturcq F, Ben Yaou R. Emery-Dreifuss Muscular Dystrophy. GeneReviews®. University of Washington, Seattle; 1993.
35. Emery AEH. Emery-Dreifuss syndrome. J Med Genet. 1989 Oct;26(10):637-41.
36. Bécane HM, Bonne G, Varnous S, Muchir A, Ortega V, Hammouda EH, et al. High incidence of sudden death with conduction system and myocardial disease due to lamins A and C gene mutation. Pacing Clin Electrophysiol. 2000 Nov;23(11 Pt 1):1661-6.
37. Bonne G, Mercuri E, Muchir A, Urtizberea A, Bécane HM, Recan D, et al. Clinical and molecular genetic spectrum of autosomal dominant Emery-Dreifuss muscular dystrophy due to mutations of the lamin A/C gene. Ann Neurol. 2000 Aug;48(2):170-80.
38. Mercuri E, Brown SC, Nihoyannopoulos P, Poulton J, Kinali M, Richard P, et al. Extreme variability of skeletal and cardiac muscle involvement in patients with mutations in exon 11 of the lamin A/C gene. Muscle Nerve. 2005 May;31(5):602-9.
39. Benedetti S, Menditto I, Degano M, Rodolico C, Merlini L, D'Amico A, et al. Phenotypic clustering of lamin A/C mutations in neuromuscular patients. Neurology. 2007 Sep;69(12):1285-92.
40. OMIM - Online Mendelian Inheritance in Man.
41. Dinçer P, Leturcq F, Richard I, Piccolo F, Yalnizoğlu D, De Toma C, et al. A biochemical, genetic, and clinical survey of autosomal recessive limb girdle muscular dystrophies in Turkey. Ann Neurol. 1997 Aug;42(2):222-9.
42. Richard I, Brenguier L, Dinçer P, Roudaut C, Bady B, Burgunder JM, et al. Multiple independent molecular etiology for limb-girdle muscular dystrophy type 2A patients from various geographical origins. Am J Hum Genet. 1997 May;60(5):1128-38.
43. Beckmann JS, Richard I, Hillaire D, Broux O, Antignac C, Bois E, et al. A gene for limb-girdle muscular dystrophy maps to chromosome 15 by linkage. C R Acad Sci III. 1991;312(4):141-8.
44. Vissing J, Barresi R, Witting N, Van Ghelue M, Gammelgaard L, Bindoff LA, et al. A heterozygous 21-bp deletion in CAPN3 causes dominantly inherited limb girdle muscular dystrophy. Brain. 2016 Aug;139(8):2154-63.
45. Angelini C, Fanin M. Calpainopathy. GeneReviews®. University of Washington, Seattle; 1993.
46. Liu J, Aoki M, Illa I, Wu C, Fardeau M, Angelini C, et al. Dysferlin, a novel skeletal muscle gene, is mutated in

- Miyoshi myopathy and limb girdle muscular dystrophy. *Nat Genet.* 1998 Sep;20(1):31–6.
47. Aoki M. Dysferlinopathy. *GeneReviews*®. University of Washington, Seattle; 1993.
48. ten Dam L, Frankhuizen WS, Linssen WHJP, Straathof CS, Niks EH, Faber K, et al. Autosomal recessive limb-girdle and Miyoshi muscular dystrophies in the Netherlands: The clinical and molecular spectrum of 244 patients. *Clin Genet.* 2019 Aug;96(2):126–33.
49. Penttilä S, Palmio J, Udd B. ANO5-Related Muscle Diseases [Internet]. *GeneReviews*®. University of Washington, Seattle; 1993. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23193613>
50. MacDonald ME, Ambrose CM, Duyao MP, Myers RH, Lin C, Srinidhi L, et al. A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. *Cell.* 1993;72(6):971–83.
51. Gil JM, Rego AC. Mechanisms of neurodegeneration in Huntington's disease. Vol. 27, *European Journal of Neuroscience.* 2008. p. 2803–20.
52. Trottier Y, Devys D, Imbert G, Saudou F, An I, Lutz Y, et al. Cellular localization of the Huntington's disease protein and discrimination of the normal and mutated form. *Nat Genet.* 1995;10(1):104–10.
53. Dayalu P, Albin RL. Huntington Disease: Pathogenesis and Treatment. Vol. 33, *Neurologic Clinics.* 2015. p. 101–14.
54. Semaka A, Kay C, Doty C, Collins JA, Bijlsma EK, Richards F, et al. CAG size-specific risk estimates for intermediate allele repeat instability in Huntington disease. *J Med Genet.* 2013;50(10):696–703.
55. Andrew SE, Goldberg YP, Kremer B, Telenius H, Theilmann J, Adam S, et al. The relationship between trinucleotide (CAG) repeat length and clinical features of Huntington's disease. *Nat Genet.* 1993;4(4):398–403.
56. Lee JM, Ramos EM, Lee JH, Gillis T, Mysore JS, Hayden MR, et al. CAG repeat expansion in Huntington disease determines age at onset in a fully dominant fashion. *Neurology.* 2012;78(10):690–5.
57. Wexler NS, Lorimer J, Porter J, Gomez F, Moskowitz C, Shackell E, et al. Venezuelan kindreds reveal that genetic and environmental factors modulate Huntington's disease age of onset. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004;101(10):3498–503.
58. Arning L, Kraus PH, Valentin S, Saft C, Andrich J, Eppelen JT. NR2A and NR2B receptor gene variations modify age at onset in Huntington disease. *Neurogenetics.* 2005;6(1):25–8.
59. Furtado S, Suchowersky O, Barry Rewcastle N, Graham L, Klimek M Lou, Garber A. Relationship between trinucleotide repeats and neuropathological changes in Huntington's disease. *Ann Neurol.* 1996;39(1):132–6.
60. Rosenblatt A, Liang KY, Zhou H, Abbott MH, Gourley LM, Margolis RL, et al. The association of CAG repeat length with clinical progression in Huntington disease. *Neurology.* 2006;66(7):1016–20.
61. Bates GP, Dorsey R, Gusella JF, Hayden MR, Kay C, Leavitt BR, et al. Huntington disease. Vol. 1, *Nature Reviews Disease Primers.* 2015.
62. Duyao M, Ambrose C, Myers R, Novelletto A, Persichetti F, Frontali M, et al. Trinucleotide repeat length instability and age of onset in Huntington's disease. *Nat Genet.* 1993;4(4):387–92.
63. Telenius H, Almqvist E, Kremer B, Spence N, Squitieri F, Nichol K, et al. Somatic mosaicism in sperm is associated with intergenerational (CAG)_n changes in huntington disease. *Hum Mol Genet.* 1995;4(2):189–95.
64. Renaud M, Tranchant C, Martin JVT, Mochel F, Synofzik M, van de Warrenburg B, et al. A recessive ataxia diagnosis algorithm for the next generation sequencing era. *Ann Neurol.* 2017;82(6):892–9.
65. Manto MU. The wide spectrum of spinocerebellar ataxias (SCAs). Vol. 4, *Cerebellum.* 2005. p. 2–6.
66. Trottier Y, Lutz Y, Stevanin G, Imbert G, Devys D, Cancel G, et al. Polyglutamine expansion as a pathological epitope in huntington's disease and four dominant cerebellar ataxias. *Nature.* 1995;378(6555):403–6.
67. Bird TD. Myotonic Dystrophy Type 1. *GeneReviews*®. University of Washington, Seattle; 1993.
68. Liquori CL, Ricker K, Moseley ML, Jacobsen JF, Kress W, Naylor SL, et al. Myotonic dystrophy type 2 caused by a CCTG expansion in intron 1 of ZNF9. *Science.* 2001 Aug;293(5531):864–7.
69. Liquori CL, Ikeda Y, Weatherspoon M, Ricker K, Schorser BGH, Dalton JC, et al. Myotonic Dystrophy Type 2: Human Founder Haplotype and Evolutionary Conservation of the Repeat Tract. *Am J Hum Genet.* 2003 Oct;73(4):849–62.
70. Carey JC, Laub JM, Hall BD. Penetrance and variability in neurofibromatosis: a genetic study of 60 families. *Birth Defects Orig Artic Ser.* 1979;15(5B):271–81.
71. Friedman JM. Epidemiology of neurofibromatosis type 1. *Am J Med Genet.* 1999 Mar;89(1):1–6.
72. Carmen Valero M, Martín Y, Hernández-Imaz E, Marina Hernández A, Meleán G, María Valero A, et al. A Highly Sensitive Genetic Protocol to Detect NF1 Mutations. *J Mol Diagnostics.* 2011 Mar;13(2):113–22.
73. Evans DG, Bowers N, Burkitt-Wright E, Miles E, Garg S, Scott-Kitching V, et al. Comprehensive RNA Analysis of the NF1 Gene in Classically Affected NF1 Affected Individuals Meeting NIH Criteria has High Sensitivity and Mutation Negative Testing is Reassuring in Isolated Cases With Pigmentary Features Only. *EBioMedicine.* 2016 May;7:212–20.
74. Maruoka R, Takenouchi T, Torii C, Shimizu A, Misu K, Higasa K, et al. The Use of Next-Generation Sequencing in Molecular Diagnosis of Neurofibromatosis Type 1: A Validation Study. *Genet Test Mol Biomarkers.* 2014 Nov;18(11):722–35.
75. van Minkelen R, van Bever Y, Kromoseto JNR, Withagen-Hermans CJ, Nieuwlaet A, Halley DJJ, et al. A clinical and genetic overview of 18 years neurofibromatosis type 1 molecular diagnostics in the Netherlands. *Clin Genet.* 2014 Apr;85(4):318–27.
76. Kluwe L, Siebert R, Gesk S, Friedrich RE, Tinschert S, Kehrer-Sawatzki H, et al. Screening 500 unselected neurofibromatosis 1 patients for deletions of the NF1 gene. *Hum Mutat.* 2004 Feb;23(2):111–6.
77. Pasmant E, Sabbagh A, Spurlock G, Laurendeau I, Grillo E, Hamel M-J, et al. NF1 microdeletions in neurofibromatosis type 1: from genotype to phenotype. *Hum Mutat.* 2010 May;31(6):E1506–18.

78. Sloan JB, Fretzin DF, Bovenmyer DA. Genetic counseling in segmental neurofibromatosis. *J Am Acad Dermatol*. 1990 Mar;22(3):461–7.
79. Evans DG. Neurofibromatosis 2. GeneReviews®. University of Washington, Seattle; 1993.
80. Evans DGR. Neurofibromatosis type 2 (NF2): A clinical and molecular review. *Orphanet J Rare Dis*. 2009 Dec;4(1):16.
81. Halliday D, Emmanouil B, Pretorius P, MacKeith S, Painter S, Tomkins H, et al. Genetic Severity Score predicts clinical phenotype in NF2. *J Med Genet*. 2017;54(10):657–64.
82. Smith MJ, Urquhart JE, Harkness EF, Miles EK, Bowers NL, Byers HJ, et al. The Contribution of Whole Gene Deletions and Large Rearrangements to the Mutation Spectrum in Inherited Tumor Predisposing Syndromes. *Hum Mutat*. 2016 Mar;37(3):250–6.
83. Kluwe L, Mautner V, Heinrich B, Dezube R, Jacoby LB, Friedrich RE, et al. Molecular study of frequency of mosaicism in neurofibromatosis 2 patients with bilateral vestibular schwannomas. *J Med Genet*. 2003 Feb;40(2):109–14.
84. Moyhuddin A, Baser ME, Watson C, Purcell S, Ramsden RT, Heiberg A, et al. Somatic mosaicism in neurofibromatosis 2: Prevalence and risk of disease transmission to offspring. *J Med Genet*. 2003 Jun;40(6):459–63.
85. Evans DGR, Ramsden RT, Shenton A, Gokhale C, Bowers NL, Huson SM, et al. Mosaicism in neurofibromatosis type 2: an update of risk based on uni/bilaterality of vestibular schwannoma at presentation and sensitive mutation analysis including multiple ligation-dependent probe amplification. *J Med Genet*. 2007 Jan;44(7):424–8.
86. Evans D, Bowers N, Huson S, Wallace A. Mutation type and position varies between mosaic and inherited NF2 and correlates with disease severity. *Clin Genet*. 2013 Jun;83(6):594–5.
87. Northrup H, Wheless JW, Bertin TK, Lewis RA. Variability of expression in tuberous sclerosis. *J Med Genet*. 1993 Jan;30(1):41–33.
88. Sancak O, Nellist M, Goedbloed M, Elfferich P, Wouters C, Maat-Kievit A, et al. Mutational analysis of the TSC1 and TSC2 genes in a diagnostic setting: genotype – phenotype correlations and comparison of diagnostic DNA techniques in Tuberous Sclerosis Complex. *Eur J Hum Genet*. 2005 Jun;13(6):731–41.
89. Au KS, Williams AT, Roach ES, Batchelor L, Sparagana SP, Delgado MR, et al. Genotype/phenotype correlation in 325 individuals referred for a diagnosis of tuberous sclerosis complex in the United States. *Genet Med*. 2007 Feb;9(2):88–100.
90. Jones AC, Shyamsundar MM, Thomas MW, Maynard J, Idziaszczyk S, Tomkins S, et al. Comprehensive Mutation Analysis of TSC1 and TSC2—and Phenotypic Correlations in 150 Families with Tuberous Sclerosis. *Am J Hum Genet*. 1999 May;64(5):1305–15.
91. Dabora SL, Jozwiak S, Franz DN, Roberts PS, Nieto A, Chung J, et al. Mutational Analysis in a Cohort of 224 Tuberous Sclerosis Patients Indicates Increased Severity of TSC2, Compared with TSC1, Disease in Multiple Organs. *Am J Hum Genet*. 2001 Jan;68(1):64–80.
92. Rose VM, Au K-S, Pollom G, Roach ES, Prashner HR, Northrup H. Germ-Line Mosaicism in Tuberous Sclerosis: How Common? *Am J Hum Genet*. 1999 Apr;64(4):986–92.
93. Mosser J, Douar AM, Sarde CO, Kioschis P, Feil R, Mosser H, et al. Putative X-linked adrenoleukodystrophy gene shares unexpected homology with ABC transporters. *Nature*. 1993;361(6414):726–30.
94. McGuinness MC, Lu J-F, Zhang H-P, Dong G-X, Heinzer AK, Watkins PA, et al. Role of ALDP (ABCD1) and Mitochondria in X-Linked Adrenoleukodystrophy. *Mol Cell Biol*. 2003;23(2):744–53.
95. Wanders RJA, Waterham HR. Peroxisomal disorders: The single peroxisomal enzyme deficiencies. Vol. 1763, *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Cell Research*. 2006. p. 1707–20.
96. van Roermund CWT, Visser WF, IJlst L, van Cruchten A, Boek M, Kulik W, et al. The human peroxisomal ABC half transporter ALDP functions as a homodimer and accepts acyl-CoA esters. *FASEB J*. 2008;22(12):4201–8.
97. Mercer JFB. The molecular basis of copper-transport diseases. Vol. 7, *Trends in Molecular Medicine*. 2001. p. 64–9.
98. Singleton AB, Farrer MJ, Bonifati V. The genetics of Parkinson's disease: Progress and therapeutic implications. Vol. 28, *Movement Disorders*. 2013. p. 14–23.
99. Tanner CM, Ottman R, Goldman SM, Ellenberg J, Chan P, Mayeux R, et al. Parkinson disease in twins: An etiologic study. *J Am Med Assoc*. 1999;281(4):341–6.
100. Klein C, Schlossmacher MG. Parkinson disease, 10 years after its genetic revolution: Multiple clues to a complex disorder. Vol. 69, *Neurology*. 2007. p. 2093–104.
101. Sidransky E, Nalls MA, Aasly JO, Aharon-Peretz J, Annesi G, Barbosa ER, et al. Multicenter analysis of glucocerebrosidase mutations in Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2009;361(17):1651–61.
102. Murphy KE, Gysbers AM, Abbott SK, Tayebi N, Kim WS, Sidransky E, et al. Reduced glucocerebrosidase is associated with increased α -synuclein in sporadic Parkinson's disease. *Brain*. 2014;137(3):834–48.
103. Stefanis L. α -Synuclein in Parkinson's disease. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012;2(2).
104. Polymeropoulos MH, Higgins JJ, Golbe LI, Johnson WG, Ide SE, Di Iorio G, et al. Mapping of a gene for Parkinson's disease to chromosome 4q21-q23. *Science* (80-). 1996;274(5290):1197–9.
105. Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, Ide SE, Dehejia A, Dutra A, et al. Mutation in the α -synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science* (80-). 1997;276(5321):2045–7.
106. Funayama M, Hasegawa K, Kowa H, Saito M, Tsuji S, Obata F. A new locus for Parkinson's Disease (PARK8) maps to chromosome 12p11.2-q13.1. *Ann Neurol*. 2002;51(3):296–301.
107. Paisán-Ruiz C, Jain S, Evans EW, Gilks WP, Simón J, Van Der Brug M, et al. Cloning of the gene containing mutations that cause PARK8-linked Parkinson's disease. *Neuron*. 2004;44(4):595–600.
108. Trinh J, Zeldenrust FMJ, Huang J, Kasten M, Schaake S, Petkovic S, et al. Genotype-phenotype relations for the Parkinson's disease genes SNCA, LRRK2, VPS35: MDS-Gene systematic review. Vol. 33, *Movement Disorders*.

2018. p. 1857–70.

109. Healy DG, Falchi M, O’Sullivan SS, Bonifati V, Durr A, Bressman S, et al. Phenotype, genotype, and worldwide genetic penetrance of LRRK2-associated Parkinson’s disease: a case-control study. *Lancet Neurol.* 2008;7(7):583–90.
110. Lücking CB, Dürr A, Bonifati V, Vaughan J, De Michele G, Gasser T, et al. Association between early-onset Parkinson’s disease and mutations in the parkin gene. *N Engl J Med.* 2000;342(21):1560–7.
111. Doherty KM, Silveira-Moriyama L, Parkkinen L, Healy DG, Farrell M, Mencacci NE, et al. Parkin disease: A clinicopathologic entity? *JAMA Neurol.* 2013;70(5):571–9.
112. Valente EM, Abou-Sleiman PM, Caputo V, Muqit MMK, Harvey K, Gispert S, et al. Hereditary early-onset Parkinson’s disease caused by mutations in PINK1. *Science* (80-). 2004;304(5674):1158–60.
113. Valente EM, Salvi S, Ialongo T, Marongiu R, Elia AE, Caputo V, et al. PINK1 mutations are associated with sporadic early-onset Parkinsonism. *Ann Neurol.* 2004;56(3):336–41.
114. Bonifati V, Rizzu P, Van Baren MJ, Schaap O, Breedveld GJ, Krieger E, et al. Mutations in the DJ-1 gene associated with autosomal recessive early-onset parkinsonism. *Science* (80-). 2003;299(5604):256–9.
115. Hague S, Rogaeva E, Hernandez D, Gulick C, Singleton A, Hanson M, et al. Early-onset Parkinson’s disease caused by a compound heterozygous DJ-1 mutation. *Ann Neurol.* 2003;54(2):271–4.
116. Olesen J. The international classification of headache disorders. Vol. 48, *Headache.* 2008. p. 691–3.
117. Steiner TJ, Stovner LJ, Vos T. GBD 2015: migraine is the third cause of disability in under 50s. Vol. 17, *Journal of Headache and Pain.* 2016.
118. Wieser T, Mueller C, Evers S, Zierz S, Deufel T. Absence of known familial hemiplegic migraine (FHM) mutations in the CACNA1A gene in patients with common migraine: Implications for genetic testing. *Clin Chem Lab Med.* 2003;41(3):272–5.
119. Kirchmann M, Thomsen LL, Olesen J. The CACNA1A and ATP1A2 genes are not involved in dominantly inherited migraine with aura. *Am J Med Genet - Neuropsychiatr Genet.* 2006;141 B(3):250–6.
120. Tan RYY, Markus HS. CADASIL: Migraine, encephalopathy, stroke and their inter-relationships. *PLoS One.* 2016;11(6).